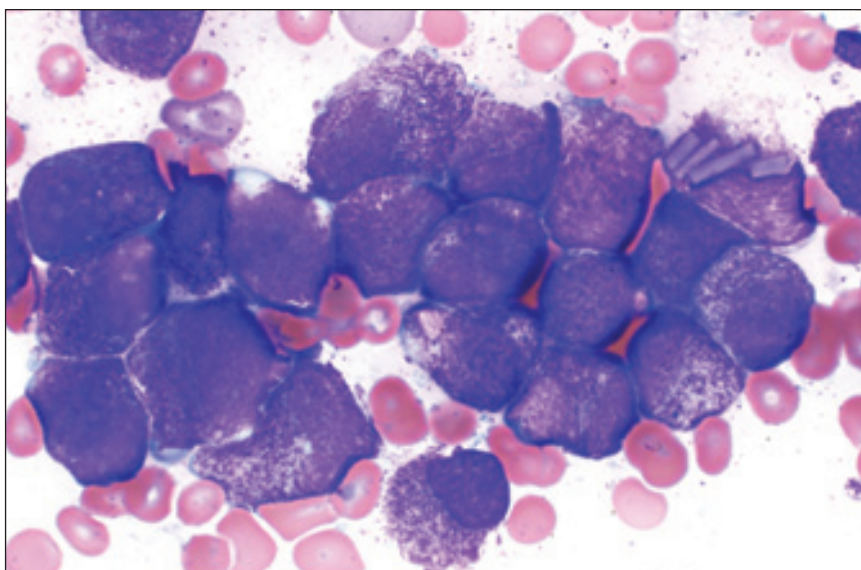


Transfuze a hematologie *čas*

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 excerptováno v databázi SCOPUS.
Excerptováno v BIBLIOGRAPHIA MEDICA ČECHOSLOVACA.

Akutní myeloidní leukémie – jak se změnil přístup v diagnostice, stratifikaci rizika a možnostech léčby
P. Žák

Venetoklax plus azacitidin jako přemostující terapie k alogenní transplantaci krvetvorných buněk u nemocných s akutní myeloidní leukémií
M. Čerňan et T. Szotkowski

Léčba mnohočetného myelomu s projevy choroby z ukládání lehkých řetězců; kompletní remise s negativitou minimální reziduální nemoci po léčbě daratumumabem, dexametazonem a lenalidomidem – popis případu a přehled literatury
Z. Adam et al.

Zásady účelné hemoterapie
M. Bohoněk et al.



ŠANCE NA DELŠÍ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S AML^{1,3}

Pro pacienty s nově diagnostikovanou AML, kteří nejsou vhodní pro intenzivní chemoterapii¹

- Venclyxto je prvním schváleným inhibitor BCL-2 pro léčbu AML²
- Synergické působení v kombinaci s HMA (AZA) in vitro³
- Kombinace VEN + AZA v 1. linii léčby AML signifikantně prodloužila celkové přežití oproti AZA samotnému¹
- Kombinace VEN + AZA minimalizuje závislost na transfuzích¹



VENCLYXTO + AZACITIDIN

Léčba kombinací VEN + AZA, ve srovnání s AZA samotným, prodloužila medián celkového přežití o 50 %^{4,5}

Zkrácené informace o léčivém přípravku - informace zaměřené pouze na léčbu akutní myeloidní leukemie (AML)

Název léčivého přípravku: Vendlyxto 10 mg potahované tablety; Vendlyxto 50 mg potahované tablety; Vendlyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Přípravek Vendlyxto v kombinaci s hypometylační látkou je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, užívání přípravků obsahujících 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. Zahajovací dávka je 100 mg venetoklaxu 1. den, 200 mg 2. den a 400 mg 3. a každý další den. Azacitidin se má podávat v dávce 75 mg/m² intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Decitabin se má podávat v dávce 20 mg/m² intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Podávání venetoklaxu lze podle potřeby přerušit kvůli léčbě hematologické toxicity a obnově krevního obrazu (viz tabulka v SPC). U podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou se má pokračovat, dokud není zjištěna progresse onemocnění nebo nepříjemná toxicita. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě 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 pacienti 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 snížit dávku minimálně o 50 %. Tyto pacienti je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Vendlyxto 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:** U pacientů je třeba dodržovat profylaktická opatření proti TLS: Všichni pacienti mají mít před zahájením podávání venetoklaxu počet leukocytů < 25 × 10⁹/l a před léčbou může být vyžadována cytoredukcí. Všichni pacienti mají být před zahájením první dávky venetoklaxu a během fáze titrace dávky dostatečně hydratováni a mají dostávat přípravky snižující hyperurikémii. Zhodnoťte biochemické hodnoty v krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a preexistující abnormality korigujte před zahájením léčby venetoklaxem. Sledujte biochemické hodnoty v krvi související s TLS podle časového harmonogramu uvedeného v SPC. U pacientů s rizikovými faktory pro TLS se mají zvážit další opatření včetně intenzivnějšího laboratorního monitorování a snížení zahajovací dávky venetoklaxu. U pacientů s AML je před zahájením léčby častá neutropenie 3. nebo 4. stupně. Počet neutrofilů se může při podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou zhoršit. Neutropenie se může v dalších cyklech léčby vyskytnout znovu. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušit léčbu nebo snížit dávku. 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 snížit jeho dávku a použít růstové faktory (např. G-CSF), podle potřeby. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** Ve studii VIALE A byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kteréžkoli stupně trombocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie, nauzea, průjem, zvracení, anémie, únava, pneumonie, hypokalemie a snížená chuť k jídlu. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s azacitidinem, byly febrilní neutropenie, pneumonie, sepsa a krvácení. Ve studii M14 358 byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s decitabinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kteréžkoli stupně trombocytopenie, febrilní neutropenie, nauzea, krvácení, pneumonie, průjem, únava, závratě/synkopa, zvracení, neutropenie, hypotenze, hypokalemie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, bolest břicha a anémie. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) byly febrilní neutropenie, pneumonie, bakteriémie a sepsa. 30denní mortalita ve studii VIALE A byla 7,4 % (21/283) v rameni s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem a 6,3 % (9/144) v rameni s placebem a azacitidinem. 30denní mortalita ve studii M14 358 byla u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem 6,5 % (2/31). Přerušeni léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u AML: Ve studii VIALE A došlo k ukončení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků u 24 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a azacitidinu. Ke snížení dávky venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 2 % pacientů. K přerušeni podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 72 % pacientů. U pacientů, u kterých došlo k vymizení leukemických buněk z kostní dřeviny, bylo u 53 % podávání přerušeno z důvodu ANC < 500/mikrolitr. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni podávání venetoklaxu (> 10 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, pneumonie a trombocytopenie. Ve studii M14 358 došlo k ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků u 26 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a decitabinu. Ke snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 6 % pacientů. K přerušeni podávání v důsledku nežádoucích účinků došlo u 65 % pacientů; nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni podávání venetoklaxu (≥ 5 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, snížený počet neutrofilů, pneumonie, snížený počet trombocytů a snížený počet leukocytů. 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, induktoři CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žaludeční kyseliny, sekvstranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienti 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 induktoři CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Vendlyxto 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 Vendlyxto je třeba přerušit kojení. **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Vendlyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Vendlyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Vendlyxto 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:** Vendlyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Vendlyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Vendlyxto 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 s 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.

VIALE A byla randomizovaná (2:1), dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku VEN + AZA u pacientů s nově diagnostikovanou AML, kteří nebyli způsobilí pro intenzivní chemoterapii. Medián celkového přežití při léčbě VEN + AZA byl 14,7 měsíce (95% CI: 11,9-18,7) oproti 9,6 měsíce při léčbě samotným AZA (95% CI: 7,4-12,7; HR = 0,66; p < 0,001).¹ Minimalizace závislosti na transfuzích • Nezávislost na transfuzi erytrocytů nebo krevních destiček dosažená u ≥ 60 % pacientů.¹

AZA = azacitidin; BCL-2 = protein 2 B-buněčného lymfomu; HMA = hypometylační látky; VEN = vendlyxto.

Reference: 1. SPC VENCLYXTO. 2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto/authorisation-details-section> [citace ze dne 24.3.2023]. 3. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133(1):7-17. doi:10.1182/blood-2018-08-868752. 4. Jonas BA, et al. Timing of response with venetoclax combination treatment in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Am J Hematol 2022; 97:E299-303. 5. Pratz KW, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2024 Apr;99(4):615-624. doi: 10.1002/ajh.27246.

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

Venetoklax – základ neintenzivní cílené léčby akutní myeloidní leukémie

Vážené čtenářky, vážení čtenáři, během poslední dekády došlo k zásadnímu pokroku v oblasti cílené léčby řady maligních onemocnění. Akutní myeloidní leukémie (AML) v tomto směru naštěstí nejsou výjimkou. Tato heterogenní skupina vysoce maligních chorob krvetvorby konečně zaznamenala významné zlepšení jak v účinnosti, tak v toleranci léčby, a tím i v celkových léčebných výsledcích.

Patrně nejde o revoluci srovnatelnou se zavedením tyrosinkinázových inhibitorů do léčby chronické myeloidní leukémie či s objevem účinků all-trans-retinové kyseliny a oxidu arsenitého u akutní promyelocytární leukémie. Přesto se jedná o zásadní posun, který se týká relativně velké skupiny nemocných s AML – zejména pacientů vyššího věku a s významnými komorbiditami. Právě u nich jsme ještě před deseti lety prakticky neměli k dispozici účinnou léčbu, která by současně nebyla spojena s vysokým rizikem fatálních komplikací.

Venetoklax je malá molekula inhibující antiapoptotický protein B-cell lymphoma-2 (BCL-2), který hraje klíčovou roli v přežívání leukemických buněk. Buňky AML často vykazují zvýšenou expresi BCL-2. Vazba venetoklaxu na tento protein vede k uvolnění proapoptotických faktorů a následné iniciaci apoptózy nádorových buněk. Účinnost venetoklaxu v monoterapii je však, jak ukazují preklinické modely, limitovaná. Výrazně vyšší proapoptotický účinek vy-

kazuje v kombinaci s dalšími léčivými látkami.

Původně byl venetoklax vyvíjen pro léčbu chronické lymfocytární leukémie s delecí 17p. Pro tuto indikaci získal v dubnu 2016 první schválení americkým úřadem FDA. Současně však již probíhal výzkum jeho využití u AML. První, tzv. zrychlené schválení (accelerated approval) v této indikaci bylo uděleno v listopadu 2018, plné schválení následovalo v říjnu 2020.

V současné době představuje nejčastější indikaci venetoklaxu u AML léčba dospělých pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním, kteří nejsou způsobilí k intenzivní indukční chemoterapii. Venetoklax je v těchto případech podáván v kombinaci s hypometylačními látkami (azacytidinem, případně decitabinem). Kombinace venetoklaxu s azacytidinem, často označovaná jako neintenzivní léčba AML, se stala novým standardem péče o starší a komorbidní nemocné. Jak ukázala i registrační studie VIALE-A, tato léčba má poměrně vysoký potenciál navození kompletní remise a prodloužení celkového přežití, a to při významně nižším riziku závažných nežádoucích účinků, které jsou typické pro intenzivní chemoterapii. Díky lepší toleranci může navíc u části těchto pacientů umožnit následné provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Možnosti využití venetoklaxu u AML se však tímto zdaleka nevyčerpávají.

Výsledky klinických studií i zkušenosti z běžné praxe ukazují, že kombinace venetoklaxu s azacytidinem, případně s dalšími cílenými léky – například inhibitory FLT3 nebo IDH, v závislosti na genetickém profilu leukemických buněk – může být účinná i u některých pacientů s relabujícím či chemorefraktním onemocněním. Přestože se zatím nejedná o standardní léčebné postupy, jejich účinnost a příznivý bezpečnostní profil naznačují možné směry dalšího vývoje léčby AML. A to nejen u nemocných starších a komorbidních, ale potenciálně i u pacientů, kteří jsou dnes indikováni k intenzivní chemoterapii.

S novými léčebnými přístupy však přichází i řada nových klinických otázek. Mezi ty významné bezesporu patří problematika lékových interakcí, zejména interakcí venetoklaxu s antimykotiky, a jejich praktické důsledky.

Aktuální číslo časopisu Hematologie a transfuze dnes přináší čtyři souhrnné práce českých autorů zabývající se problematikou akutních myeloidních leukémií. Tyto rukopisy poskytují přehled vybraných aspektů moderní neintenzivní léčby AML. Věříme, že zaujmou Vaši pozornost a srozumitelným způsobem Vás seznámí s aktuálním stavem této dynamicky se rozvíjející oblasti, která je příkladem rychlého pokroku současné hematologické praxe.

*doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika
FN Olomouc*

Pro pacienty s anémií
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 ≥ 1,5 g/dl¹**

Týdny 1–24

Reblozyl
(n=110/182) (95% CI: 52,9–67,6)

60,4 %

**~2X
VYŠŠÍ MÍRA
ODPOVĚDI
NEŽ EPOETIN ALFA**

Epoetin Alfa
(n=63/181)
(95% CI: 27,9–42,2)

34,8 %

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
% pacientů

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-naïve 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 anémie se závislostí na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika. Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anémie 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), resp. pod 0,6 mg/kg (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích). Při nežádoucích účincích 2. stupně, hypertenzi a jiných přetrvávajících nežádoucích účincích ≥ 3. stupně se má léčba přerušit, při závažných komplikacích způsobených výskytem extramedulární hematopoetické (EMH) tkáně se má léčba ukončit. Pokud pacienti ztratí odpověď na léčbu, mají se posoudit příčinné faktory (např. krvácení). Léčba se má ukončit, pokud se u pacientů po 9 týdnech léčby (3 dávky) při maximální dávce neprojeví snížení transfuzní zátěže (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 hyperurikémie. 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. Nejčastějším nežádoucím účinkem ≥ 3. stupně a nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla traumatická zlomenina. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchování:** V chladničce 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 číslo:** 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 anémie závislé 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.

2007-CZ-2500008

Obsah

Editorial

Venetoklax – základ neintenzivní cílené léčby akutní myeloidní leukémie

3

Szotkowski T.

Souhrnné/edukační práce | Review/Educational Papers

Akutní myeloidní leukémie – jak se změnil přístup v diagnostice, stratifikaci rizika a možnostech léčby

9

Acute myeloid leukaemia – how the approach to diagnosis, risk stratification, and treatment options has changed
Žák P.

Venetoklax plus azacitidin jako přemostující terapie k alogenní transplantaci krvetvorných buněk u nemocných s akutní myeloidní leukémií

16

Venetoclax plus azacitidine as a bridge treatment to allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukaemia patients

Čerňan M., Szotkowski T.

Co můžeme očekávat od léčby venetoklax + azacitidin (VEN+AZA) u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) – výsledky studie VIALE-A a post-hoc analýz

22

What can be expected from venetoclax + azacitidine (VEN+AZA) in acute myeloid leukaemia (AML) – results from VIALE-A and post-hoc analyses

Minařík, L.

Antimykotická profylaxe u pacientů s akutní myeloidní leukémií léčených venetoklaxem s azacytidinem

28

Antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia treated with venetoclax and azacitidine
Weinbergerová B.

Léčba mnohočetného myelomu s projevy choroby z ukládání lehkých řetězců; kompletní remise s negativitou minimální reziduální nemoci po léčbě daratumumabem, dexametazonem a lenalidomidem – popis případu a přehled literatury

37

Treatment of multiple myeloma with manifestations of light chain deposition disease; complete remission with minimal residual disease negativity following treatment with daratumumab, dexamethasone, and lenalidomide – a case report and a review of the literature

Adam Z., Svojanovský J., Svobodová I., Tkadlec A., Borský M., Krejčí M., Štork M., Boichuk I., Král Z., Pour L.

Kazuistiky | Case Reports

Súčasný výskyt *BCR::ABL1* pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie a Ph-negatívneho myeloproliferatívneho ochorenia

48

Concurrent occurrence of *BCR::ABL1*-positive chronic myeloid leukaemia and Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm

Slezáková K., Sninská Z., Bátorová A., Žákovičová A., Lukačková R., Majerová L., Marcinek J., Szépe P., Plank L., Rejlek K.

Fotografie na obálce: Hypergranulární leukemické promyelocyty u pacienta s diagnózou akutní promyelocytární leukémie. V jedné buňce nalezeny atypické inkluze.

Materiál: aspirát kostní dřeně, zvětšení: 1 000×, mikroskop Olympus BX53, digitální kamerový systém Olympus DP73, program cellSens Entry

Autor: Anna Lapčiková, Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

ZENTIVA



ID 794609/10/2025

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Doporučené postupy | Guidelines**Zásady účelné hemoterapie****Mezioborové konsensuální stanovisko**

54

Principles of Appropriate Haemotherapy

Interdisciplinary Consensual Statement

Editor: Bohoněk M. (STL)

Členové panelu (podle abecedy): Bláha J. (ČSARIM, ČSIM, ČSTH), Buliková A. (ČHS), Češka R. (ČIS), Gumulec J. (ČSTH),

Kala Z. (ČCHS), Kuhn T. (ČPS*), Kotík Luboš (ČIS), Masopust J. (STL), Malý J. (ČNeoS), Mazánek P. (ČPS*),

Procházková R. (STL), Repko Martin (ČSOT), Truhlář A. (SUMMK), Tuček M. (ČSOT), Zdráhalová K. (ČHS), Žák P. (ČHS)

Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP č. STL_20**Vyšetřování chladových protilátek protierytrocytům u pacientů před kardiochirurgickou operací v mimotělním oběhu**

65

Recommendation of the Society for Transfusion Medicine No. 20

Cold red blood cell antibodies testing before cardiothoracic surgery on cardiopulmonary bypass

Pracovní skupina STL: Králová M., Masopust J., Písačka M., Řeháček V., Turek P.

Zprávy z konferencí | Congress reports**18. Střešovický transfuzní den**

67

Komerčně podpořená nerecenzovaná sdělení |

Non-Peer-Reviewed Contributions Supported by Commercial Funding

Zanubrutinib čtyřikrát jinak v klinické praxi

69

Hodgkinův lymfom – klíčová sdělení z ASH 2025

75

ŠANCE NA DELŠÍ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S AML^{1,3}

Pro pacienty s nově diagnostikovanou AML, kteří nejsou vhodní pro intenzivní chemoterapii¹

- Venclyxto je prvním schváleným inhibitor BCL-2 pro léčbu AML²
- Synergické působení v kombinaci s HMA (AZA) in vitro³
- Kombinace VEN + AZA v 1. linii léčby AML signifikantně prodloužila celkové přežití oproti AZA samotnému¹
- Kombinace VEN + AZA minimalizuje závislost na transfuzích¹



VENCLYXTO + AZACITIDIN

Léčba kombinací VEN + AZA, ve srovnání s AZA samotným, prodloužila medián celkového přežití o 50 %^{4,5}

Zkrácené informace o léčivém přípravku - informace zaměřené pouze na léčbu akutní myeloidní leukemie (AML)

Název léčivého přípravku: Vendlyxto 10 mg potahované tablety; Vendlyxto 50 mg potahované tablety; Vendlyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Přípravek Vendlyxto v kombinaci s hypometylační látkou je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, užívání přípravků obsahujících 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. Zahajovací dávka je 100 mg venetoklaxu 1. den, 200 mg 2. den a 400 mg 3. a každý další den. Azacitidin se má podávat v dávce 75 mg/m² intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Decitabin se má podávat v dávce 20 mg/m² intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Podávání venetoklaxu lze podle potřeby přerušit kvůli léčbě hematologické toxicity a obnově krevního obrazu (viz tabulka v SPC). U podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou se má pokračovat, dokud není zjištěna progresie onemocnění nebo nepříjemná toxicita. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě 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 pacienti 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 snížit dávku minimálně o 50 %. Tyto pacienti je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Vendlyxto 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:** U pacientů je třeba dodržovat profylaktická opatření proti TLS: Všichni pacienti mají mít před zahájením podávání venetoklaxu počet leukocytů < 25 × 10⁹/l a před léčbou může být vyžadována cytoreduktace. Všichni pacienti mají být před zahájením první dávky venetoklaxu a během fáze titrace dávky dostatečně hydratováni a mají dostávat přípravky snižující hyperurikémii. Zhodnoťte biochemické hodnoty v krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a preexistující abnormality korigujte před zahájením léčby venetoklaxem. Sledujte biochemické hodnoty v krvi související s TLS podle časového harmonogramu uvedeného v SPC. U pacientů s rizikovými faktory pro TLS se mají zvážit další opatření včetně intenzivnějšího laboratorního monitorování a snížení zahajovací dávky venetoklaxu. U pacientů s AML je před zahájením léčby častá neutropenie 3. nebo 4. stupně. Počet neutrofilů se může při podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou zhoršit. Neutropenie se může v dalších cyklech léčby vyskytnout znovu. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušit léčbu nebo snížit dávku. 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 snížit jeho dávku a použít růstové faktory (např. G-CSF), podle potřeby. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** Ve studii VIALE A byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kteréholikoli stupně trombocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie, nauzea, průjem, zvracení, anémie, únava, pneumonie, hypokalemie a snížená chuť k jídlu. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s azacitidinem, byly febrilní neutropenie, pneumonie, sepsa a krvácení. Ve studii M14 358 byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s decitabinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kteréholikoli stupně trombocytopenie, febrilní neutropenie, nauzea, krvácení, pneumonie, průjem, únava, závratě/synkopa, zvracení, neutropenie, hypotenze, hypokalemie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, bolest břicha a anémie. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) byly febrilní neutropenie, pneumonie, bakteriémie a sepsa. 30denní mortalita ve studii VIALE A byla 7,4 % (21/283) v rameni s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem a 6,3 % (9/144) v rameni s placebem a azacitidinem. 30denní mortalita ve studii M14 358 byla u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem 6,5 % (2/31). Přerušeni léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u AML: Ve studii VIALE A došlo k ukončení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků u 24 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a azacitidinu. Ke snížení dávkování venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 2 % pacientů. K přerušeni podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 72 % pacientů. U pacientů, u kterých došlo k vymizení leukemických buněk z kostní dřeně, bylo u 53 % podávání přerušeno z důvodu ANC < 500/mikrolitr. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni podávání venetoklaxu (> 10 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, pneumonie a trombocytopenie. Ve studii M14 358 došlo k ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků u 26 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a decitabinu. Ke snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 6 % pacientů. K přerušeni podávání v důsledku nežádoucích účinků došlo u 65 % pacientů; nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni podávání venetoklaxu (≥ 5 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, snížený počet neutrofilů, pneumonie, snížený počet trombocytů a snížený počet leukocytů. 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, induktoři CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žaludeční kyseliny, sekvstranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienti 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 induktoři CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Vendlyxto 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 Vendlyxto je třeba přerušit kojení. **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Vendlyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Vendlyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Vendlyxto 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:** Vendlyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Vendlyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Vendlyxto 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 s 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.

VIALE A byla randomizovaná (2:1), dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku VEN + AZA u pacientů s nově diagnostikovanou AML, kteří nebyli způsobilí pro intenzivní chemoterapii. Medián celkového přežití při léčbě VEN + AZA byl 14,7 měsíce (95% CI: 11,9-18,7) oproti 9,6 měsíce při léčbě samotným AZA (95% CI: 7,4-12,7; HR = 0,66; p < 0,001).¹ Minimalizace závislosti na transfuzích • Nezávislost na transfuzi erytrocytů nebo krevních destiček dosažená u ≥ 60 % pacientů.¹

AZA = azacitidin; BCL-2 = protein 2 B-buněčného lymfomu; HMA = hypometylační látky; VEN = vendlyxto.

Reference: 1. SPC VENCLYXTO. 2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto/authorisation-details-section> [citace ze dne 24.3.2023]. 3. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133(1):7-17. doi:10.1182/blood-2018-08-868752. 4. Jonas BA, et al. Timing of response with venetoclax combination treatment in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Am J Hematol 2022; 97:E299-303. 5. Pratz KW, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2024 Apr;99(4):615-624. doi: 10.1002/ajh.27246.

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

Akutní myeloidní leukémie – jak se změnil přístup v diagnostice, stratifikaci rizika a možnostech léčby

Acute myeloid leukaemia – how the approach to diagnosis, risk stratification, and treatment options has changed

Žák P.

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

SOUHRN: K porozumění odlišného biologického chování u akutní myeloidní leukémie (AML) vedly především nové poznatky z molekulární biologie. Na základě molekulárních změn byla upravována klasifikace a diagnostická kritéria tak, aby odrážela biologickou podstatu AML. Přítomnost molekulárních změn umožnila též zpřesnit stanovení prognózy AML a sledování léčebné odpovědi. Současně s tím dochází k rozvoji cílené terapie. Nejvýznamnějšími léčivy z této skupiny jsou inhibitor proteinu bcl-2 (venetoklax), inhibitory *FLT3* mutace a inhibitory *IDH1/2*. Léčba AML je komplikovaná, což zdůrazňuje potřebu odborných znalostí, aby bylo možné poskytnout optimální terapii a dosáhnout optimálních výsledků. Různé podtypy AML vyžadují odlišný léčebný přístup. V tomto přehledu jsou shrnuty důležité změny zahrnující diagnostiku, význam precizního molekulárně genetického vyšetření a nové léčebné směry.

KLÍČOVÁ SLOVA: AML (diagnóza) – AML (terapie) – MRD (měřitelná reziduální choroba) u AML – venetoklax

SUMMARY: New findings in molecular biology have led to a better understanding of the diverse biological behaviour of acute myeloid leukaemia (AML). Based on molecular alterations, classification systems and diagnostic criteria have been modified to better reflect the biological nature of AML. The identification of molecular changes has also enabled more precise prognostic stratification and improved monitoring of treatment response. At the same time, targeted therapies are being developed. The most important drugs in this group include BCL-2 protein inhibitors (venetoclax), *FLT3* mutation inhibitors, and *IDH1/2* inhibitors. The treatment of AML is complex, highlighting the need for specialised expertise to ensure optimal therapy and achieve the best possible outcomes. Different subtypes of AML require different therapeutic approaches. This review summarises key developments in diagnosis, emphasises the importance of precise molecular genetic testing, and outlines new directions in treatment.

KEY WORDS: AML (diagnosis) – AML (therapy) – MRD (measurable residual disease) in AML – venetoclax

ÚVOD

Akutní myeloidní leukémie (AML) je onemocnění vznikající v důsledku proliferace klonálních hematopoetických buněk. AML je nejčastěji diagnostikována u starších osob s mediánem věku 66–68 let. Zavedení řady nových léků vedlo ke zlepšení léčebných výsledků, přesto jsou výsledky léčby neuspokojivé. Odhadované 5leté přežití se pohybuje okolo 30–35 % (u mladších pacientů se pohybuje okolo 50 %, u starších pacientů nad 60 let je 5leté přežití méně než 20 %).

Molekulárně genetické metody pomohly přesněji diferencovat podtypy AML a současně došlo k lepšímu pochopení odlišného biologického chování AML. Dobrá dostupnost molekulárně genetických metod umožnila implementaci těchto nálezu do diagnostiky, stratifikaci rizika AML a hledání nových léčebných cílů. Od roku 2017 bylo schváleno 12 nových léků nebo kombinovaných režimů pro léčbu AML. V tomto sdělení je podán přehled nejvýznamnějších změn, které se v dia-

gnostice, stanovení prognostického rizika a vedení léčby udály.

KLASIFIKACE AML

V současné době jsou užívány klasifikační systémy 5. vydání WHO klasifikace, ICC (mezinárodní konsenzuální kritéria) a dále ELN kritéria AML [1–4]. Podstatou obou klasifikačních systémů je integrace nových poznatků z molekulární biologie a biologického chování AML. Pro definici AML je stanovena nižší prahová hodnota počtu blastů na $\geq 10\%$ v kostní dřeni při

Tab. 1. ELN molekulárně genetická riziková stratifikace akutní myeloidní leukémie u níže intenzivních režimů VEN+AZA [14].

Kategorie rizika	Genetické abnormality
příznivé	mutovaný <i>NPM1</i> (<i>FLT3-ITDneg</i> , <i>NRASwt</i> , <i>KRASwt</i> , <i>TP53wt</i>)
	mutovaný <i>IDH2</i> (<i>FLT3-ITDneg</i> , <i>NRASwt</i> , <i>KRASwt</i> , <i>TP53wt</i>)
	mutovaný <i>IDH1</i> (<i>TP53wt</i>)
	mutovaný <i>DDX41</i>
	jiné cytogenetické a/nebo molekulární abnormality (<i>FLT3-ITDneg</i> , <i>NRASwt</i> , <i>KRASwt</i> , <i>TP53wt</i>)
intermediární	jiné cytogenetické a/nebo molekulární abnormality (<i>FLT3-ITDpoz</i> a/nebo <i>NRASmut</i> a/nebo <i>KRASmut</i> , <i>TP53wt</i>)
nepříznivé	<i>TP53mut</i>

přítomnosti mutací definujících AML – *AML1-ETO* (*RUNX1::RUNX1T1*) a *CBFβ::MYH11* a nově přítomností mutací *NPM1* u myelodysplastických syndromů. Pro AML s *BCR::ABL* i nadále platí podmínka více jak 20 % blastů v kostní dřeni, aby byla odlišena akcelerovaná fáze CML. Dále byla nově zavedena kategorie MDS/AML zahrnující pacienty s 10–19 % blastů v kostní dřeni nebo periferní krvi, která je biologicky podobná AML [5]. Při stanovení diagnózy je nezbytné provést stanovení molekulárně genetických změn a rozřazení do samostatných skupin.

STRATIFIKACE RIZIKA AML NA ZÁKLADĚ MOLEKULÁRNÍCH ZMĚN

Molekulárně-genetické vyšetření implementované do klasifikace AML umožnilo vyhodnotit efekt léčby u lépe definované skupiny a současně je umožněna přesnější prognostická stratifikace. Nej důležitější poznatky jsou tyto:

- Alelický poměr tandemové duplikace *FLT3* se již nezohledňuje při klasifikaci rizika a řadí se do středně rizikové skupiny i přes přítomnost mutace *NPM1* [6].
- AML s mutacemi, které souvisejí s MDS (*ASXL1*, *BCOR1*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* a *ZRSR2*), je dle ICC i ELN definována jako riziková skupina. Pokud je však současně přítomna mutace s příznivým rizikem, výše

vedené mutace nepředstavují vyšší riziko [7,8].

- AML s *NPM1* a nepříznivými genetickými mutacemi je klasifikována jako nepříznivé riziko [9,10].
- Nepříznivé riziko nese *t(3q26.2;v)* zahrnující gen *MECOM* a *t(8;16)(p11;p13)* asociovaná s *KAT6A::CREBB* [11].
- AML s hyperploidním karyotypem nejsou považovány za ekvivalent komplexního karyotypu a jsou vyřazeny z nepříznivé rizikové skupiny [12].
- AML nebo AML/MDS s mutací *TP53* je častěji spojena s komplexními změnami karyotypu a pro vysoce nepříznivý průběh jsou samostatnou podskupinou.

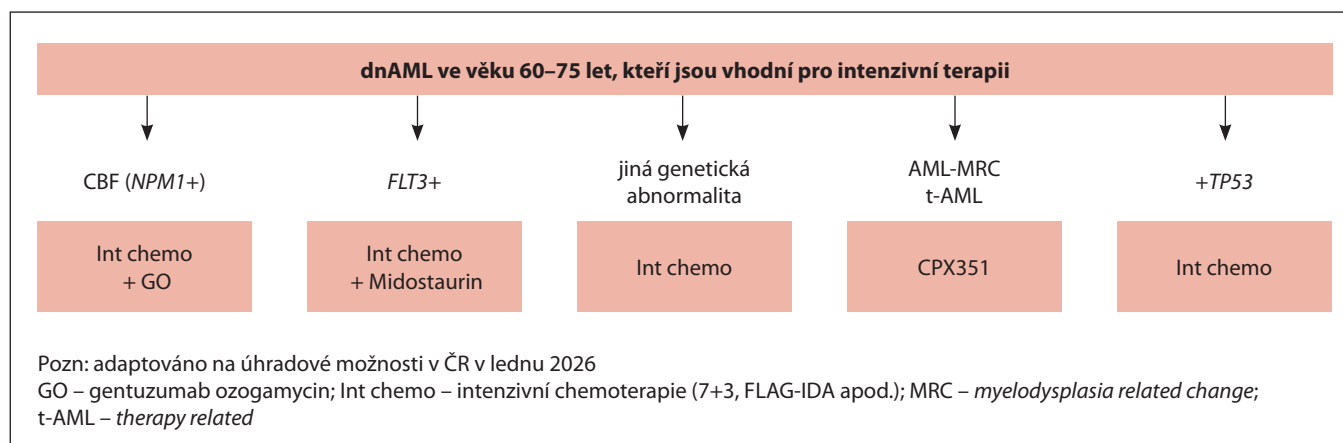
Nový pohled přinesly i dlouhodobé výsledky studie VIALE-A, kde bylo u pacientů léčených azacytidinem (AZA) a venetoklaxem (VEN) využito 4genové rizikové skóre, které stratifikovalo pacienty do 3 skupin dle léčebné odpovědi. Pacienti s *TP53* mutací vykazovali velmi nízkou nebo jen krátkodobou léčebnou odpověď. Pacienti bez *TP53*, ale s mutacemi *FLT3-ITD*, *NRAS* nebo *KRAS* měli odpověď lepší. Velmi dobrou léčebnou odpověď vykazovali ti, kteří neměli žádnou z těchto mutací [12]. V dalších retrospektivních analýzách byly použity podobné nebo podrobnější modely, které závěry této stratifikace potvrdily [13]. Tyto závěry odráží doporučení ELN pro molekulárně genetickou stratifikaci AML při použití níže intenzivních režimů (tab. 1) [14].

HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI

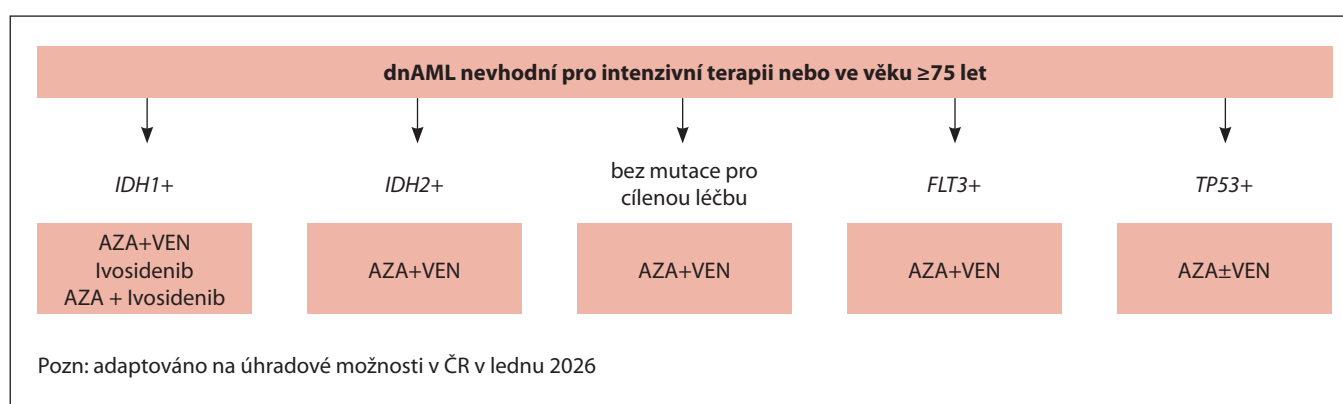
Nadále je užívána definice kompletní remise (CR), kompletní remise s neúplnou normalizací parametrů KO (CRi), parciální remise (PR) a stav bez leukémie v kostní dřeni (MLFS). Kategorie CR s částečným zotavením (CRh) se příliš neujala a je využívána ve studijních protokolech. CRh je definována počtem blastů v kostní dřeni < 5 %, absencí blastů v obvodové krvi, nepřítomností extramedulárního onemocnění a částečnou normalizací parametrů krevního obrazu (ANC ≥ 500/μl a trombocyty ≥ 50 000/μl). Zásadní význam pro posouzení léčebné odpovědi a stanovení rizika relapsu je jednotné posouzení měřitelné reziduální choroby (MRD). Do ELN klasifikace byly integrovány popis a podmínky hodnocení MRD. Je tedy vhodné popsat dosaženou odpověď jako CR_{MRD-} nebo CR_{MRD+}. K upřesnění by měla být uvedena metoda stanovení MRD (vícebarevná průtoková cytometrie – MFC, PCR, NGS), protože každá má odlišnou citlivost pro vybranou metodu a monitorovaný gen. U MFC je MRD negativita dosahovaná již při hodnotách < 10⁻³ až 10⁻⁴ pro blasty s určeným LAIP, u *real time* PCR je dosahovaná citlivost < 10⁻⁴ až 10⁻⁶ a u NGS hodnota < 10⁻³ až 10⁻⁵. U molekulárních metod je nezbytné vycházet nejméně ze 2 měření [3,6].

VÝZNAM MĚŘITELNÉ REZIDUÁLNÍ CHOROBY (MRD) PO LÉČBĚ

Hodnota MRD, s výjimkou mutací v *DNMT3A*, *TET2* a *ASXL1*, které často provázejí klonální hematopoézu, je významným nezávislým prognostickým ukazatelem, a to jak při měření vícebarevnou průtokovou cytometrií, PCR a NGS [14]. U pacientů, kteří dosáhli MRD negativy je významně nižší riziko relapsu a delší celkové přežití (OS). Měření MRD pomocí citlivých technik se tak stalo důležitou informací při hodnocení hloubky léčebné odpovědi a pro prognózu rizika relapsu AML [4]. Otman et al. prokázali



Obr. 1. Algoritmus léčby pro dnAML ve věku 60–75 let, kteří jsou vhodní pro intenzivní terapii.



Obr. 2. Algoritmus léčby pro dnAML nevhodných pro intenzivní terapii nebo ve věku ≥ 75 let.

u pacientů s mutací *NPM1* léčených hypometylační látkou (HMA) + VEN, že negativita *NPM1* po 4 cyklech léčby byla spojena s lepším OS a EFS. Po 2letém hodnocení ve skupině s MRD negativním nálezem přežívalo 84 vs. 46 % MRD pozitivních pacientů a období bez relapsu (EFS) bylo 84 vs. 20 % [15].

SOUČASNÝ LÉČEBNÝ PŘÍSTUP U NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÉ AML (dnAML)

V posledních 5 letech se výrazně změnil přístup k léčbě pacientů s AML. V předchozím textu byla popsána diagnostika opřená o informace molekulárně genetických změn, která umožňuje správné zařazení AML a podání cílené léčby. Přes dostupnost molekulárních metod vyžadují tato vyšetření dostatek času (obvykle 2–10 dnů). Studie skupiny

SAL prokázala, že vyčkání na výsledky genetického vyšetření nemělo vliv na celkové přežití [16]. Vyčkávat na výsledek není možné u stavů s extenzivní proliferací blastů, kde je nezbytná leukoredukční terapie leukaferézou, hydroxyureou nebo aplikací AraC z důvodu leukostázy. Naopak se znalostí imunologického a molekulárně genetického profilu lze blastické elementy zařadit a určit optimální terapii a marker pro sledování MRD. Druhou otázkou je, který pacient je vhodný k intenzivní a neintenzivní léčbě. I neintenzivní terapie má při použití HMA+VEN významný kurativní potenciál s navozením vysokého procenta CR a MRD negativity.

Základními limitacemi nadále zůstávají biologický stav pacienta, přidružená onemocnění a většinou věk nad 75 let. Z tohoto pohledu je nejvíce problematickou skupinou pacient ve věku

60–75 let, kde jsou někteří pacienti schopni podstoupit intenzivní léčbu. Před určením vhodné léčby je nezbytné vyhodnotit přidružená interní onemocnění, poznat rodinné a sociální zázemí a schopnost spolupráce pacienta. Poté je možné doporučit intenzivní či neintenzivní léčebný přístup. Pro skupinu dnAML 60–75 a > 75 let jsou na schématu 1 a 2 uvedeny nejčastěji používané algoritmy indukční léčby [17].

AKTUALIZACE TÝKAJÍCÍ SE INDUKČNÍ INTENZIVNÍ TERAPIE DNAML

Od roku 1973 se stal základem léčby režim 7+3 s použitím cytarabinu v dávce 100–200 mg/m² a daunorubicinu v dávce 60–90 mg/m² [18]. Zde je vhodné zdůraznit, že nebyl prokázán přínos zvýšené dávky daunorubicinu 90 mg/m² v první indukci a současně

nebyl prokázán benefit druhé indukce u pacientů v CR po 1. indukci [19]. Nové režimy zahrnující purinový nukleosid CLAG-M nebo FLAG-Ida dosahují vyššího počtu CR proti 3+7, ale je přítomna vyšší toxicita léčby [2,20,21]. Nadějným přístupem se jeví kombinace těchto režimů s venetoklaxem, kde probíhají randomizované studie (CAVEAT, FLAG+IDA+VEN: NCT03214562) [22].

- **Monoklonální protilátka anti CD33 – gentuzumab ozogamycin (GO, Mylotarg)** je látka již delší dobu známá a při původním hodnocení musela být pro hepatotoxicitu z léčby AML vyřazena [23]. Ve studii ALFA 0701, kde byl GO podáván frakcionovaně a ve snížené dávce, bylo dosaženo delší OS a lepší EFS proti 7+3 bez GO [24]. Další pozitivní výsledky vycházejí ze studie AML-MRC15 a 16 [25,26]. Podrobnější post-hoc analýzy ukazují, že zásadní profit z kombinované léčby 7+3+GO nebo /FLAG-Ida + GO je u pacientů s příznivým cytogenetickým profilem. Přidání vedlo k prodloužení EFS také u AML *NPM1+/FLT3-ITD negativní* (*ne-mutovaný; wt*). Přidání GO má nejlepší výsledky především ve skupině pacientů s příznivým cytogenetickým rizikem [27]. U středního cytogenetického rizika je nutné zvážit celkovou terapeutickou rozvahu vzhledem k efektivitě, ceně a možnému hepatotoxickému vlivu, který může limitovat následné provedení alogenní transplantace hematopoetických buněk (HSCT).

- **Inhibitory FLT3** I. a II. generace byly zavedeny do intenzivní léčby u pacientů s AML s *FLT3-ITD* mutací nebo *FLT3-TKD* mutací. Studie RATIFY prokázala přínos midostaurinu (Mido, Rydapt) v OS u AML pacientů ve věku 18–59 let i 60–70 let (medián OS 22,7 vs. 8,4 měsíce; $p = 0,01$) [28,29]. Quizartinib (Vanglyta) je FLT3 inhibitor II. generace. Studie QUANTUM FIRST prokázala u pacientů s dnAML *FLT3-ITD* mutací do 60 let zlepšení OS proti 7+3 (medián 32 vs. 15 měsíců; $p = 0,03$) [30]. Quizartinib prokázal účinnost pro udržovací terapii u pacientů, kteří nepodstou-

pili alogenní transplantaci. Gilteritinib (GIL, Xospata) je specifitější inhibitor *FLT3* ve srovnání s midostaurinem. Na základě studie ADMIRAL byl schválen pro léčbu R/R AML *FLT3+* AML [31]. Zařazení GIL a crenolanibu do indukční léčby dnAML je předmětem probíhajících studií [32].

- **CPX 351** je lipozomální formulace daunorubicinu a cytarabinu. Původní schválení FDA pro t-AML (*therapy related*) a AML-MRC (*myelodysplasia related changes*) bylo určeno pro věkovou skupinu 60–75 let a proběhlo již v roce 2017. Míra dosažené CR a OS byla vyšší u pacientů léčených CPX-351 (37 vs. 26 %; $p = 0,02$; medián OS 9,3 vs. 6 měsíců). Významné je zjištění, že u pacientů, kteří podstoupili alogenní HSCT po předchozí léčbě CPX-351, bylo významně delší OS ve srovnání s kontrolní skupinou léčených před transplantací režimem 3+7 nebo FLAG Ida. Bohužel výsledky u AML s *TP53* mutací jsou stejné jako po terapii 7+3 [33]. Při výběru léčby pro skupinu dnAML (t-AML a AML-MRC) ve věku 60–75 let je nezbytné pečlivě hodnotit kondici pacienta. U *fit* pacientů je podání CPX-351 vhodné, ale u *unfit* je vhodnější neintenzivní terapie s hypometylační látkou (HMA) a venetoklaxem (VEN). Multicentrická retrospektivní studie hodnotila výsledky pacientů s AML rozčleněných dle WHO klasifikace (5. vydání), kteří byli léčeni 3+7 nebo CPX-351 nebo HMA+ VEN. Míra odpovědi byla podobná ve všech léčebných skupinách CR/CRi (56 vs. 44 vs. 56 %; $p = 0,22$), medián OS byl též srovnatelný (16 vs. 11 vs. 15 měsíců; $p = 0,54$) a i u pacientů konsolidovaných transplantační terapií byl 2letý OS 64 vs. 60 vs. 74 %; $p = 0,55$). V multivariátní regresní analýze byla kombinace HMA+VEN proti CPX351 prokázána jako benefiální. Dalšími důležitými faktory jsou i míra infekcí u CPX351 vs. HMA+VEN (51 vs. 20 %; $p < 0,0001$) a délka hospitalizace u CPX-351 (41 vs. 15 dní) [34].

- **Venetoklax (VEN)** je schválen v kombinaci s HMA nebo LDAC pro pacienty starší 75 let nebo u mladších z důvodu

nezpůsobivosti pro intenzivní terapii. Kombinace intenzivních režimů s VEN vykazuje synergický efekt [21,35]. Bezpečnost a účinnost VEN byla prokázána u režimu FLAG-Ida s VEN vs FLAG-Ida u pacientů s nově diagnostikovanou AML (ndAML), kdy bylo dosaženo CR (CR, CRi, CRh) u 89 % [21]. V další sledované skupině 33 pacientů ve věku 18–60 let byla kombinace 3+7 s VEN opět vysoce efektivní (dosaženo 94 % CR, z toho 82 % CR_{MRD}) [36].

AKTUALIZACE TÝKAJÍCÍ SE NEINTENZIVNÍ TERAPIE U DNAML

Léčebné možnosti u starších nebo závažně komorbidních pacientů byly značně omezené z důvodu věku a přidružených onemocnění. Ve věkové skupině nad 60 let jsou častěji přítomny nepříznivé molekulárně genetické změny. Výsledky léčby hypometylačními látkami (HMA – azacitidinem (AZA) nebo decitabinem (DEC)) nebo nízkými dávkami AraC (LDAC) jsou neuspokojivé. Zlepšení OS v této skupině pacientů přinesla kombinace synergicky fungujícího venetoklaxu s azacitidinem.

- **HMA+VEN** – přidání VEN k AZA vedlo ve studii VIALE-A (*de novo* AML > 75 let nebo u mladších pacientů s komorbiditami) ke zlepšení odpovědi a prodloužení OS ve skupině VEN+AZA vs monoterapie AZA (CR 66,4 vs. 28,3 %; $p < 0,001$ s mediánem OS 14,7 vs. 9,7 měsíce; $p < 0,001$) [37]. Při kombinaci VEN a LDAC ve studii VIALE-C nebylo primárního cíle dosaženo, ale při 6měsíčním hodnocení byla zaznamenána výhoda v OS ve skupině VEN+LDAC vs monoterapie LDAC (8,4 vs. 4,1 měsíce; $p = 0,04$) [38,39]. Studie neprokázala výhodu kombinace VEN+AZA u skupiny mladších 75 let, kteří byli do studie zařazení na základě významné komorbidity.

- Nabízí se otázka srovnání, jakou léčbu zvolit u mladších pacientů bez komorbidit. Zda HMA + VEN, nebo 7+3 / FLAG-Ida, nebo 7+3/FLAG-Ida + VEN? Je skutečností, že méně toxická léčba s re-

žimem HMA+VEN může vést k dobré léčebné odpovědi s menší toxicitou a umožní tak alogenní transplantaci [40]. Dosud však nejsou k dispozici výsledky randomizovaných studií s dlouhodobým prospektivním srovnáním HMA+VEN a klasické intenzivní chemoterapie. Určité informace poskytuje evropská multicentrická studie pro dnAML > 60 let, kdy byl k režimu 7+3 přidán 10denní DEC. Ve sledovaných parametrech OS, EFS, CR a počtu alogenních transplantací nebyl prokázán statisticky významný benefit [41,42].

- Ve studii VIALE-A u vysoce rizikových AML s mutací TP53 vedlo přidání VEN k HMA k vyšší míře dosažení CR (55,3 vs. 0 %), ale nebyl zaznamenán přínos pro celkové přežití. U vysoce rizikových AML s mutací TP53 a monocytární diferenciací je odezva léčby VEN + HMA krátká [43–45].

• Inhibitory IDH

- Inhibitor IDH1 (IVO, ivosidenib, Tibsovo) je užíván jako monoterapie u pacientů nevhodných k intenzivní terapii nebo R/R AML IDH1+ AML. Ve studii AGILE, kde byl kombinován IVO s AZA byly dosaženy výrazně lepší výsledky proti samotnému AZA (střední OS 24 vs. 7,9 měsíce). Proto byla tato kombinace schválena FDA pro léčbu pacientů starších 75 let nebo s komorbiditami [46].
- Inhibitor IDH2 (ENA, enasidenib, Idhifa) byl zkoušen v kombinaci s AZA. Přestože bylo dosaženo až 54 % CR vs. 12 % CR u AZA, celkové přežití bylo srovnatelné s režimy HMA+VEN. Problémem IDH inhibitorů byl také závažně probíhající diferenciační syndrom [47].

NOVÉ POSTUPY V LÉČBĚ

dnAML

Trojkombinace v neintenzivní terapii dnAML („triple“ terapie)

U pacientů s dnAML FLT3+ mutací je v klinických studiích hodnocena kombinace FLT3 blokátoru s VEN+AZA. Dá-

le Short prezentovali vynikající průběžné výsledky studie NCT04140487, kdy byli pacienti s dnAML FLT3 mutací léčeni kombinací VEN+AZA+GIL. U 96 % léčených bylo dosaženo CR/CRi a u 65 % MRD negativita. Při sledování v 18 měsících bylo OS 72 % a RFS 71 % [48]. Nadějně výsledky byly prezentovány i dalšími autory. V současné době probíhá randomizovaná klinická studie MyeloMATCH

ECOG-ACRIN MM20A-EA02 pro dnAML FLT3-ITD+/TKD+. Protokol odlišuje pacienty dle věku (< 70 let a ≥ 70 let) a řadí je do 3 skupin: VEN+AZA nebo VEN+AZA+GIL nebo VEN+AZA+ FLT3 inhibitor jiný než GIL [49].

Další potenciální oblastí pro *triple* terapii jsou pacienti dnAML s IDH1/IDH2 mutací. Ve skupině pacientů nevhodných k intenzivní terapii byl u pacientů s IDH1 mutací ke kombinaci VEN+AZA přidán ivosidenib a u IDH2 enasidenib. Tato kombinace je vysoce účinná – u IDH1 mutovaných dnAML bylo dosaženo i 86 % CR/CRi (81 % MRD neg.) a IDH2 CR/CRi 100 % (MRD 95 % neg.). Při sledování v 18 měsících nebyl dosažen medián v OS a EFS.

Inhibitory meninu

Jedná se o zcela nový přístup v léčbě AML, u kterých je prokázána mutace NPM1 nebo KMT2Ar. Menin je jaderný stavební protein, který zasahuje do transkripčních mechanismů a regulace chromatinu. U výše uvedených mutací navozuje poruchy epigenetické regulace a navozuje rozvoj AML. V současnosti jsou intenzivně zkoumány čtyři inhibitory – revumenib, ziftomenib, bleximenib a enzomenib.

ZÁVĚR – KAM SMĚŘUJE LÉČBA AML

Přístup k péči o pacienty s AML prochází dramatickým vývojem nejen v diagnostice, klasifikaci, hodnocení léčebné odpovědi, ale především v léčebném přístupu. Cílem léčby je dosažení jak kompletní remise, tak negativy MRD, a to co nejšetnější cestou. Nová sku-

pina léků kombinujících hypometylační látky a VEN se ukázala jako vysoce efektivní a méně toxická. Tím byla otevřena možnost léčby pacientů vyššího věku nebo pacientů se závažnými přidruženými chorobami. Další vývoj bude směřovat ke srovnání významu intenzivní a neintenzivní terapie a dále k hodnocení významu kombinovaných režimů jak při intenzivní léčbě (přidání VEN), tak neintenzivní léčbě (*triple* terapie). Provedení alogenní HSCT má i nadále zásadní roli pro dosažení dlouhodobé odpovědi nebo vyléčení.

LITERATURA

1. Khoury JD, Solary E, Abela O, et al. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*. 2022;140:1200–1228.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 Recommendations From an International Expert Panel on Behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377.
4. Short NJ, Zhou S, Fu C, et al. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *JAMA Oncol*. 2020;6(12):1890.
5. Estey E, Hasserjian RP, Döhner H. Distinguishing AML From MDS: A Fixed Blast Percentage May No Longer Be Optimal. *Blood*. 2022;139(3):323–332.
6. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in Acute Myeloid Leukemia: A Consensus Document From the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753–2767.
7. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med*. 2016;374(23):2209–2221.
8. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola F, et al. Acute Myeloid Leukemia Ontogeny Is Defined by Distinct Somatic Mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367–1376.
9. Angenendt L, Röllig C, Montesinos P, et al. Chromosomal Abnormalities and Prognosis in NPM1–Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Nine International Cohorts. *J Clin Oncol*. 2019;37(29):2632–2642.
10. Chan O, Al Ali N, Tashkandi H, et al. Mutations Highly Specific for Secondary AML Are Associated With Poor Outcomes in ELN Fa-

vorable Risk NPM1-Mutated AML. *Blood Adv.* 2024;8(5):1075–1083.

11. Kayser S, Hills RK, Langova R, et al. Characteristics and Outcome of Patients With Acute Myeloid Leukaemia and t(8;16) (p11;p13): Results From an International Collaborative Study. *Br J Haematol.* 2021;192(5):832–842.

12. Döhner H, Pratz RW, DiNardo CD, et al. Genetic Risk Stratification and Outcomes Among Treatment- Naive Patients With AML Treated With Venetoclax and Azacitidine. *Blood.* 2024;144(21):2211–2222.

13. Bataller A, Bazinet A, DiNardo CD, et al. Prognostic Risk Signature in Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated With Hypomethylating Agents and Venetoclax. *Blood Adv.* 2024;8(4):927–935.

14. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood.* 2024;144(21):2169–2173.

15. Othman J, Tiong IS, O’Nions J, et al. Molecular MRD Is Strongly Prognostic in Patients With NPM1-Mutated AML Receiving Venetoclax-Based Nonintensive Therapy. *Blood.* 2024;143(4):336–341.

16. Rollig C, Kramer M, Schliemann C, et al. Does Time from Diagnosis to Treatment Affect the Prognosis of Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia? *Blood.* 2020;136(7):823–830.

17. Shimony S, Stahl M, Stone R. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Am J Hematol.* 2025;100:860–891.

18. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, et al. Cytosine Arabinoside (NSC-63878) and Daunorubicin (NSC-83142) Therapy in Acute Nonlymphocytic Leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1973;57(4):485–488.

19. Rollig C, Steffen B, Schliemann C, et al. Single or Double Induction With 7 + 3 Containing Standard or High- Dose Daunorubicin for Newly Diagnosed AML: The Randomized DaunoDouble Trial by the Study Alliance Leukemia. *J Clin Oncol.* 2024;43:65–74.

20. Halpern AB, Othus M, Huebner EH, et al. Phase 1/2 Trial of GCLAM With Dose- Escalated Mitoxantrone for Newly Diagnosed AML or Other High-Grade Myeloid Neoplasms. *Leukemia.* 2018;32(11):2352–2362.

21. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, et al. Venetoclax Combined With FLAG- IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1035–1043.

22. DiNardo D, Wei-Ying J, Takahashi K, et al. Long Term Results of Venetoclax Combined with FLAG-IDA Induction and Consolidation for Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia.* 2025;39(4):854–863.

23. McKoy JM, Angelotta C, Bennett CL, et al. Gemtuzumab Ozogamicin-Associated Sinu-

soidal Obstructive Syndrome (SOS): An Overview From the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Leukemia Res.* 2007;31(5):599–604.

24. Fournier E, Duployez N, Ducourneau B, et al. Mutational Profile and Benefit of Gemtuzumab Ozogamicin in Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2020;135(8):542–546.

25. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of Patients With Acute Myeloblastic Leukemia Who Benefit From the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin: Results of the MRC AML15 Trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):369–377.

26. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy Improves Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3924–3931.

27. Ronnacker J, Muller PJ, Mikesch JH, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in First-Line Treatment of CBF-AML: Insights From a Retrospective Multi-Center Analysis. *Leukemia.* 2025;39:2174–2180.

28. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin Plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia With a FLT3 Mutation. *New Engl J Med.* 2017;377(5):454–464.

29. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, et al. Midostaurin Plus Intensive Chemotherapy for Younger and Older Patients with AML and FLT3 Internal Tandem Duplications. *Blood Adv.* 2022;6(18):5345–5355.

30. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib Plus Chemotherapy in Newly Diagnosed Patients With FLT3-Internal-Tandem-Duplication-Positive Acute Myeloid Leukaemia (QuANTUM-First): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2023;401(10388):1571–1583.

31. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3- Mutated AML. *New Engl J Med.* 2019;381(18):1728–1740.

32. Wang ES, Goldberg AD, Tallman M, et al. Crenolanib and Intensive Chemotherapy in Adults With Newly Diagnosed FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol.* 2024;42(15):1776–1787.

33. Lindsley RC, Gibson CJ, Murdock HM, et al. Genetic Characteristics and Outcomes by Mutation Status in a Phase 3 Study of CPX- 351 Versus 7 + 3 in Older Adults With Newly Diagnosed, High-Risk/Secondary Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood.* 2019;134(Suppl 1):15.

34. Shimony S, Bewersdorf JP, Shallis RM, et al. Hypomethylating Agents Plus Venetoclax Compared With Intensive Induction Chemotherapy Regimens in Molecularly Defined Secondary AML. *Leukemia.* 2024;38(4):762–768.

35. Wang H, Mao L, Yang M, et al. Venetoclax Plus 3 + 7 Daunorubicin and Cytarabine Chemotherapy as First- Line Treatment for Adults With Acute Myeloid Leukaemia: A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(6):e415–e424.

36. Kadia TM, Reville PK, Borthakur G, et al. Venetoclax Plus Intensive Chemotherapy With

Cladribine, Idarubicin, and Cytarabine in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Cohort From a Single-Centre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(8):e552–e561.

37. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med.* 2020;383(7):617–629.

38. Wei H, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax Plus LDAC for Newly Diagnosed AML Ineligible for Intensive Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial. *Blood.* 2020;135(24):2137–2145.

39. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, et al. 6-Month Follow-Up of VIALE-C Demonstrates Improved and Durable Efficacy in Patients With Untreated AML Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood Cancer J.* 2021;11(10):163.

40. Pollyea DA, Winters A, McMahon C, et al. Venetoclax and Azacitidine Followed by Allogeneic Transplant Results in Excellent Outcomes and May Improve Outcomes Versus Maintenance Therapy Among Newly Diagnosed AML Patients Older Than 60. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(2):160–166.

41. Lübbert M, Wijermans PW, Kicinski M, et al. 10-Day Decitabine Versus 3 + 7 Chemotherapy Followed by Allografting in Older Patients With Acute Myeloid Leukaemia: An Open-Label, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(11):e879–e889.

42. Kim K, Maiti A, Loghavi S, et al. Outcomes of TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia With Decitabine and Venetoclax. *Cancer.* 2021;127(20):3772–3781.

43. Pei S, Pollyea DA, Gustafson A, et al. Monocytic Subclones Confer Resistance to Venetoclax-Based Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Disc.* 2020;10(4):536–551.

44. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular Patterns of Response and Treatment Failure After Frontline Venetoclax Combinations in Older Patients With AML. *Blood.* 2020;135(11):791–803.

45. Shimony S, Garcia JS, Keating J, et al. Molecular Ontogeny Underlies the Benefit of Adding Venetoclax to Hypomethylating Agents in Newly Diagnosed AML Patients. *Leukemia.* 2024;38(7):1494–1500.

46. Lachowicz CA, Loghavi S, Zeng Z, et al. A Phase Ib/II Study of Ivosidenib With Venetoclax +/- Azacitidine in IDH1- Mutated Myeloid Malignancies. *Blood Cancer Disc.* 2023;4(4):276–293.

47. Venugopal S, Takahashi K, Daver N, et al. Efficacy and Safety of Enasidenib and Azacitidine Combination in Patients With IDH2 Mutated Acute Myeloid Leukemia and Not Eligible for Intensive Chemotherapy. *Blood Cancer J.* 2022;12(1):10.

48. Daver N, Short NJ, Macaron W, et al. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol.* 2024;42(13):1499–1508.

49. Fathi A, Perl A, Fell G, et al. Results from PA-RADIGM – a Phase 2 Randomized Multi-Center Study Comparing Azacitidine and Venetoclax to Conventional Induction Chemotherapy for Newly Diagnosed Fit Adults with Acute Myeloid Leukemia. 2024;146(Suppl 1):6.

Prohlášení o konfliktu zájmů

Příprava rukopisu byla iniciována firmou Abbvie. Jiný konflikt zájmů v souvislosti s rukopisem nedeklaruji. Poradenská činnost a konzultační činnost v posledních 5 letech: Swixx Biopharma,

Abbvie, Novartis, Takeda, Roche, Astellas, Sanofi, Medac, Pfiizer, Sanofi, Sobi, Sysmex

Poděkování

Práce byla podpořena programem Cooperatio – výzkumná oblast hematologie a onkologie a Agenturou pro zdravotnický výzkum MZ ČR č. NU23-03-00562.

Prohlášení o použití AI

AI byla použita k přípravě anglického souhrnu.

Do redakce doručeno dne: 10. 11. 2025.

Přijato po recenzi dne: 1. 2. 2026.

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika

FN HK Sokolská 581

Hradec Králové

LF HK, UK Praha

Šimkova 870 Hradec Králové

e-mail: zak@lfhk.cuni.cz

Venetoklax plus azacitidin jako přemostující terapie k alogenní transplantaci krvetvorných buněk u nemocných s akutní myeloidní leukémií

Venetoclax plus azacitidine as a bridge treatment to allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukaemia patients

Čerňan M., Szotkowski T.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

SOUHRN: Alogenní transplantace krvetvorných buněk je nejúčinnější formou konsolidační terapie u nemocných s akutní myeloidní leukémií. Kombinace venetoklaxu s azacitidinem představuje alternativu indukční terapie s nižší toxicitou a vysokou mírou dosažených remisí umožňující následné provedení transplantace i u nemocných iniciálně nevhodných k intenzivní terapii. Článek popisuje možnosti použití kombinace venetoklaxu s azacitidinem jako tzv. přemostující (*bridge*) terapie k alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní myeloidní leukémie – venetoklax – azacitidin – přemostující terapie – alogenní transplantace

SUMMARY: Allogeneic hematopoietic cell transplantation is the most effective form of consolidation therapy for patients with acute myeloid leukaemia. The combination of venetoclax and azacitidine represents an alternative to initial therapy with lower toxicity and high rate of achieved remissions, enabling subsequent transplantation even in patients initially unsuitable for intensive therapy. The article describes the possibilities of using the combination of venetoclax and azacitidine as a bridge to allogeneic hematopoietic cell transplantation.

KEY WORDS: acute myeloid leukaemia – venetoclax – azacitidine – bridging therapy – allogeneic transplantation

ÚVOD

Role alogenní transplantace krvetvorby v terapii akutní myeloidní leukémie

Akutní myeloidní leukémie (AML) představuje heterogenní skupinu maligních onemocnění krvetvorby charakterizovaných proliferací a akumulací nádorových blastů v kostní dřeni a periferní krvi [1]. Základem kurativní léčby AML je indukční chemoterapie následovaná po dosažení remise tzv. konsolidační terapií, jejíž součástí je často i alogenní transplantace krvetvorných buněk (aloTKB). Terapeutický potenciál aloTKB je založený na cytostatickém efektu přípravného režimu a působení

T-lymfocytů dárce při tzv. reakci štěpu proti leukémii (GvL) [2,3]. AML je v současnosti nejčastější indikací k provedení aloTKB [4]. Právě zásadní význam imunitních mechanismů aloTKB v kurativní léčbě rizikové AML vedl ke snaze umožnit transplantaci i nemocným iniciálně nezpůsobilým pro intenzivní chemoterapii. Kombinace venetoklaxu s azacitidinem (VEN+AZA) prokázala efektivitu v dosažení vysokého počtu remisí a představuje tak šetrnější alternativu ke „standardní“ indukční chemoterapii s možností podstoupit aloTKB širší skupině nemocných. Předkládaná práce diskutuje možnosti použití VEN+AZA jako tzv. přemostující

(*bridge*) terapie k aloTKB u nemocných s AML.

Dosažení remise před alogenní transplantací krvetvorných buněk

Kontrola základního onemocnění před provedením aloTKB je asociována s lepšími dlouhodobými léčebnými výsledky [5]. Podání standardní indukční terapie vede k dosažení 60–80 % kompletních remisí (KR) u mladších nemocných, ale jen 40–60 % u starších nemocných (≥ 60 let) [6]. Zejména u starších nemocných však časná mortalita intenzivní indukční terapie dosahuje až 20–30 % [7]. Problém, jak šetrně navodit remisi u starších a/nebo komorbid-

ních nemocných, alespoň částečně pomohla vyřešit postupná implementace nových léčebných modalit, zejména hypometylačních látek (decitabin, azacitidin). Tyto léky vedou obecně k nižšímu počtu dosažených remisí onemocnění (18–28 %) a celkovému přežití s mediánem nepřesahujícím 12 měsíců, avšak jejich podání je asociováno s nižší časovou mortalitou [8,9].

Dalším milníkem v terapii nemocných neschopných podstoupit intenzivní chemoterapii bylo zavedení kombinace BCL2 inhibitoru venetoklaxu s azacitidinem. V registrační studii VIALE-A vedla kombinovaná terapie – azacitidin (75 mg/m²/den, celkem 7 dní ve 28denním cyklu) s venetoklaxem (400 mg pro die ve 28denním cyklu) v souboru nemocných s dříve neléčenou AML, neschopných podstoupit intenzivní terapii, celkem ke 36,7 % KR s mediánem celkového přežití (OS, overall survival) 14,7 měsíce [10]. Limitací non-intenzivní terapie však nadále zůstává sporný kurativní potenciál s nutností intermitentního pokračování léčby do selhání či neakceptovatelné toxicity. Vysoký počet dosažených remisí, a to i u nemocných vstupně nevhodných k intenzivní terapii, pak nabízí vhodný „odrazový“ můstek pro další intenzifikaci terapie s provedením aloTKB u vybraných nemocných.

Postavení alogenní transplantace krvetvorných buněk v léčbě starších nemocných

Nejvýznamnější přínos v přežití prokázalo provedení aloTKB ve skupině nemocných s rizikem relapsu přesahujícím 35–40 % [2]. Indikací k alogenní transplantaci krvetvorby v první remisi onemocnění je intermediární či nepříznivé riziko dle ELN (*European LeukemiaNet*) 2022 stratifikace, nedosažení nebo ztráta negativy MRD (*measurable residual disease*, měřitelná zbytková nemoc) u nemocných s příznivým rizikovým profilem onemocnění či dosažení druhé a další remise AML [3,4]. Provedení aloTKB je u starších nemocných (> 60 let) asociováno s vyšším rizikem časné mortality asociované s transplantací

(*transplantation-related mortality* – TRM), avšak s nižším rizikem relapsu a delším celkovým přežitím ve srovnání s konsolidační chemoterapií u nemocných v první KR [11]. V případě signifikantních komorbidit a vyššího věku je vždy nutné přihlídnout k charakteristikám pacienta, rizikosti onemocnění, dynamice MRD i dostupnosti dárce a individuálně zhodnotit riziko nerelapsové mortality (NRM) oproti riziku relapsu po transplantaci a při netransplantačním léčebném přístupu. Správná indikace transplantace musí zohlednit potenciální benefit (snížení rizika relapsu, resp. úmrtí na leukémii) oproti riziku nerelapsové mortality [12]. Kalendářní věk, do značné míry asociovaný s progresivním poklesem orgánových rezerv, byl tradičně považován za důležitý prediktor výsledků transplantací. Použití přípravných režimů se sníženou intenzitou umožňuje podstoupit aloTKB i starším a komorbidním nemocným. Ve srovnání s myeloablativními režimy je však nižší peritransplantační toxicita „vykoupena“ vyšším rizikem relapsu. U nemocných bez kontraindikace je proto doporučován právě myeloablativní přípravný režim [11–13].

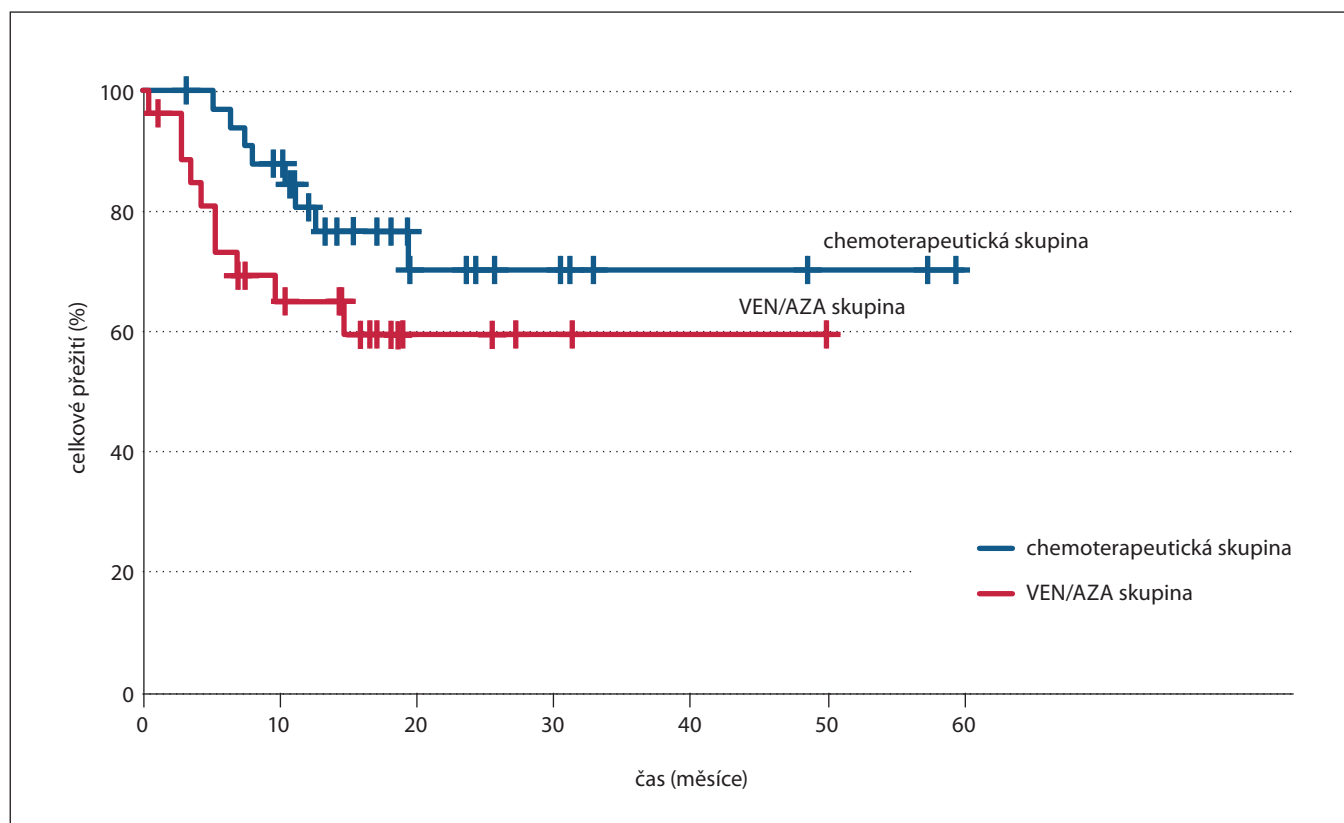
Hematopoietic Cell Transplantation – specific Comorbidity Index (HCT-CI) představuje jeden z možných nástrojů pro individuální zhodnocení rizika NRM u nemocných indikovaných k aloTKB [14]. Navazující práce Sorrorova prokázala, že věk ≥ 40 let je asociován se signifikantně vyšším rizikem NRM a přidání tohoto parametru k HCT-CI vede ještě k přesnější rizikové stratifikaci [15]. Kromě věku a komorbidit je však riziko relapsu a NRM u konkrétního nemocného modifikováno i vlastní transplantační procedurou, zejména volbou intenzity a složením přípravného režimu, charakteristikou dárce a profylaxí reakce štěpu proti hostiteli [12].

Venetoklax + azacitidin jako tzv. přemostující terapie k aloTKB

Hlavním cílem iniciální terapie AML je časně dosažení remise onemocnění umožňující navázat další konsolidační léčbou vč. aloTKB, která má za cíl elimi-

novat zbytkovou nádorovou populaci. Kombinace VEN+AZA představuje alternativu s nižší toxicitou a vysokou mírou dosažených remisí, akceptovatelnou i ve skupině starších a/nebo komorbidních nemocných, umožňující následné provedení aloTKB i u nemocných iniciálně nevhodných k intenzivní terapii [16].

Pasvolsky et al. srovnávali provedení aloTKB v první KR u nemocných léčených iniciálně kombinací VEN+AZA, s historickou kohortou podstupující intenzivní indukční terapii. Odhadovaná jednoletá nerelapsová mortalita byla ve skupině VEN+AZA 19,1, resp. 11,8 % v intenzivně léčené skupině a jednoleté přežití bez relapsu a celkové přežití bylo 58, resp. 63 % ve skupině VEN+AZA, a 54, resp. 70 % ve skupině s intenzivní léčbou. Krátkodobé výsledky byly ve studii v obou skupinách srovnatelné, navzdory rizikovým faktorům v podskupině nemocných léčených VEN+AZA. Zde byli nemocní starší (medián věku 71,7 vs. 58,4 roku), měli častěji sekundární a s léčbou související AML (*therapy-related AML*) i nepříznivé cytogenetické změny [17]. Retrospektivní studie Chen et al. analyzovala použití 2 cyklů VEN+AZA jako *bridge* k aloTKB u nemocných nezpůsobitelných pro standardní indukci. Jednoleté OS v této skupině bylo 65,3 % a v kontrolní skupině s indukční terapií 80,7 % ($p = 0,13$). Nemocní v kontrolní skupině však byli signifikantně mladší (medián 40 vs. 65 let, $p < 0,005$). Ve skupině s VEN+AZA byla pozorována vyšší jednoletá NRM (27,4 vs. 5,9 %, $p = 0,053$), což autoři vysvětlují věkovou strukturou a vyšším zastoupením komorbidních nemocných (HCT-CI ≥ 2; 51,9 vs. 20,6 %). Graf 1 ukazuje celkové přežití ve skupině nemocných s nově diagnostikovanou AML iniciálně léčených a transplantovaných po VEN+AZA, resp. indukční chemoterapii [16]. V letošním roce byla publikovaná analýza podskupiny 111 iniciálně neintenzivně léčených nemocných kombinací VEN+AZA v českých hematologických centrech. Celkem 25/111 (23 %) nemocných podstoupilo následně aloTKB po terapii VEN+AZA, přičemž 24 nemocných do-



Graf 1. Celkové přežití ve skupině nemocných s nově diagnostikovanou AML iniciálně léčených a transplantovaných po VEN+AZA resp. indukční chemoterapii (volně upraveno podle Chen et al. [16]).

sáhlo před transplantací kompozitní KR a 1 nemocný parciální remisi. Medián počtu cyklů před transplantací byl 4 (1–7) [18]. Další retrospektivní analýza nemocných podstupujících aloTKB v 5 čínských centrech referovala lepší výsledky u nemocných transplantovaných v první remisi po intenzivní indukční terapii ve srovnání s VEN+AZA. Tříleté kumulativní riziko relapsu po aloTKB bylo 17,2 % v intenzivně léčené skupině a 23,2 % ve skupině VEN+AZA ($p = 0,543$), OS ve 3 letech pak 86,6 vs. 74,6 % ($p = 0,005$). Nemocní podstupující iniciálně non-intenzivní terapii byli signifikantně starší (medián věku 57 vs. 42 let) a podíl nemocných s historií MDS před AML byl vyšší 27,7 vs. 7,2 % ($p < 0,001$) [19].

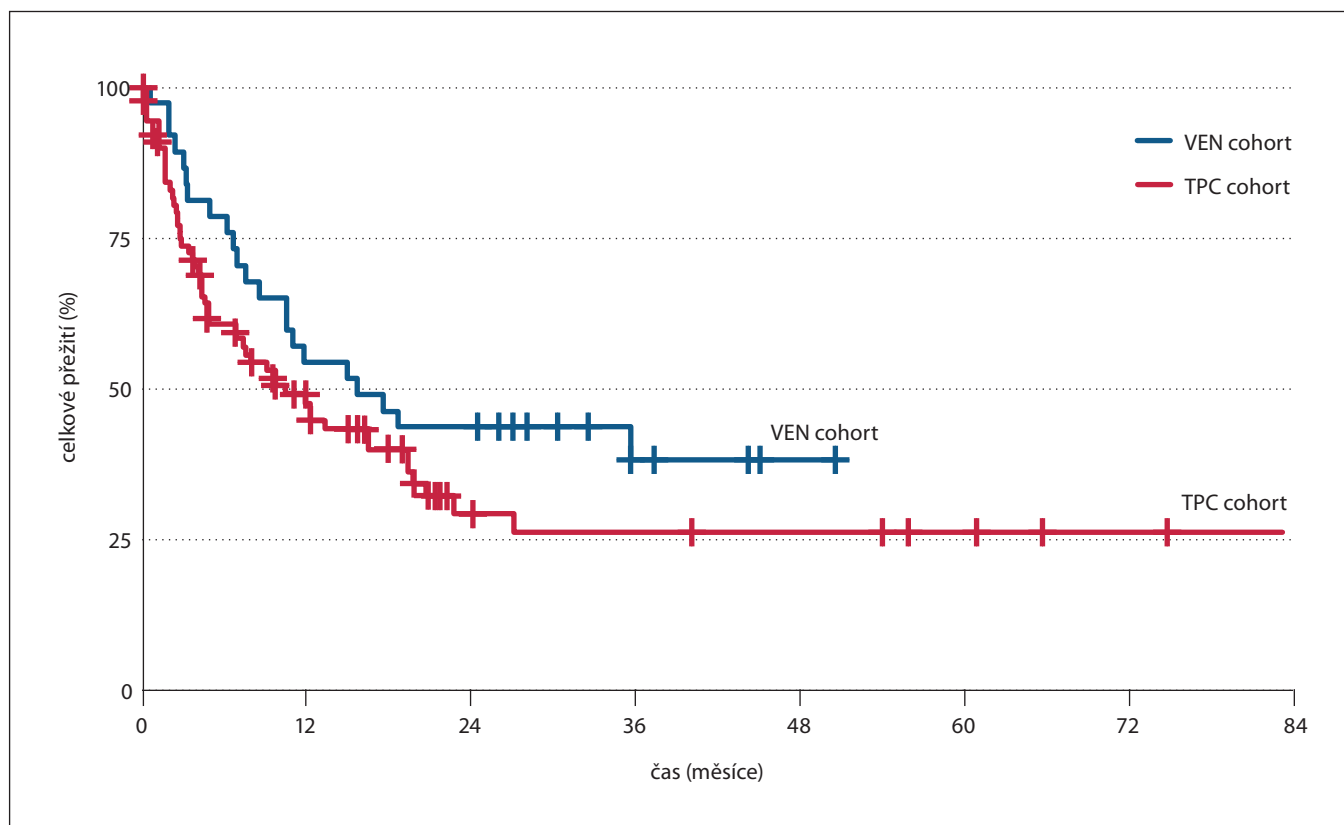
Význam tzv. přemostující terapie u nemocných s relabovanou a refrakterní AML

Dosažení MRD-negativní remise základního onemocnění představuje nezávislý

prognostický rizikový faktor dlouhodobých výsledků transplantační terapie. Proto by měla být vždy zvážena vhodná konsolidační strategie či re-indukce v případě relapsu, před aloTKB [5]. Sartor et al. publikovali *off-label* použití kombinace VEN+AZA jako *bridge* k aloTKB u nemocných s *NPM1*-mutovanou MRD-pozitivní AML u tzv. *fit* pacientů. Po mediánu 2 cyklů VEN+AZA celkem 9/11 (82 %) nemocných dosáhlo MRD negativitu. Všechny 11 nemocných podstoupilo aloTKB a při mediánu sledování 19 měsíců po transplantaci přežilo celkem 10 nemocných.

Práce tak ukazuje „šetrnou“ alternativu kontroly základní nemoci před aloTKB s vysokým počtem MRD-negativních KR [20]. Analýza Petit et al. hodnotila efektivitu VEN+AZA jako „záchranné“ terapie u nemocných s relabovanou/refrakterní akutní myeloidní leukémií (R/R AML) a prokázala signifikantně vyšší počet dosažených kompo-

zitních KR ve srovnání se skupinou léčbou AZA v monoterapii (65,7 vs. 23,6 %; $p < 0,0001$). Následná aloTKB byla signifikantně častější ve skupině VEN+AZA (37,1 vs. 10,0 %; $p = 0,0003$), s významně kratším časovým intervalem do provedení transplantace (medián 86 vs. 146,5 dní; $p < 0,0009$) [21]. Práce Unglaub et al. srovnávala efektivitu „záchranné“ léčby s venetoklaxem a chemoterapeutických režimů jako *bridge* k aloTKB u nemocných s R/R AML. Celkem 36/37 (97 %) nemocných v kohortě s venetoklaxem dostalo kombinaci VEN+AZA. Výsledky ukázaly vyšší počet dosažených remisí ve skupině s venetoklaxem (62 vs. 42 %; $p = 0,049$). Podíl nemocných, kteří následně podstoupili aloTKB, byl však srovnatelný (73 vs. 63 %; $p = 0,41$) a rovněž i medián OS – 15,8, resp. 10,5 měsíce ($p = 0,15$) u nemocných podstupujících „záchrannou“ terapii bez venetoklaxu. Graf 2 ukazuje celkové přežití v kohortě léčené s vene-



Graf 2. Celkové přežití ve skupině nemocných s R/R AML iniciálně léčených a transplantovaných po režimu s venetoklaxem resp. konvenční terapii dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře (treating physician's choice – TPC) (volně upraveno podle Unglaub et al. [22]).

toklaxem a převážně chemoterapií [22]. Dosažení druhé a další remise AML je indikací k aloTKB, avšak s vyšším rizikem relapsu ve srovnání s transplantací v první remisi onemocnění [3–5].

DISKUZE

AML je nejčastějším typem akutní leukémie u dospělých s mediánem věku při diagnóze 68 let [1]. Vyšší věk je obecně asociován s výskytem komorbidit a nižších orgánových rezerv, navíc část nemocných může být iniciálně v celkově špatném stavu při floridně probíhajícím onemocnění či infekci. Podání intenzivní terapie k dosažení remise onemocnění je navzdory pokrokům v podpůrné léčbě nadále asociováno se signifikantní morbiditou a mortalitou zejména u starších a komorbidních nemocných [7,23]. Analýza Sasaki et al. v souboru 3 728 nemocných s nově diagnostikovanou AML v letech 1980–2020 ukázala postupný trend snižování intenzity tera-

pie u nemocných ≥ 60 let. Podíl těch, kteří dostali intenzivní chemoterapii, klesl ze 45 % v období 1980–1999 na 37 % v letech 2000–2009, resp. na 25 % v období 2010–2017 ($p = 0,001$ pro věk < 60 vs. ≥ 60 let) [7]. Práce tak reflektuje trend implementace nových méně toxických léčebných modalit u starších a komorbidních nemocných. Počty referovaných kompletních remisí u intenzivní terapie u starších nemocných dosahují 45–60 %, ve studii VIALE-A vedla kombinace VEN+AZA k dosažení celkem až 66,4 % kompozitních KR [6,10].

Vzhledem k častějšímu výskytu nepříznivých cytogenetických změn ve vyšším věku je pak aloTKB často jedinou potenciálně kurativní modalitou [13,24]. Retrospektivní analýza výsledků aloTKB po přípravných režimech s redukovanou intenzitou ve srovnání s konsolidační chemoterapií u pacientů s AML ve věku 60–70 let v první KR ukázala, že transplantace byla ve 3letém hori-

zontu spojena s významně nižším rizikem relapsu (32 vs. 81 %; $p < 0,001$), delším přežitím bez onemocnění (32 vs. 15 %; $p = 0,001$), avšak vyšší nerelapsovou mortalitou (36 vs. 4 %; $p < 0,001$). Celkové 3leté přežití po transplantaci však bylo jen nevýznamně vyšší (37 vs. 25 %; $p = 0,08$) [25]. V pracích srovnávajících výsledky aloTKB u nemocných iniciálně léčených intenzivní terapií a VEN+AZA jsou nemocní v non-intenzivní skupině často starší, komorbidnější a s vyšším podílem sekundárních a s terapií asociovaných AML, což jsou obecně uznávané negativní prognostické faktory přispívající k horším výsledkům [16,17,19].

Další možností využití kombinace VEN+AZA je pak „záchranná“ léčba či terapie molekulárního relapsu se snahou o dosažení MRD negativity před transplantací [5]. Tato strategie je velmi úspěšná zejména u AML s mutací *NPM1* či *IDH1/2* [18,20]. I když některé

studie naznačují, že i nemocní nedosahující remisi onemocnění před aloTKB mohou z transplantačního přístupu profitovat, vždy by měla být projevována snaha o dosažení kontroly základního onemocnění, nejlépe MRD-negativní KR [5,26].

Nové léky či terapeutické modality, např. vývoj T-lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T), mohou výhledově změnit postavení aloTKB v celkovém léčebném algoritmu pacientů s AML a teoreticky posunout poměr benefitu a rizika transplantace ve prospěch netransplantační léčby [12]. Naopak, pokroky v technologii transplantací a podpůrné péči či optimální alternativa „šetrné“ přemostující terapie umožňující provedení transplantace u většího počtu nemocných mohou přispět k rozšíření transplantačního programu.

ZÁVĚR

Iniciální terapie založená na kombinaci venetoklaxu s azacitidinem představuje vhodnou alternativu standardní indukční chemoterapie k dosažení remise onemocnění s možností podstoupení alogenní transplantace krvetvorby i u komorbidních a starších nemocných s AML. Zavedení přípravných režimů s redukovanou intenzitou a pokroky v podpůrné léčbě učinily transplantaci dostupnou i pro skupinu starších a/nebo komorbidních nemocných jako potenciálně kurativní modalitu. Posouzení nemocného musí vždy individuálně zohledňovat celkový zdravotní stav, jeho výkonnost a charakter základního onemocnění. Dosud publikovaná data naznačují, že alogenní transplantace krvetvorby u nemocných s AML, kteří dosáhli remisi onemocnění pomocí kombinace VEN+AZA, se jeví jako proveditelná, s potransplantačními výsledky podobnými těm, kterých je dosahováno po standardní intenzivní chemoterapii. Nicméně k ověření dlouhodobých výsledků přemostující terapie kombinací VEN+AZA k aloTKB ve skupinách komorbidních a starších nemoc-

ných s nově diagnostikovanou či relabovanou/refrakterní AML budou potřebné další studie provedené na větších souborech nemocných.

Literatura

1. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179–4187.
2. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62–70.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377.
4. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217–1239.
5. Jentzsch M, Bischof L, Backhaus D, et al. Impact of MRD status in patients with AML undergoing allogeneic stem cell transplantation in the first vs the second remission. *Blood Adv*. 2022;6(15):4570–4580.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–447.
7. Sasaki K, Kadia T, Begna K, et al. Prediction of early (4-week) mortality in acute myeloid leukemia with intensive chemotherapy. *Am J Hematol*. 2022;97(1):68–78.
8. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670–2677.
9. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291–299.
10. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617–629.
11. Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. *Leukemia*. 2019;33(11):2599–2609.
12. Vydra J, Ráčil Z, Vítek A, Cetkovský P. Současná role alogenní transplantace krvetvorby v léčbě akutní myeloidní leukemie. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2020;26(4):302–309.
13. Wall SA, Devine S, Vasu S. The who, how and why: Allogeneic transplant for acute myeloid leukemia in patients older than 60 years. *Blood Rev*. 2017;31(6):362–369.
14. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–2919.
15. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3249–3256.
16. Chen TT, Lin CC, Lo WJ, et al. Venetoclax plus azacitidine as a bridge treatment to allogeneic stem cell transplantation in unfit patients with acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)*. 2024;16(6):1082.
17. Pasvolosky O, Shimony S, Ram R, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission after 5-azacitidine and venetoclax: a multicenter retrospective study. *Ann Hematol*. 2022;101(2):379–387.
18. Dluhošová B, Víšek B, Válka J, et al. Real-world experience with venetoclax-based therapy in acute myeloid leukemia: insights from the Czech Republic. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;S2152-2650(25)00237-X.
19. Wen Q, Jiang C, Liu X, et al. Venetoclax and azacitidine compared with intensive chemotherapy for adverse-risk acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first complete remission: A multicenter study of TROPHY group. *Chin J Cancer Res*. 2025;37(3):417–431.
20. Sartor C, Brunetti L, Audisio E, et al. A venetoclax and azacitidine bridge-to-transplant strategy for NPM1-mutated acute myeloid leukaemia in molecular failure. *Br J Haematol*. 2023;202(3):599–607.
21. Petit C, Saillard C, Mohty B, et al. Azacitidine-venetoclax versus azacitidine salvage treatment for primary induction failure or first relapsed acute myeloid leukaemia patients. *Eur J Haematol*. 2024;112(4):530–537.
22. Unglaub JM, Schlenk RF, Middeke JM, et al. Venetoclax-based salvage therapy as a bridge to transplant is feasible and effective in patients with relapsed/refractory AML. *Blood Adv*. 2025;9(2):375–385.
23. Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, et al. De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer*. 2021;127(12):2049–2061.

24. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4515–4523.

25. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, et al. Acute Leukemia Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Cancer and Leukemia Group B. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1796–1803.

26. Yanada M, Yamasaki S, Kondo T, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia not in remission. *Leukemia*. 2024;38:513–520.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

MČ – hlavní autor, sepsání první a finální verze manuskriptu; TS – spoluautor, kritická revize rukopisu

PROHLÁŠENÍ

Autor MČ deklaruje podporu vzniku rukopisu, konzultační činnost a cestovní granty od společnosti AbbVie. Autor TS nedeklaruje konflikt zájmů.

DEDIKACE

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a IGA_LF_2025_005.

Do redakce doručeno dne: 10. 11. 2025.

Přijato po recenzi dne: 6. 1. 2026.

MUDr. Martin Čerňan, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika

LF UP a FN Olomouc

Zdravotníků 248/7

779 00 Olomouc

e-mail: martin.cernan@fnol.cz

Co můžeme očekávat od léčby venetoklax + azacitidin (VEN+AZA) u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) – výsledky studie VIALE-A a post-hoc analýz

What can be expected from venetoclax + azacitidine (VEN+AZA) in acute myeloid leukaemia (AML) – results from VIALE-A and post-hoc analyses

Minařík, L.

I. interní klinika – klinika hematologie, VFN v Praze
BIOCEV, 1. LF UK, Vestec

SOUHRN: V roce 2025 kombinace azacitidinu (AZA) s venetoklaxem (VEN) představuje standardní léčbu pro starší pacienty s akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou kandidáty intenzivní indukční chemoterapie. VEN+AZA prokazatelně zvyšuje míru kompletních remisí a prodlužuje celkové přežití. Aktuální léčebné schéma vychází z výsledků studie VIALE-A.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní myeloidní leukémie (AML) – neintenzivní léčba – venetoklax (VEN) – azacitidin (AZA)

SUMMARY: In 2025, the combination of azacitidine (AZA) and venetoclax (VEN) is the standard treatment for older patients with acute myeloid leukaemia (AML) who are not candidates for intensive induction chemotherapy. VEN+AZA has been shown to increase complete remission rates and prolong overall survival. The current treatment regimen is based on the results of the VIALE-A study.

KEY WORDS: acute myeloid leukaemia (AML) – non-intensive therapy – venetoclax (VEN) – azacitidine (AZA)

MECHANIZMUS ÚČINKU AZACITIDINU A VENETOKLAXU

Kombinace venetoklaxu (VEN) a azacitidinu (AZA) působí synergicky na úrovni mitochondriální apoptózy i epigenetické regulace. AZA jako hypometylační činidlo obnovuje expresi tumor-supresorových genů a zvyšuje závislost leukemických buněk na antiapoptotickém proteinu BCL-2. Venetoklax, selektivní inhibitor BCL-2, následně uvolňuje proapoptotické faktory (BAX/BAK), čímž indukuje programovanou buněčnou smrt blastů. Tímto mechanismem dochází k efektivní eradikaci leukemických

progenitorů při zachování relativní tolerance k normální hematopoeze [1].

VIALE-A – VÝSLEDKY STUDIE

VIALE-A byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, hodnotící účinnost a bezpečnost kombinace VEN (400 mg perorálně, dny 1–28) s AZA (75 mg/m² subkutánně nebo intravenózně, dny 1–7 každého 28denního cyklu) oproti placebo (PBO) s AZA u pacientů s nově diagnostikovanou AML dle WHO 2016, kteří byli nevhodní pro standardní indukční terapii (věk ≥ 75 let nebo vý-

znamné komorbidit) [2]. Celkem bylo 431 pacientů randomizováno v poměru 2:1 (VEN+AZA, n = 286; PBO+AZA, n = 145). Primárním cílem bylo celkové přežití (OS) a míra kompletní remise (CR + CRh), sekundární cíle zahrnovaly CR + CRh, dobu do remise, transfuzní nezávislost, OS podle cytogenetického rizika, přežití bez progresu (event-free survival – EFS) a kvalitu života. Randomizace byla stratifikována podle cytogenetického rizika (intermediární nebo nepříznivé) a regionu (USA, EU, Čína, Japonsko, zbytek světa). Léčba pokračovala do progresu, nepříjemné toxicity nebo odvolání souhlasu.

Vstupní charakteristiky pacientů ve studii VIALE-A byly dobře vyvážené mezi oběma rameny. Medián věku činil 76 let (rozmezí 49–91 v rameni VEN+AZA a 60–90 v rameni PBO+AZA) a přibližně 60 % tvořili muži. Většina pacientů měla *de novo* AML (75 %), zatímco 25 % mělo sekundární AML, nejčastěji po myelodysplastickém syndromu (MDS) nebo chronické myelomonocytární leukémii (CMML). Výkonnostní stav podle ECOG byl převážně dobrý (ECOG 0–1 u 55 % pacientů v rameni VEN+AZA), s podobným zastoupením i ve skupině s placebem. Počáteční leukemická nálož v kostní dřeni byla ≥ 50 % u 49 % pacientů v experimentálním rameni a u 44 % v kontrolním. AML s myelodysplastickými rysy bylo přítomno u 32 % (VEN+AZA) a 34 % (PBO+AZA).

Podle cytogenetického rizika mělo 64 % pacientů intermediární a 36 % nepříznivou prognózu. Somatické mutace byly časté: *IDH1/2* (25 %), *FLT3-ITD/TKD* (11 %), *NPM1* (17 %) a *TP53* (13 %). U přibližně poloviny pacientů (49 % vs 45 %) byly přítomné ≥ 2 důvody pro nezpůsobilost k intenzivní terapii (např. věk, komorbidita, špatný výkonový stav). Celkově šlo tedy o populaci starších, komorbidních nemocných s převahou *de novo* AML, avšak se značným podílem nepříznivých genetických rysů.

Hodnocení odpovědi, minimální reziduální nemoci (*minimal residual disease* – MRD) a bezpečnosti ve studii VIALE-A probíhalo systematicky: aspirát či biopsie kostní dřene byly odebírány při vstupním vyšetření, na konci 1. a 4. cyklu a dále každé 3 cykly až do relapsu. Vyšetření byla rozdělena na hodnocení léčebné odpovědi dle IWG kritérií a na MRD analýzu. Sledování nežádoucích účinků (*adverse events* – AEs) probíhalo při screeningu, před první dávkou a pravidelně během každého cyklu i 30 dní po ukončení léčby.

Primární analýza studie VIALE-A prokázala významný přínos kombinace VEN+AZA oproti samotnému AZA u pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní léčbě. Po me-

diánu sledování 20,5 měsíce činil medián celkového přežití (OS) 14,7 měsíce (95 % CI 11,9–18,7) v rameni VEN+AZA oproti 9,6 měsíce (95 % CI 7,4–12,7) v rameni PBO+AZA, s *hazard ratio* (HR) 0,66 ($p < 0,001$). Tento benefit přetrvával i při dlouhodobém sledování s mediánem *follow-up* 43,2 měsíce, kdy HR pro OS dále klesl na 0,58 (95 % CI 0,47–0,72; $p < 0,001$), což potvrzuje trvalý účinek kombinace. Medián trvání léčby byl 7,6 vs. 4,3 měsíce v kontrolním rameni [3].

Kombinace VEN+AZA vedla k výrazně vyšší míře kompletních remisí (CR) – 38,8 % oproti 17,9 % – a celkové míře CR/CRi 66,8 vs. 28,3 % ($p < 0,001$). Medián doby do první odpovědi činil pouhých 1,3 měsíce (vs. 2,8 měsíce). Délka trvání odpovědi (*duration of response* – DoR) u pacientů s CR/CRi dosáhla 17,5 měsíce při mediánu sledování 20,5 měsíce a 18,2 měsíce při dlouhodobém sledování (43,2 měsíce), zatímco v kontrolním rameni pouze 13,4 a 10,7 měsíce. Také EFS byl významně delší – medián 9,9 vs. 7,4 měsíce, HR 0,58 ($p < 0,001$).

Post-hoc analýza ukázala, že 75 % remisí bylo dosaženo během prvních dvou cyklů léčby, přičemž odpovědi byly časné a trvalé. Kombinovaná analýza studií VIALE-A a M14-358 navíc potvrdila, že pacienti, kteří dosáhli remise a následně podstoupili transplantaci, dosahovali mediánu OS 2,5 roku. Celkově tedy výsledky dlouhodobého sledování jednoznačně potvrzují trvalý klinický přínos kombinace VEN+AZA s vyšší mírou odpovědi a delším přežitím.

Dosažení transfuzní nezávislosti na erymasách a trombokoncentrátech byla významně vyšší u pacientů léčených VEN+AZA ve srovnání s PBO+AZA, a to 60 vs. 35 % a 69 vs. 50 %. Co se kvality života týče, medián doby do zhoršení stavu (*time to deterioration* – TTD) byl delší u skupiny VEN+AZA (19,1 vs. 9,3 měsíce; $p = 0,076$).

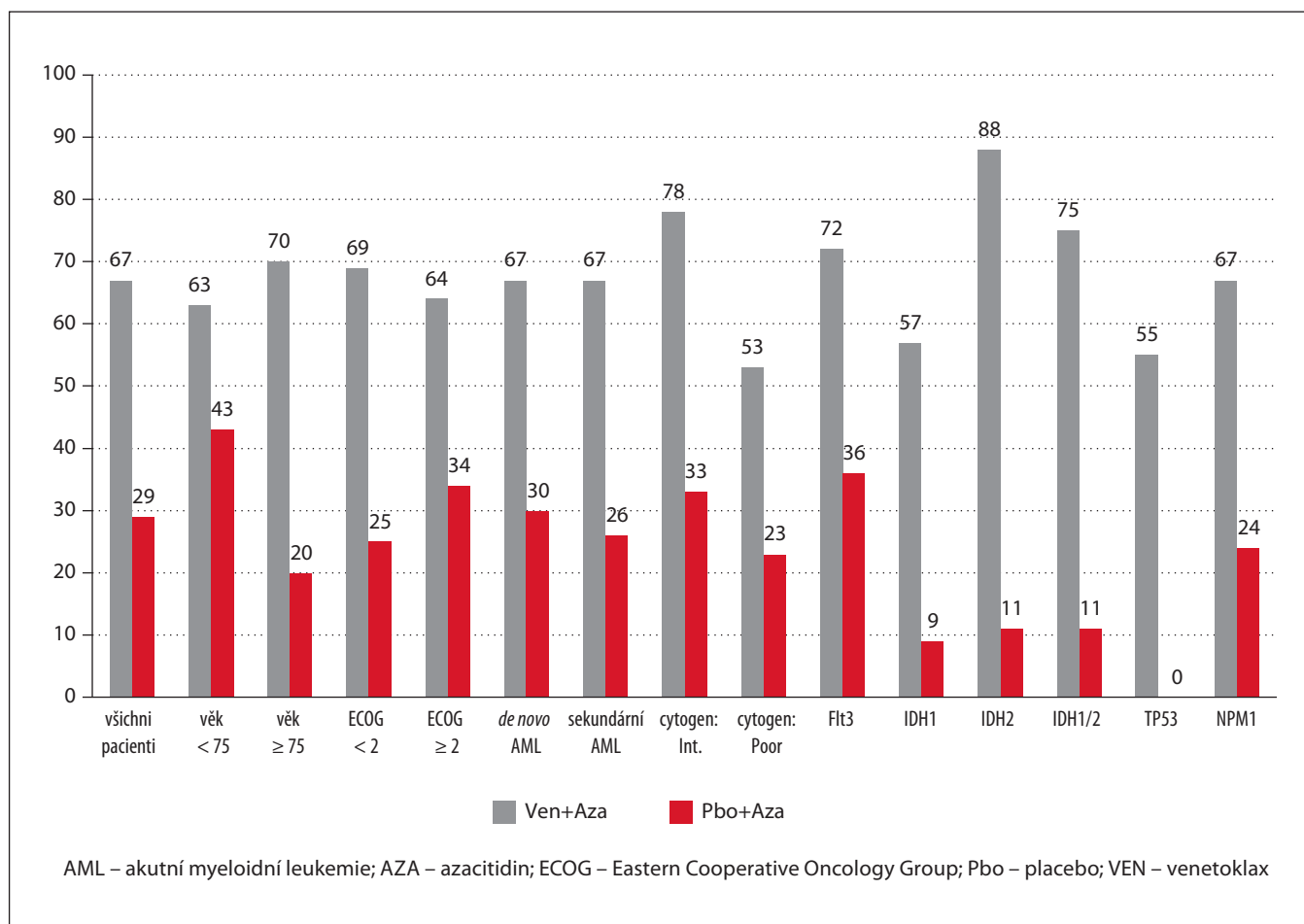
Stran používání G-CSF u postremisních pacientů ve studiích fáze 3 VIALE-A a VIALE-C hodnotí práce dr. DiNardo [4]. G-CSF byl podán přibližně polovině pa-

cientů léčených kombinací VEN+AZA. Základní charakteristiky pacientů se nelišily mezi skupinami s a bez G-CSF. Podávání G-CSF po dosažení remise bylo bezpečné a nebylo spojeno se zhoršením délky odpovědi ani celkového přežití. Naopak, doby trvání neutropenie stupně ≥ 3 a febrilní neutropenie byly obecně kratší u pacientů, kteří G-CSF dostávali. Přestože studie nebyly primárně navrženy k hodnocení vlivu G-CSF na zvládání cytopenií, *post-hoc* analýza podporuje jeho využití u pacientů s AML léčených režimy založenými na VEN, a to jako přídatnou léčbu k doporučeným úpravám dávek.

VIALE-A – ANALÝZA PODSKUPIN

Dlouhodobá analýza podskupin ve studii VIALE-A dále rozšiřuje důkazy o robustním a konzistentním klinickém přínosu kombinace VEN+AZA napříč širokým spektrem pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní indukční terapii. Celková míra kompletní remise s nebo bez obnovy krevního obrazu (CR/CRi) dosáhla v kombinovaném rameni 67 % oproti 29 % u kontrolní skupiny ($p < 0,001$). Tento efekt byl pozorován ve všech sledovaných klinických kategoriích – u pacientů ve věku ≥ 75 let (63 vs. 43 %) i < 75 let (70 vs. 49 %), dále při výkonnostním stavu ECOG 0–1 (70 vs. 26 %) i při ECOG ≥ 2 (64 vs. 30 %). Odpovědi byly srovnatelné mezi *de novo* AML (67 %) a sekundární AML (67 %), přičemž léčebný přínos byl zachován i v podskupinách s intermediárním (75 vs. 36 %) i nepříznivým cytogenetickým rizikem (33 vs. 23 %).

Z molekulárně definovaných podskupin vykazovali pacienti s mutacemi *IDH1* a *IDH2* nejvyšší léčebné odpovědi (85 a 75 %), zatímco u přítomnosti *FLT3* či *TP53* mutací byla účinnost sice nižší (36 a 55 %), ale stále klinicky relevantní a nadřazená monoterapii AZA. Významné zlepšení bylo zaznamenáno i u pacientů s *NPM1* mutací (0 vs. 24 %), což potvrzuje širokou



Obr. 1. Analýza podskupin pacientů s dosaženou kompletní remisi s nebo bez obnovy krevního obrazu (CR/CRi) favorizuje skupinu VEN+AZA vs. PBO+AZA ve všech hodnocených parametrech.

aktivitu VEN nezávisle na genetickém podtypu AML.

Také analýza OS podle podskupin prokázala jednoznačný přínos kombinace VEN+AZA s hazard ratio 0,57 (95 % CI 0,45–0,70) ve srovnání s PBO+AZA. Zlepšení OS bylo konzistentní napříč pohlavím (HR 0,58 u žen, 0,56 u mužů), věkovými kategoriemi (HR 0,61 pro ≥ 75 let, 0,55 pro < 75 let) i výkonnostním statusem (HR 0,56 pro ECOG 0–1, 0,67 pro ECOG ≥ 2). Trvalý efekt byl pozorován také při rozdělení podle typu AML (HR 0,56 pro *de novo*, 0,64 pro sekundární), cytogenetického rizika (HR 0,56 pro intermedieární, 0,59 pro nepříznivé) i přítomnosti mutací *IDH1/2* či *FLT3*. Podrobná data jsou uvedena na obr. 1.

Aktuálně je v ČR pro pacienty s nově diagnostikovanou AML s mutací *IDH1* dostupná léčba ivosidenibem (IVO) v kom-

binaci s AZA, t.č. bez stanovení úhrady veřejným pojištěním. Podle výsledků studie AGILE byl dosažen medián OS u pacientů léčených v rameni IVO + AZA 29,3 měsíce. Přímé srovnání účinnosti VEN+AZA vs. IVO+AZA není, nicméně již probíhá klinická studie fáze Ib/II srovnávající účinnost VEN+IVO±AZA pro pacienty s *IDH1* mutovanými myeloidními malignitami (NCT03471260). Výsledky přednášené na ASH 2024 potvrzují superioritu *triple* kombinace před duálními režimy [5].

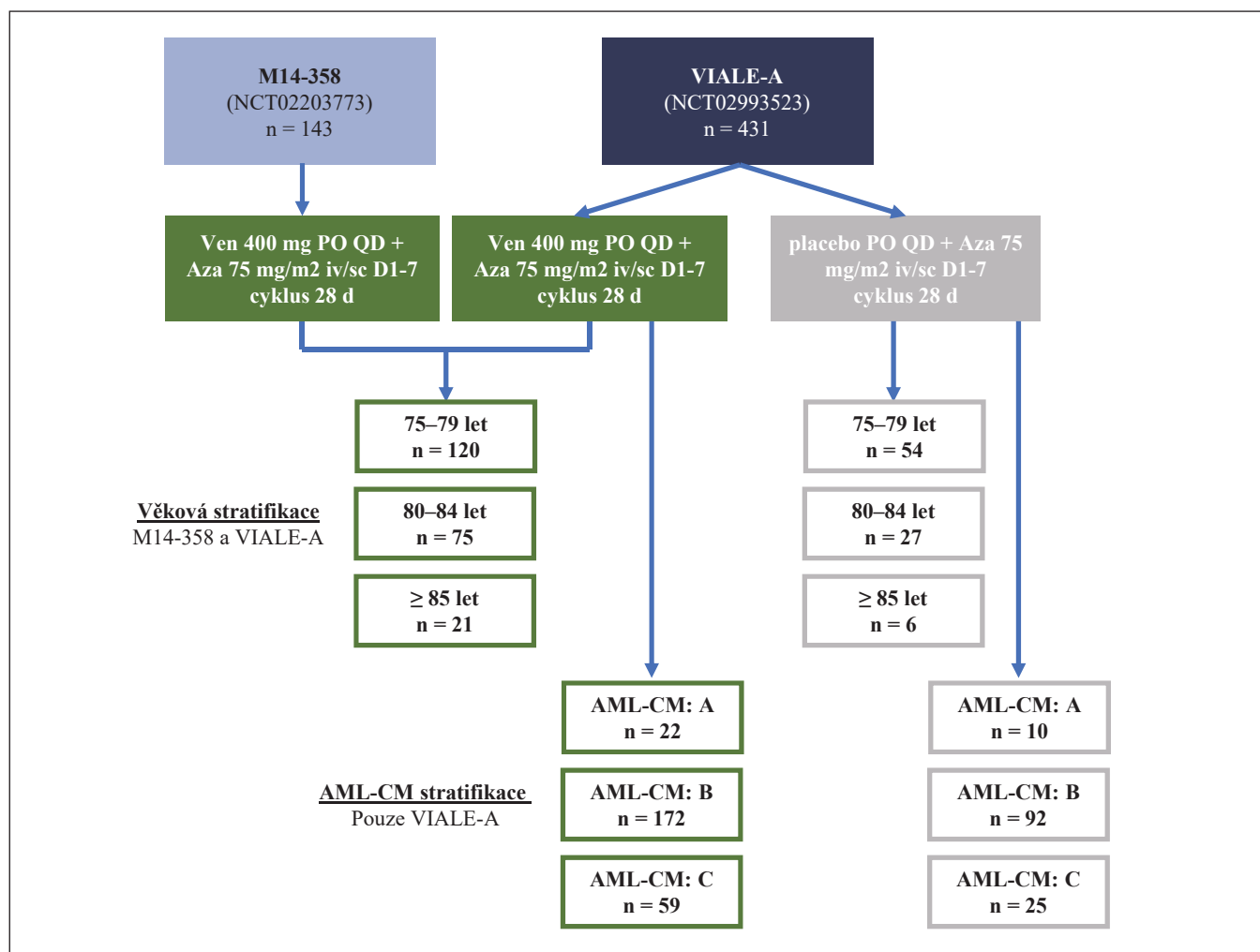
VIALE-A – MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOC

MRD představuje velmi citlivý ukazatel hloubky léčebné odpovědi u pacientů s AML. V analýzách studie VIALE-A bylo prokázáno, že dosažení MRD negativity ($MRD < 10^{-3}$) u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (CR/CRi) při léčbě

kombinací VEN+AZA, bylo spojeno s významně delším DoR, EFS i OS oproti pacientům s perzistující MRD $\geq 10^{-3}$. V dlouhodobém sledování bylo mediánové OS u MRD-negativních pacientů 34,2 měsíce ve srovnání s 18,7 měsíce u MRD-positivních. Tento trend přetrvával napříč podskupinami dle věku, cytogenetického rizika i typu AML (*de novo* vs. sekundární). MRD negativita tak představuje klíčový prognostický faktor a potenciální cíl pro hodnocení hloubky léčebné odpovědi v éře kombinované hypometylační a cílené terapie. MRD v této studii byla stanovena pomocí průtokové cytometrie.

VIALE-A – BEZPEČNOSTNÍ PROFIL

Dlouhodobé sledování studie VIALE-A potvrdilo příznivý bezpečnostní profil kombinace VEN+AZA v porovnání s primární



Obr. 2. Obrázek znázorňuje design a léčebná ramena studií M14-358 a VIALE-A u pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní léčbě. Studie M14-358 (NCT02203773; n = 143) byla studie fáze Ib/II, ve které pacienti dostávali kombinaci venetoklaxu 400 mg p. o. jednou denně a azacitidinu 75 mg/m² i. v. / s. c. ve dnech 1–7 v 28denním cyklu, s cílem ověřit bezpečnost a účinnost režimu. Studie VIALE-A (NCT02993523; n = 431) byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, která porovnávala stejnou kombinaci venetoklax + azacitidin s kontrolním ramenem placebo + azacitidin. Studie VIALE-A rozdělila pacienty podle AML kompozitního modelu (AML-CM), co je validovaný hodnotící systém, který kombinuje komorbidity pacienta s cytogenetickými a molekulárními charakteristikami AML a slouží k posouzení vhodnosti pacienta k alogenní transplantaci i k dalším intenzivním léčebným režimům. AML-CM: A: skóre 1–4, pacienti mající benefit spíše z intenzivní léčby; AML-CM: B: skóre 5–9; pacienti se sníženým benefitem z intenzivní léčby; AML-CM: C: skóre ≥ 10; pacienti s předpokladem profitu v účasti v klinické studii nebo z paliativní péče.

analýzou. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně ≥ 3 byla myelotoxicita – trombocytopenie (45 vs. 38 %), neutropenie (42 vs. 29 %) a febrilní neutropenie (42 vs. 19 %) –, častější v rameni VEN+AZA. Gastrointestinální nežádoucí účinky se vyskytovaly převážně v nízkém stupni závažnosti (< 10 %), nejčastěji šlo o průjem a sníženou chuť k jídlu. Infekce jakéhokoli stupně byly hlášeny u 84 % pacientů léčených kombinací VEN+AZA a u 67 % v rameni PBO+AZA; závažné infekce (SAE) u 83 %

a 73 % pacientů. Dlouhodobí respondéři (CR/CRi ≥ 6 cyklů) měli medián délky léčebného cyklu 34 dnů, přičemž medián podávání VEN byl 21 dnů na cyklus. Tyto výsledky potvrzují, že kombinace VEN + AZA má zvládnutelný a předvídatelný bezpečnostní profil i při dlouhodobé terapii.

POSTHOC ANALÝZA STUDIÍ VIALE-A A M14-358

Tato práce publikována dr. Vendittim et al. hodnotí výsledky studií a fáze 1b

M14-358 (NCT02203773) a VIALE-A (NCT02993523) u pacientů rozdělených podle věku (75–79 let, 80–84 let, ≥ 85 let) a podle míry zdatnosti dle komorbiditního modelu AML-CM (3 skupiny; A – spíše benefitující z intenzivní léčby, B – méně benefitující z intenzivní léčby, C – spíše benefitující z paliativní péče nebo klinické studie) [6]. Schéma hodnocení je znázorněno na obr. 2. Výsledky ukázaly, že VEN+AZA zlepšuje četnost kompletních remisí (CR/CRi) i celkové

přežití napříč všemi věkovými i křehčími *frailty* skupinami. Bezpečnostní profil byl srovnatelný mezi skupinami a nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. Podrobné výsledky jsou znázorněny na obr. 3. Tyto poznatky potvrzují, že kombinace VEN+AZA je účinná a dobře tolerovaná i u velmi starých nebo křehkých pacientů s AML.

DISKUZE

Kromě registrační studie a *post-hoc* analýz, přinášejících dodatečné informace o dlouhotrvajícím efektu VEN+AZA, jsou publikovaná cenná data z reálného světa se zkušenostmi léčby i u pacientů nesplňujících vstupní kritéria do VIALE-A. Toho času největší *real-world* analýza z Velké Británie zahrnuje 654 pacientů léčených v 53 centrech. Práce prokazuje léčebné odpovědi a celkové přežití srovnatelné s výsledky studií VIALE-A a VIALE-C (CR/CRi ~67 %, 30denní mortalita 5 %, medián OS 13,6 měsíce), a to i přes léčbu během pandemie COVID-19. Prognostický význam tradičních stratifikací (MRC, ELN 2022) byl u léčby založené na VEN omezený, zatímco novější molekulárně založené modely vykazovaly lepší, avšak stále nedostatečnou diskriminační schopnost. Genetická analýza potvrdila příznivý prognostický význam *NPM1* a *IDH2* mutací, nepříznivý vliv *ASXL1* a trizomie 8 a omezený nezávislý dopad *TP53* a *FLT3-ITD* v celé populaci; u *NPM1mut* AML byly výsledky obdobné při kombinaci s nízkou dávkovaným cytarabinem (*low-dose cytarabine* – LDAC) i AZA, avšak *FLT3-ITD* komutace zhoršovala prognózu [7]. Mezi další *real-world* studie patří německá retrospektivní analýza 213 pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní léčbě, ve které vedla kombinace hypometylační látky (HMA) s VEN (HMA+VEN) k významně lepším klinickým výsledkům než samotná HMA: medián celkového přežití byl 7,9 vs. 4,9 měsíce, roční přežití 42 vs. 19 % a riziko úmrtí bylo sníženo o 36 % (HR 0,64), přičemž tento benefit přetrvával i po multivariační adjustaci (HR 0,48) a napříč

ELN rizikovými skupinami; kombinace rovněž prodloužila dobu do další léčby (HR 0,63), dosáhla vyšší míry kompozitní kompletní remise (57 vs. 14 %) a remise i obnova krevních počtů byly silně asociovány s delším přežitím, zatímco ECOG ≥ 2 a TP53 mutace predikovaly horší prognózu, což celkově potvrzuje účinnost HMA+VEN v reálné klinické praxi v souladu s výsledky studie VIALE-A, byť s kratším absolutním přežitím než v klinických studiích [8]. Japonsko publikovalo v loňském roku analýzu 120 pacientů. V multicentrické retrospektivní studii VENUS zahrnující 120 japonských pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní léčbě (medián věku 77 let, 52 % sekundární AML, 74 % s předchozím MDS a 39 % s předchozí léčbou AZA) dosáhla kombinace VEN+AZA v reálné klinické praxi vysoké účinnosti s celkovou mírou CR/CRi 56,7 %, obdobnou u pacientů s předchozím MDS (56,5 %) i *de novo* AML-MRC (69,6 %), přičemž medián celkového přežití činil 14,8 měsíce v celé kohortě a 15,4 měsíce u nemocných s předchozím MDS; výsledky tak byly srovnatelné s VIALE-A navzdory vyššímu zastoupení biologicky nepříznivých forem. Předchozí expozice AZA u MDS byla spojena s nižší odpovědí (CR/CRi 38,9 vs. 67,9 %) a kratším OS (11,4 vs. 16,7 měsíce), zatímco podání plné dávky VEN (400 mg) v 1. cyklu bylo asociováno s vyšší mírou odpovědi. Cytopenie, zejména neutropenie, byly zvládnutelné díky častým úpravám dávkování, přerušování VEN a rutinnímu použití G-CSF po dosažení remise, s poklesem trvání těžké neutropenie od 2. cyklu; z prognostických faktorů byl významně nepříznivý komplexní karyotyp, zatímco předchozí MDS jako takový nepředstavoval horší prognózu, což podporuje použití VEN+AZA i u této vysoce rizikové populace v reálné praxi. Dalším důkazem o efektivitě VEN+AZA je čínská retrospektivní analýza srovnávající přežití pacientů před érou VEN. V období před rokem 2016, dominovaném konvenční chemoterapií, dosahovali starší pacienti CR pouze u 42,7 %,

s mediánem OS 9,2 měsíce a 5letým přežitím 13,5 %, zatímco v éře nových léků – zejména kombinace VEN+AZA – se celková CR zvýšila na víc než 50 % a medián OS celé léčené populace vzrostl na 21,8 měsíce s 5letým přežitím 30 %. Pacienti léčení VEN+AZA (n = 207) dosahovali CR 57,1 % a MRD negativity 34,1 %, tedy výsledků srovnatelných s intenzivní chemoterapií, přestože šlo o starší a biologicky vysoce rizikovou populaci (vyšší podíl sekundárních AML, nepříznivých cytogenetik a TP53 mutací). Ve srovnání s historickou kohortou bez VEN tak VEN+AZA zásadně zlepšil jak hloubku remise, tak dlouhodobé přežití, a to i při zachování přijatelné toxicity, čímž dokumentuje skutečný *real-world* prognostický posun u starších pacientů s AML po zavedení VEN do rutinní léčby [9]. V loňském roku byla publikována první rozsáhlá práce, do které se zapojila většina domácích hematologických center. V české *real-world* kohortě starších a pacientů s AML nevhodných k intenzivní léčbě vedlo zavedení VEN+AZA k výraznému zlepšení výsledků oproti historickému období bez VEN, s dosažením kompozitní kompletní remise u přibližně 70 % nemocných a mediánem OS kolem 20–21 měsíců u neintenzivně léčených pacientů. Naopak paliativně léčení nemocní bez možnosti intenzifikace či transplantace dosahovali mediánu OS přibližně 5 měsíců, což podtrhuje zásadní prognostický přínos VEN+AZA zejména u pacientů, u nichž léčba umožní dosažení hluboké remise a eventuální přemostění k alogenní transplantaci [10]. Analýza dat australského registru porovnávala výsledky registračních studií cílených inhibitorů s výsledky z reálné praxe, u podskupiny pacientů léčených VEN+AZA byla tato kohorta věkově, biologicky (podíl sekundární AML, nepříznivá cytogenetika) i prognosticky velmi podobná pacientům v kontrolních ramenech studií VIALE-A a VIALE-C (LDAC) a dosahovala téměř identických výsledků, s mediánem OS přibližně 9–10 měsíců při AZA a přibližně 4 měsíce při LDAC. Tím studie potvrzuje, že kon-

trolní ramena registračních studií s VEN dobře odrážela skutečnou prognózu léčené populace nevhodné k intenzivní léčbě v období před érou VEN [11].

ZÁVĚR

Z těchto dat vyplývá, že kombinace VEN+AZA poskytuje dlouhodobý přínos v léčbě AML napříč všemi hodnocenými klinickými a genetickými podskupinami pacientů, kteří nejsou kandidáty intenzivní chemoterapie. Výsledky registračních studií potvrzují, že z léčby profitují jak starší a polymorbidní nemocní, tak pacienti s nepříznivou cytogenetikou či mutacemi typicky spojenými s rezistencí vůči hypometylační terapii. Toto podporuje postavení kombinace VEN+AZA jako standardu první linie léčby neintenzivně léčitelných pacientů s AML s prodloužením celkového přežití za zachovalé dobré kvality života v porovnání s érou před zavedením VEN do klinické praxe. Další jasné potvrzení účinnosti léčby a důkaz o jejím trvalém efektu přináší *post-hoc* analýzy a důkazy z praxe reálného světa.

Literatura

1. Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy me-

tabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia. *Nat Med.* 2018;24(12):1859–1866.

2. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383:617–629.

3. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2024;99(4):615–624.

4. DiNardo CD, Pratz KW, Panayiotidis P, et al. The impact of post-remission granulocyte colony-stimulating factor use in the phase 3 studies of venetoclax combination treatments in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2025;100(1):185–188.

5. Marvin-Peek J, Garcia JS, Borthakur G, et al. A Phase Ib/II study of ivosidenib with venetoclax ± azacitidine in IDH1-mutated hematologic malignancies: a 2024 update. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):219.

6. Venditti A, Hou J-Z, Fenaux P, et al. Outcomes of patients treated with venetoclax plus azacitidine versus azacitidine alone stratified by advanced age and acute myeloid leukemia composite model. *Leukemia.* 2025;39:2697–2707.

7. Othman J, Lam HPJ, Leong S, et al. Real-world outcomes of newly diagnosed AML treated with venetoclax and azacitidine or low-dose cytarabine in the UK NHS. *Blood Neoplasia.* 2024;1(3):100017.

8. Acker F, Chromik J, Tiedjen E, et al. Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for in-

tensive therapy. *Eur J Haematol.* 2024;113(5):623–630.

9. Chen Y, Wang Z, Cai R, et al. Significant prognostic improvement in elderly patients with acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents and venetoclax: outcomes from a retrospective real-world analysis. *Ann Med.* 2025;57(1):2512120.

10. Dluhosova B, Visek B, Valka J, et al. Real-world experience with venetoclax-based therapy in acute myeloid leukemia: insights from the Czech Republic. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2025;25(12):e1022–e1032.

11. Tiong IS, Wall M, Bajel A, et al. How comparable are patient outcomes in the „real-world“ with populations studied in pivotal AML trials? *Blood Cancer J.* 2024;14(1):54.

Prohlášení o konfliktu zájmů

Příprava rukopisu byla podpořena firmou Abbvie.

Do redakce doručeno dne: 18. 11. 2025.

Přijato po recenzi dne: 26. 1. 2026.

MUDr. Lubomír Minařík, PhD.

I. interní klinika – klinika hematologie

VFN v Praze

U nemocnice 499/2

128 08 Praha 2

BIOCEV

1. LF UK

Průmyslová 595

252 50 Vestec

e-mail: lubomir.minarik@vfn.cz

Obrázek 3 je dostupný na webu <https://doi.org/10.48095/cctahd202605>.

Antimykotická profylaxe u pacientů s akutní myeloidní leukémií léčených venetoklaxem s azacytidinem

Antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia treated with venetoclax and azacitidine

Weinbergerová B.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN: Invazivní mykotické infekce (invasive fungal diseases – IFD) představují závažnou příčinu morbidity a mortality u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) léčených intenzivně, zejména po indukční chemoterapii a alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Kombinace bcl-2 inhibitoru venetoklaxu s hypometylační látkou azacytidinem (VEN+AZA) se stala standardní léčbou u pacientů nevhodných pro intenzivní chemoterapii významně zlepšující jejich výsledky, a to především s následným provedením alogenní transplantace. Terapie však může být spojena s protrahovanou neutropenií a dalšími faktory významně zvyšujícími riziko IFD. Publikované retrospektivní práce udávají velmi různorodou četnost IFD (0,5–26 %) a efekt antimykotické profylaxe dané velkou heterogenitou hodnocených kohort, mírou použití antimykotické profylaxe a jejího typu, definicí IFD a dalšími proměnnými. Většina prací nicméně neprokázala vliv profylaxe na frekvenci IFD, i když musí být zohledněno jejich čistě retrospektivní hodnocení. Navíc v rámci lékových interakcí může představovat kombinace VEN a azolové antimykotikum určité nebezpečí ve smyslu navýšení toxicity VEN. Na základě dostupných dat není nutné profylaxi všeobecně indikovat, avšak pouze u definovaných rizikových skupin pacientů (relabovaná/refrakterní AML, IFD v anamnéze, protrahovaná hluboká neutropenie). Cílem tohoto článku bylo shrnout dostupná data o významu a bezpečnosti antimykotické profylaxe u pacientů s AML léčených režimem VEN+AZA. Souhrnná práce zdůrazňuje potřebu prospektivních studií a rizikové stratifikace k detailnímu posouzení role AFP v této kohortě pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA: antimykotická profylaxe – akutní myeloidní leukémie – venetoklax – azacytidin

SUMMARY: Invasive fungal diseases (IFDs) represent a serious cause of morbidity and mortality in patients with acute myeloid leukaemia (AML) treated with intensive therapy, particularly following induction chemotherapy and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. The combination of the BCL-2 inhibitor venetoclax with the hypomethylating agent azacitidine (VEN+AZA) has become standard therapy for patients unfit for intensive chemotherapy, leading to a significant improvement in outcomes, especially when followed by allogeneic transplantation. However, this regimen may be associated with prolonged neutropenia and other factors that substantially increase the risk of IFDs. Published retrospective studies report highly variable incidences of IFDs (0.5–26%) and inconsistent effects of antifungal prophylaxis, largely due to marked heterogeneity of the evaluated cohorts, differences in the use and type of antifungal prophylaxis, definitions of IFDs, and other variables. Nevertheless, most studies have not demonstrated a significant impact of prophylaxis on the incidence of IFDs, although their purely retrospective design must be taken into account. In addition, drug–drug interactions between venetoclax and azole antifungals may pose a potential risk by increasing venetoclax toxicity. Based on currently available data, routine antifungal prophylaxis is not universally indicated, but should be considered only in defined high-risk patient groups (relapsed/refractory AML, a history of IFD, or prolonged severe neutropenia). The aim of this article was to summarise the available evidence on the efficacy and safety of antifungal prophylaxis in patients with AML treated with the VEN+AZA regimen. This review highlights the need for prospective studies and risk stratification to allow a more detailed assessment of the role of antifungal prophylaxis in this patient cohort.

KEY WORDS: antifungal prophylaxis – acute myeloid leukaemia – venetoclax – azacitidine

ÚVOD

Akutní myeloidní leukémie (AML) je celosvětově nejčastější formou akutní leukémie u dospělých, jejíž léčba vyžadující

velmi komplexní přístup je spojena s vysokým rizikem nežádoucích účinků [1]. Pacienti s AML patří k nejvíce imunokompromitovaným jedincům jak v souvis-

losti s vlastní hematologickou malignitou, tak s léčbou zvyšující riziko hluboké protrahované neutropenie, významného rizikového faktoru pro rozvoj závažných

infekcí vč. invazivních mykotických infekcí (*invasive fungal disease* – IFD) [2]. V tomto kontextu na základě publikovaných dat představují invazivní mykotické infekce významnou příčinu časně mortality u intenzivně léčených pacientů s AML (mladší, biologicky fit bez závažných komorbidit), zejména během indukční fáze chemoterapie a po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk [1,2] a profylaktická antimykotická léčba u nich zlepšuje výsledky a je doporučována [3,4]. Na druhé straně u starších a křehkých pacientů s AML léčených kombinací venetoklaxu s azacytidinem (VEN+AZA) s odlišným profilem imunosuprese a nižší toxicitou v porovnání s intenzivní léčbou nemáme k dispozici výsledky randomizovaných klinických studií hodnotících výskyt IFD [5]. Nicméně observační data naznačují zvýšené riziko IFD [6–9], avšak důkazy o účinnosti antimykotické profylaxe (*antifungal prophylaxis* – AFP) u pacientů s AML léčených režimem venetoklaxu a hypometylační látky (VEN+HMA) jsou nejednoznačné [8,10,11]. Heterogenita doposud publikovaných čistě retrospektivních studií souvisí s regionálními rozdíly ve výskytu IFD, typem použité profylaxe, definicí IFD, zkoumanou kohortou pacientů a dalšími parametry. V důsledku absence přesvědčivých důkazů proto bylo rozhodnutí o použití AFP v těchto případech individuální na základě zvyklostí pracovišť a uvážení ošetřujícího lékaře. V raných klinických studiích s VEN+HMA azolová antimykotika nebyla používána pro obavu z lékových interakcí s VEN prostřednictvím inhibice CYP3A4 [12]. V současné době je dávka VEN redukována podle definovaných pravidel [13]. Přesto chybí dostatek robustních dat týkajících se bezpečnosti současně podávaného VEN a azolového antimykotika v souvislosti s toxicitou a výsledky léčby AML. Cílem souhrnné práce bylo zhodnotit doposud publikovaná data týkající se významu antimykotické profylaxe u pacientů s AML na léčbě VEN+AZA s ohledem na výskyt IFD, farmakokinetickou bezpečnost, výsledky léčby a přežívání u AML.

REÁLNÁ DATA O ANTIFUNGÁLNÍ PROFYLAXI A VÝSKYTU IFD U AML NA LÉČBĚ VEN+AZA

Výskyt IFD u pacientů s AML léčených VEN+HMA je v literatuře udáván mezi 0,5 % a 26 %, přičemž vysoká míra variability je v souvislosti s charakteristikou zařazených pacientů s AML (relabování/refrakterní vs. nově diagnostikovaní; ELN riziko), mírou použití AFP a zastoupením antimykotik s účinkem na vláknité plísňe, definicemi IFD, délkou sledování [6].

Vlastní registrační randomizovaná studie Di Nardo et al. hodnotila celkem 431 pacientů s nově diagnostikovanou (ND) AML léčených AZA+VEN nebo AZA+placebo v první linii [5]. V rámci s AZA+VEN byla AFP zavedena u 20 % pacientů, přičemž celková incidence IFD byla 4,6 % [5]. Ve studii byl dokonce opačný a signifikantní trend vyššího výskytu IFD u pacientů s profylaxí oproti pacientům bez profylaxe (11 vs. 2,7 %; $p = 0,010$). Aldoss et al. hodnotili 119 pacientů s ND nebo relabovanou/refrakterní (R/R) AML léčených VEN+HMA, z nichž 79 % dostávalo profylaxi [7]. Autoři zaznamenali výskyt pravděpodobných a prokázaných IFD u 12,6 % pacientů a současně významně vyšší míru IFD u R/R vs. ND AML (19 vs. 5 %; $p = 0,050$) [7]. Souhlasně s výsledky ostatních studií, naše národní multicentrická studie Weinbergerová et al. prokázala nejvyšší incidenci IFD v počátku zahájení léčby VEN+HMA [7,8,10]. V retrospektivní studii Wang et al. sledující 23 pacientů s ND AML léčených VEN+AZA dostávalo 88,3 % pacientů AFP, většinou širokospektrý posakonazol [9]. Incidence pravděpodobné a prokázané IFD dosahovala 26,1 % s rozvojem opět většinou během prvního cyklu terapie v období neutropenie. Podobně ani v této práci nemělo použití AFP signifikantní vliv na rozvoj IFD na rozdíl od protrahované neutropenie, která měla významný vliv bez ohledu na použití profylaxe [9]. Weinbergerová et al. zhodnotili v retrospektivní multicentrické studii celkem 186 pacientů s ND AML lé-

čených VEN+AZA v první linii, z nichž 46 % dostávalo AFP, většinou posakonazol [10]. Výskyt pravděpodobné a prokázané IFD zaznamenali u celkem 0,5 % pacientů s nevýznamným rozdílem v zastoupení mezi kohortami s profylaxí vs. bez profylaxe (0 vs. 1 %; $p = 0,064$) [10]. Zhang et al. v retrospektivní analýze hodnotili celkem 144 pacientů s ND AML léčených VEN+AZA [14]. Pravděpodobnou nebo prokázanou IFD sledovali u 5,6 % pacientů, přičemž opět jejich výskyt byl nejvyšší v úvodu léčby a použití AFP nemělo prokázaný vliv na míru IFD. Medián trvání neutropenie byl vyšší v kohortě s IFD oproti kohortě bez IFD (55 vs. 32 dní) podporující dominantní význam této proměnné pro rozvoj infekce. Co se týče korelace mezi délkou podávání venetoklaxu a azacytidinu v cyklu a mírou rizika rozvoje IFD sice v literatuře neexistuje přímý důkaz, nicméně právě uvedená studie prokázala tento fakt nepřímo; vztah mezi délkou a hloubkou neutropenie ovlivněnými často délkou podávání VEN a AZA a výskytem IFD [14].

V některých případech byla volba použití AFP ovlivněna ekonomickým záměrem podávání nižších dávek VEN při současné azolové profylaxi [15,16]. I když připustíme tento praktický aspekt snížení nákladů na léčbu, přeci bychom měli respektovat Souhrn údajů o léčivém přípravku Venclyxto® týkající se bezpečné účinnosti standardní plné dávky venetoklaxu bez AFP, pokud není nezbytná [17]. Navíc některé práce prokázaly protrahované cytopenie a horší výsledky při současném použití venetoklaxu a azolových antimykotik, jak je blíže uvedeno v kapitole „Azolová profylaxe a toxicita venetoklaxu u AML“ [16,18]. Publikované práce přitom přesvědčivě nenaznačují zvýšený výskyt IFD ve skupině pacientů s ND AML léčených v první linii kombinací VEN+AZA bez AFP, a to i přes přechodnou hlubokou neutropenii [10,11,14,19]. Jedním z možných vysvětlení nižší incidence IFD u této kohorty ve srovnání s intenzivně léčenými pacienty mohou být minimální změny v populacích T a NK

Tab. 1. Vybrané studie hodnotící efekt antimykotické profylaxe u AML léčené venetoklaxem a hypometylační látkou (upraveno podle [6]).

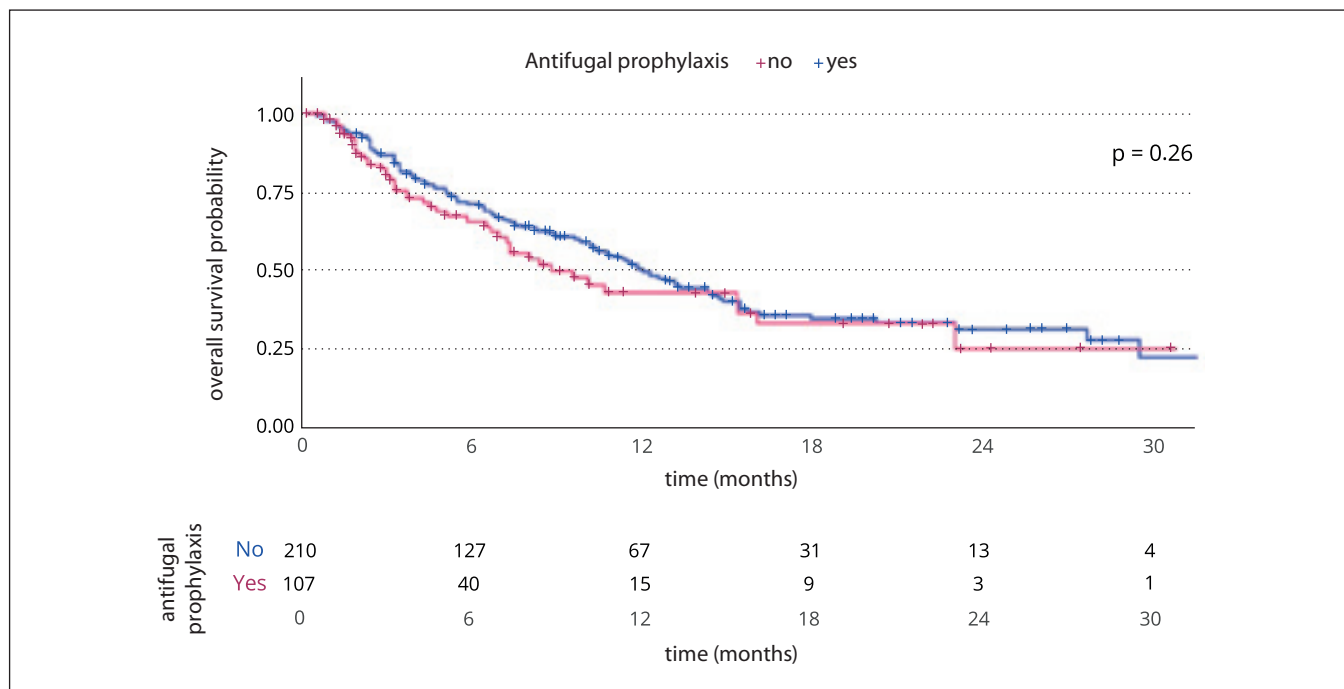
Studie (autor, rok, citace)	Počet pacientů	Antimykotická profylaxe (% pacientů)	Antimykotikum proti vláknitým plísním (%)	Použité antimykotikum v profylaxi (%)	AML <i>de novo</i> (%)	AML relabovaná/refrakterní (%)	Důvody pro podávání antimykotické profylaxe	IFD (%) (pravděpodobná/prokázána)	IFD na profylaxi vs. bez profylaxe (%)
Weinbergerová et al. 2020 [10]	186	45,7	70	POSA (61), FLUKO (20), VORI (9), ostatní (9)	62,5	0	podle lokálních doporučení center	0,5	0 vs. 1 (p = 0,064)
Chen et al. 2022 [11]	131	16,8	32,2	FLUKO (68), VORI (9), POSA (9), ISA (14)	29	0	uvážení lékaře	3	0 vs. 3,7 (NS)
Lee et al. 2021 [21]	122	88,5	5	FLUKO (95), POSA (5)	79,5	68	všichni pacienti během neutropenie	18	19 vs. 14 (NS)
Aldoss et al. 2019 [7]	119	9	38	MICA (38), POSA (21), ISA (12,6), VORI (4,2), FLUKO (4,2)	53	54	uvážení lékaře	12,6	10,9 vs. 8 (p = 0,826)
On et al. 2021 [8]	235	68,2	59,9	POSA (28,9), VORI (19,1), ISA (11,9), MICA (3,4), FLUKO (2,6), KASPO (1,3)	49,8	45,5	při neutropenii nebo předpokladu jejího rozvoje (92,2 %), nespecifikováno (7,8 %)	5,8	2,6 vs. 2,6 (p = 0,210)
Zhang et al. 2022 [14]	144	6,9	20	ANIDULA (60), FLUKO (40), ISA (10)	24	0	neznámý	5,6	0 vs. 8,4 (p = 0,21)
Wang et al. 2022 [9]	23	88,3	94,4	POSA (94,4), FLUKO (5,6)	52,2	0	neznámý	26,1	28 vs. 20 (NS)

AML – akutní myeloidní leukémie; ANIDULA – anidulafungin; FLUKO – flukonazol; IFD – invasive fungal disease (invazivní mykotická infekce); ISA – isavukonazol; KASPO – kaspofungin; MICA – mikafungin; NS – nesignifikantní; POSA – posakonazol; VORI – vorikonazol

buněk [20]. V souladu byly i závěry studie Weinbergerové et al. potvrzující významně nižší výskyt IFD u pacientů s AML léčených v první linii VEN+AZA oproti kohortě pacientů s AML léčených ve stejném období intenzivně, a to navzdory standardní AFP posakonazolem v této skupině (0,5 vs. 9 %) [10]. Navíc další rizikový faktor, těžká neutropenie, byl prokázán se signifikantně delším trváním u pacientů s AML na standardní intenzivní léčbě v porovnání s pacienty léčenými VEN+HMA 15,0 ± 15,0 dní vs. 9,0 ± 8,4 dní [19]. Míra IFD byla i v této práci vyšší u pacientů léčených intenzivně oproti pacientům léčeným VEN+HMA (9,5 vs. 6,3%) [19].

Recentně byla publikována metaanalýza Passos et al., která zhodnotila dohromady celkem 7 retrospektivních studií zahrnujících celkem 960 pacientů sledujících význam AFP u pacientů s AML léčených VEN+HMA [6–11,14,21]. Souhrnná incidence IFD byla 6,7 %. V souhrnné analýze nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v incidenci pravděpodobných nebo prokázaných IFD mezi pacienty užívajícími profylaktická antimykotika a těmi, kteří žádnou profylaxi nedostávali [6]. Míra IFD byla dokonce numericky vyšší ve skupině s profylaxí (9,5 vs. 4,8 %), což by mohlo korelovat s klinickou praxí a individuální volbou profylaxe pro pacienty ve vyšším

riziku rozvoje IFD. Navíc ve většině studií nebyla dostatečně používána antimykotika účinná proti vláknitým plísním; nejčastěji použitými antimykotiky byly flukonazol (35,2 %) a posakonazol (34,8 %) [6]. V tomto ohledu je příkladná studie Lee et al., kde téměř všichni pacienti s AFP dostávali flukonazol bez účinku na vláknité plísňe [21]. Frekvence výskytu IFD dosahovala ve studii 18 %, přičemž se však jednalo čistě o pravděpodobné a prokázané IFD způsobené aspergilem, proti kterému právě není flukonazol na rozdíl od posakonazolu účinný. Výsledky jednotlivých studií zahrnutých do metaanalýzy shrnuje tab. 1.



Obr. 1. Celkové přežívání pacientů s AML léčených VEN+HMA podle použití antimykotické profylaxe [6].

ANTIFUNGÁLNÍ PROFYLAXE S OHLEDEM NA VÝSLEDKY LÉČBY AML A BEZPEČNOST

Venetoklax je substrátem enzymu CYP3A4, a proto silné inhibitory tohoto enzymu jako jsou azolová antimykotika posakonazol a vorikonazol mohou v rámci farmakokinetických interakcí zvýšit jeho plazmatické koncentrace s rizikem protrahované cytopenie, zdržení léčby a souvisejících komplikujících událostí [13,17,18]. Z tohoto důvodu je doporučena při současném podávání azolů redukce dávky venetoklaxu a pravidelné laboratorní sledování. Isavuconazol, středně silný inhibitor CYP3A4, vykazuje menší farmakokinetickou interakci s venetoklaxem a představuje tak bezpečnější alternativu, zejména u pacientů s vysokým rizikem interakce [22–24]. Podobně i flukonazol, který však nemá aktivitu proti vláknitým plísním. Právě vzájemná interakce azolů s venetoklaxem a související nejistota týkající se účinnosti a toxicity venetoklaxu je často řešenou otázkou v rámci diskusí ohledně použití azolové profylaxe u pacientů s AML léčených kombinací VEN+AZA.

Azolová profylaxe a toxicita venetoklaxu u AML

V literatuře byly publikovány práce potvrzující vliv současně podávaného azolového antimykotika a venetoklaxu na prodloužení doby do obnovení počtu neutrofilů a trombocytů na léčbě VEN+AZA u AML [16,18]. Rausch et al. prokázali významně prodlouženou dobu do obnovení počtu trombocytů u pacientů s ND AML léčených VEN+AZA, kteří současně dostávali azolová antimykotika, ve srovnání s pacienty bez azolové profylaxe [18]. Medián doby do obnovení počtu trombocytů $> 100 \times 10^9/l$ byl u pacientů léčených azoly 28 vs. 22 dní u pacientů bez azolů ($p = 0,010$). Podobně další práce prokázala prodlouženou dobu do obnovy neutrofilů $> 1 \times 10^9/l$ u pacientů s azolovou profylaxí v porovnání s pacienty bez azolových antimykotik (25 vs. 19 dní; $p < 0,05$) [16].

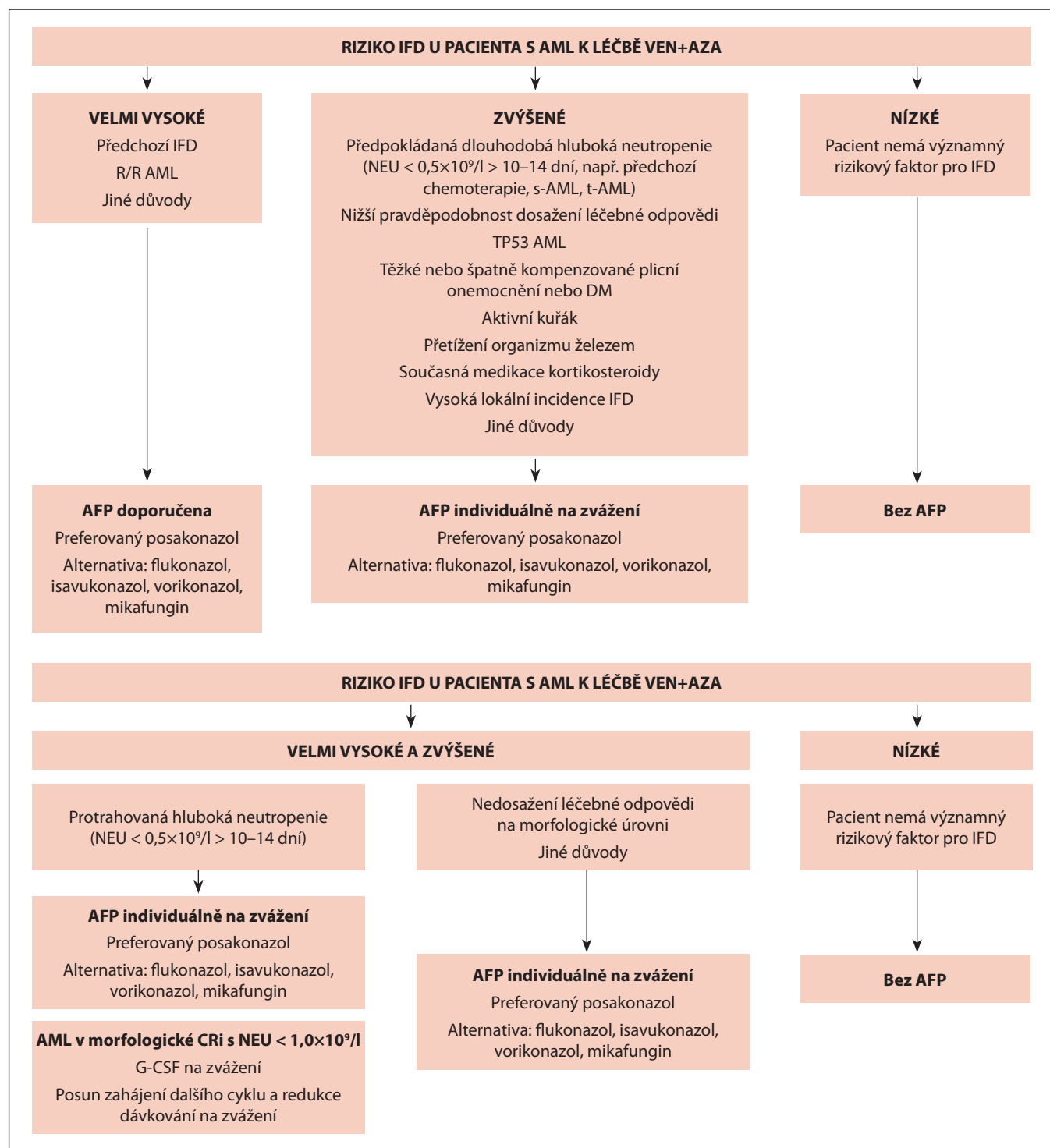
Azolová profylaxe a účinnost venetoklaxu u AML

Dodatečná analýza studie VIALE-A neprokázala vliv redukce dávky venetoklaxu v důsledku současného podávání inhibitorů CYP3A na celkové

přežití, ani míru dosažených kompletních remisí [25]. Celkové přežití kohort na základě nepoužití žádného vs. použití středně silného vs. silného CYP3A inhibitoru bylo 15,2 vs. 12,3 vs. 12,2 měsíce. Ani Passos et al. v souhrnné metaanalýze neprokázali významný vliv profylaxe na celkové přežití ($HR = 0,82$; 95 % IC: 0,58–1,16) a míru léčebných odpovědí [6] (obr. 1). Souhlasně Hall et al. nezjistili rozdíl v účinnosti léčby venetoklaxem co se týče míry detekovatelné minimální reziduální nemoci mezi pacienty s vorikonazolovou profylaxí a bez ní, což koresponduje s několika dalšími studiemi [16,18,26,27]. Rovněž naše analýza nesledovala významný rozdíl v mortalitě ($p = 0,296$) a celkovém přežití ($p = 0,844$) mezi kohortami s AFP a bez ní [10]. Navíc měli pacienti v kohortě s profylaxí výrazně více komorbidit než pacienti v kohortě bez profylaxe, což by mohlo být potenciálně vysvětleno motivací lékaře profylaxi zahájit u více komorbidních pacientů.

DISKUZE A ZÁVĚR

Na základě dostupných dat se ukazuje, že incidence IFD při léčbě VEN+AZA



Obr. 2. Algoritmus použití antimykotické profylaxe u AML léčené VEN+AZA [24,29–31].

AML – akutní myeloidní leukémie; CRI – kompletní remise s neúplnou obnovou krvetvorby (complete remission with incomplete hematologic recovery); G-CSF – granulocytární růstové faktory (granulocyte colony-stimulating factor); IFD – invasive fungal disease (invazivní mykotická infekce); NEU – neutrofily (absolutní hodnota); R/R AML – relabovaná/refrakterní AML; s-AML – sekundární AML; t-AML – therapy related AML (s léčbou spojená); VEN+AZA – venetoklax+azacytidin

v první linii u AML je nižší než při intenzivní léčbě [10,19]. Antimykotická profylaxe u pacientů léčených VEN+AZA významně neovlivňovala výskyt IFD,

míru léčebných odpovědí a přežívání pacientů, i když musí být zohledněno čistě retrospektivní hodnocení ve studiích. Naopak může vést k protrahovaným

cytopeniím v rámci lékových interakcí azolů s venetoklaxem s rizikem rozvoje IFD při neutropenii a prodlžení léčby VEN+AZA [16,18]. Z těchto důvodů není

plošná antimykotická profylaxe u pacientů s AML léčených VEN+AZA rutinně indikována, ale u definovaných rizikových skupin pacientů může přinášet významný klinický prospěch [6,7,10]. Selektivně by měla být AFP zahájena u pacientů s R/R AML, protrahovanou neutropenií, IFD v minulosti nebo při vysoké lokální incidenci IFD. Regionální rozdíly ve výskytu IFD a typ podávaného antimykotika ovlivňují výsledky. Azoly s výjimkou flukonazolu jsou účinné s širokým spektrem účinku i na vláknité plísňe, ale mohou způsobit farmakokinetické interakce s VEN; echinokandiny jsou sice bezpečnější, ale méně účinné s užším spektrem účinku a jsou k nitrožilnímu podání [16,22,26,28]. Itrakonazol má nižší účinek na vláknité plísňe v porovnání s ostatními azoly. Součástí prevence rozvoje IFD by měla být snaha o zkrácení doby trvání hluboké neutropenie u pacientů v morfologické remisi se zvažováním použití granulocytárních růstových faktorů a redukce dávek VEN+AZA v následujících cyklech [22,24,29–31]. Vhodná je monitorace sérového galaktomananu dominantně u pacientů bez profylaxe proti vláknitým plísním a časné provedení CT plic a dalšího došetření při objevení se infekční symptomatologie. Shrnutí doporučení pro použití AFP u pacientů s AML léčených VEN+AZA je uvedeno na obr. 2.

Souhrnná práce zdůrazňuje potřebu prospektivních studií a rizikové stratifikace k detailnímu posouzení role antimykotik s účinností proti plísním v profylaxi IFD v profylaxi IFD v populaci pacientů s AML léčených VEN+AZA.

Literatura

- Elgenidy A, Al-Kurdi MA-M, Ibrahim HAA, et al. Mapping the grounds for mortalities in acute myeloid leukemia through registry analyses: a retrospective cohort study of children, adolescents, and young adult patients. *J Clin Med Res.* 2024;16(6):310–318. doi: 10.14740/jocmr5205.
- Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Prog.* 2020;1:135–139. doi: 10.1182/hematology.2020000098.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New Engl J Med.* 2007;356(4):348–359. doi: 10.1056/NEJMoa061094.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *New Engl J Med.* 2007;356(4):335–347. doi: 10.1056/NEJMoa061098.
- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New Engl J Med.* 2020;383(7):617–629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971.
- Costa Passos PR, Costa Filho VO, Noronha MM, Filho CMdeO. Is antifungal prophylaxis needed for acute myeloid leukaemia patients treated with venetoclax-based regimens? A systematic review and meta-analysis. *Mycoses.* 2025;68(7):e70089. doi: 10.1111/myc.70089.
- Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv.* 2019;3(23):4043–4049. doi: 10.1182/10.1182/bloodadvances.2019000930.
- On S, Rath CD, Lan M, et al. Characterisation of infections in patients with acute myeloid leukaemia receiving venetoclax and a hypomethylating agent. *Br J Haematol.* 2022;197:63–70. doi: 10.1111/bjh.18051.
- Wang S-T, Chou CH, Chen TT, et al. High rate of invasive fungal infections during early cycles of azacitidine for patients with acute myeloid leukemia. *Front Cell Inf Microbiol.* 2022;12:1012334. doi: 10.3389/fcimb.2022.1012334.
- Weinbergerová B, Mayer J, Kabut T, et al. Fungal infection frequency in newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients treated with venetoclax plus azacitidine with or without antifungal prophylaxis. *Br J Haematol.* 2024;205(5):1746–1750. doi: 10.1111/bjh.19670.
- Chen EC, Liu Y, Harris CE, et al. Outcomes of antifungal prophylaxis for newly diagnosed AML patients treated with a hypomethylating agent and venetoclax. *Leuk Lymphoma.* 2022;63:1934–1941. doi: 10.1080/10428194.2022.2047964.
- DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2019;133(1):7–17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752.
- Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. *Clin Ther.* 2017;39(2):359–367. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.003.
- Zhang A, Johnson T, Abbott D, et al. Incidence of invasive fungal infections in patients with previously untreated acute myeloid leukemia receiving venetoclax and azacitidine. *Open Forum Inf Dis.* 2022;9(10):ofac486. doi: 10.1093/ofid/ofac486.
- De la Garza-Salazar F, Colunga-Pedraza PR, Gomez-Almaguer D, Garzia-Zarate VA, Gómez-DeLeon A. Low dose venetoclax plus itraconazole outpatient induction in newly diagnosed acute myeloid leukemia: A phase 2 study. *Leuk Res.* 2023;133:107373. doi: 10.1016/j.leukres.2023.107373.
- Zhong X, Wang J, Huang X, et al. Combining azole antifungals with venetoclax plus azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Hematology.* 2024;29(1):2433172. doi: 10.1080/16078454.2024.2433172.
- Souhrn údajů o léčivém přípravku (Venclyxto®). [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_cs.pdf.
- Rausch CR, DiNardo CD, Maiti A, et al. Duration of cytopenias with concomitant venetoclax and azole antifungals in acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2021;127(14):2489–2499. doi: 10.1002/cncr.33508.
- Zhu W, Zhu L, Hu X, et al. Safety and infection risk factors in elderly acute myeloid leukemia patients undergoing induction therapy with venetoclax combined with hypomethylating agents. *Am J Cancer Res.* 2024;14(12):5897–5908. doi: 10.62347/VZZV6163.
- Teh CE, Peng H, Luo M-x, et al. Venetoclax treatment in patients with cancer has limited impact on circulating T and NK cells. *Blood Adv.* 2023;7(12):2733–2745. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008221.
- Lee R, Cho S-Y, Lee D-G, et al. Infections of venetoclax-based chemotherapy in acute myeloid leukemia: rationale for proper antimicrobial prophylaxis. *Cancers (Basel).* 2021;13:6285. doi: 10.3390/cancers13246285.
- Stemler J, DeJong N, Skoetz M, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association. *Lancet Haematol.* 2022;9:e361–e373. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00073-4.
- Lindsay J, Teh BW, Micklethwaite K, Slavin M. Azole antifungals and new targeted therapies for hematological malignancy. *Curr Opin Inf Dis.* 2019;32(6):538–545. doi: 10.1097/QCO.0000000000000611.
- Pagano L, Maschmeier G, Lamothe F, et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia.* 2025;39(7):1547–1557. doi: 10.1038/s41375-025-02586-7.
- Jonas BA, DiNardo CD, Fracchiolla N, et al. Use of CYP3A4i and impact on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. *Am J Hematol.* 2022;97(11):E422–E425. doi: 10.1002/ajh.26707.

26. Hall VG, Tang K, Kumar D, et al. Break-through invasive fungal infection after coadministration of venetoclax and voriconazole. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad134. doi: 10.1093/ofid/ofad134.
27. Sciumè M, Bosi A, Canzi M, et al. Real-life monocentric experience of venetoclax-based regimens for acute myeloid leukemia. *Front Oncol.* 2023;13:1149298. doi: 10.3389/fonc.2023.1149298.
28. Li P, Luo Z, Deng J. Strategies for the prophylaxis of invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients undergoing Bcl-2 inhibitor venetoclax treatment. *J Inf Chemother.* 2025;31(2):102576. doi: 10.1016/j.jiac.2024.12.005.
29. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with

acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33:2795–804.

30. Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (IHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia.* 2022;36(5):1215–1226. doi: 10.1038/s41375-022-01556-7.

31. Guarana M, Nucci M. Should patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax-based regimens receive antifungal prophylaxis? *Leuk Res.* 2023;131:107341. doi: 10.1016/j.leukres.2023.107341.

Konflikt zájmů

V souvislosti s tématem tohoto článku byla vyplacena odměna za přednáškovou činnost od společnosti AbbVie.

Do redakce doručeno dne: 10. 11. 2025.

Přijato po recenzi dne: 2. 12. 2025.

doc. MUDr. Barbora Weinbergerová, Ph.D.

Interní hematologická

a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno Bohunice

e-mail: weinbergerova.barbora@fnbrno.cz

Doporučení pro dávkování k optimalizaci výsledků léčby kombinací VEN + AZA u pacientů s AML nevhodných k intenzivní chemoterapii

Dávkovací schéma bylo navrženo pro postupné zvýšení expozice léčiva¹

1

PŘÍPRAVA

 Prevence TLS: hydratace, antihyperurikemika, cytoredukce (počet leukocytů $<25 \times 10^9/l$)

2

ZAHÁJENÍ

1. CYKLUS

1. DEN

 VEN 100 mg/den p.o.
+ AZA 75 mg/m²/den i.v. nebo s.c.

2. DEN

 VEN 200 mg/den p.o.
+ AZA 75 mg/m²/den i.v. nebo s.c.

3.-7. DEN

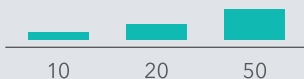
 VEN 400 mg/den p.o.
+ AZA 75 mg/m²/den i.v. nebo s.c.

8.-28. DEN

VEN 400 mg/den p.o.

 Pro následující cykly se přípravek Venclyxto dává v dávce 400 mg denně p.o. a AZA v dávce 75 mg/m²/den i.v. nebo s.c. ve dnech 1-7 každého 28denního cyklu.

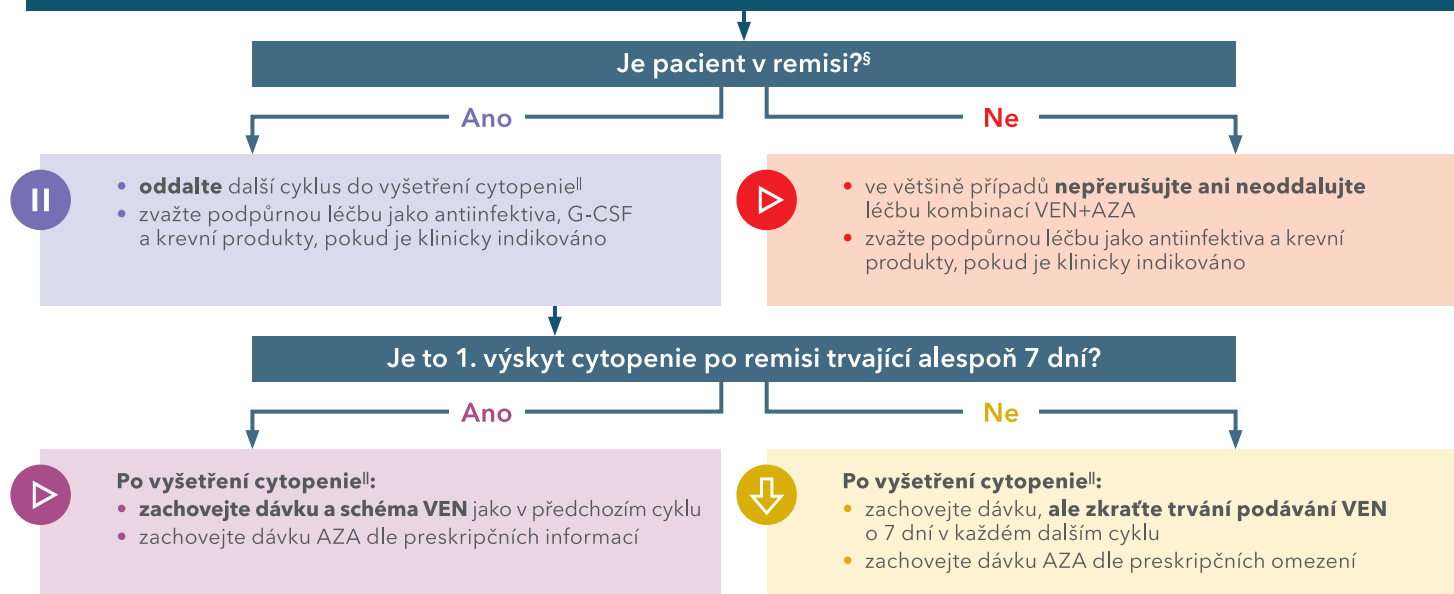
Doporučené úpravy dávkování při současném použití inhibitorů CYP3A^{1,*}

Inhibitor	Zahájení a titrace dávky (mg)	Udržovací denní dávka (po titrační fázi)	Obnovení po 2-3 dnech (po ukončení léčby inhibítorem)
Silné inhibitory CYP3A (posakonazol, vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, ritonavir)	Den 1 Den 2 Den 3  10 20 50	Dny 4-28  100	snížit VEN na max. 100 mg/den nebo méně  100
Středně silné inhibitory CYP3A (flukonazol, isavukonazol, ciprofloxacin, erytromycin, verapamil, diltiazem)	 50 100 200	 200	snížit VEN na max. 200 mg/den nebo méně  400

Pokud používáte inhibitory CYP3A, sledujte pacienty pečlivěji a dále upravujte dávku VEN dle potřeby.

Úprava dávkování po zvládnutí cytopenie závisí na stavu remise

Pacient má 4. stupeň neutropenie (horečka) nebo 4. stupeň trombocytopenie**



VENCLYXTO® (venetoklax) – zkrácené informace o léčivém přípravku. Informace zaměřené pouze na léčbu akutní myeloidní leukemie (AML).

Název léčivého přípravku: Vendycto 10 mg potahované tablety; Vendycto 50 mg potahované tablety; Vendycto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetodaxum. **Indikace:** Přípravek Vendycto v kombinaci s hypometylační látkou je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, užívání přípravků obsahujících trezalku 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 popsány v SPC, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. Zahajovací dávka je 100 mg venetoklaxu 1. den, 200 mg 2. den a 400 mg 3. a každý další den. Azacitidin se má podávat v dávce 75 mg/m² intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Decitabin se má podávat v dávce 20 mg/m² intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Podávání venetoklaxu lze podle potřeby přerušit kvůli léčbě hematologické toxicity a obnově krevního obrazu (viz tabulka v SPC). U podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou se má pokračovat, dokud není zjištěna progresse onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě 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 Vendycto 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:** U pacientů je třeba dodržovat profylaktická opatření proti TLS: Všichni pacienti mají mít před zahájením podávání venetoklaxu počet leukocytů < 25 × 10⁹/l a před léčbou může být vyžadována cytoredukce. Všichni pacienti mají být před zahájením první dávky venetoklaxu a během fáze titrace dávky dostatečně hydratováni a mají dostávat přípravky snižující hyperurikémii. Zhodnotte biochemické hodnoty v krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a preexistující abnormality korigujte před zahájením léčby venetoklaxem. Sledujte biochemické hodnoty v krvi související s TLS podle časového harmonogramu uvedeného v SPC. U pacientů s rizikovými faktory pro TLS se mají zvážet další opatření včetně intenzivnějšího laboratorního monitorování a snížení zahajovací dávky venetoklaxu. U pacientů s AML je před zahájením léčby častá neutropenie 3. nebo 4. stupně. Počet neutrofilů se může při podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou zhoršit. Neutropenie se může v dalších cyklech léčby vyskytnout znovu. 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 snížit jeho dávku a použít růstové faktory (např. G-CSF), podle potřeby. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** Ve studii VIALE A byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kteréhokoliv stupně trombocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie, nauzea, průjem, zvracení, anémie, únava, pneumonie, hypokalemie a snížená chuť k jídlu. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s azacitidinem, byly febrilní neutropenie, pneumonie, sepsa a krvácení. Ve studii M14-358 byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kteréhokoliv stupně trombocytopenie, febrilní neutropenie, nauzea, krvácení, pneumonie, průjem, únava, závrat/synkopa, zvracení, neutropenie, hypotenze, hypokalemie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, bolest břicha a anémie. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) byly febrilní neutropenie, pneumonie, bakteriemie a sepsa. 30denní mortalita ve studii VIALE A byla 7,4 % (21/283) v rameni s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem a 6,3 % (9/144) v rameni s placebem a azacitidinem. 30denní mortalita ve studii M14-358 byla u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem 6,5 % (2/31). Přerušeni léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u AML: Ve studii VIALE A došlo k ukončení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků u 24 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a azacitidinu. Ke snížení dávkování venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 2 % pacientů. K přerušeni podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 72 % pacientů. U pacientů, u kterých došlo k vymizení leukemických buněk z kostní dřeně, bylo u 53 % podávání přerušeno z důvodu ANC < 500/mikrolitr. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni podávání venetoklaxu (> 10 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, pneumonie a trombocytopenie. Ve studii M14-358 došlo k ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků u 26 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a decitabinu. Ke snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 6 % pacientů. K přerušeni podávání v důsledku nežádoucích účinků došlo u 65 % pacientů; nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni podávání venetoklaxu (≥ 5 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie/ snížený počet neutrofilů, pneumonie, snížený počet trombocytů a snížený počet leukocytů. 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, induktoři 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 induktoři CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Vendycto 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 Vendycto je třeba přerušit kojení. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Vendycto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Vendycto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Vendycto 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:** Vendycto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (10 tablet); Vendycto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Vendycto 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 dříve, než jej předepíšete.

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

Reference: 1. SPC Vendycto. 2. US Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. 2017.

* Grapefruit, pomeranč Sevilla a karambola obsahují inhibitory CYP3A a měly by být vyloučeny. Případně cílovou dávku VEN upravte na 75 % plné nebo již modifikované dávky z jiných důvodů. ** 4. stupeň neutropenie (ANC < 0,5 × 10⁹/l) s horečkou či bez, nebo 4. stupeň trombocytopenie (počet trombocytů < 25 × 10⁹/l). ^s Ve VIALE-A byla remise definována jako kostní dřev s < 5 % blastů a 4 stupně cytopenie definované jako: ^l 1. stupeň neutropenie je definován jako < LLN 1,5 × 10⁹/l; Stupeň 2 neutropenie je definován jako < LLN 1,5–1 × 10⁹/l; nebo stupeň 1 trombocytopenie je definován jako < LLN 75 × 10⁹/l.

AML – akutní myeloidní leukemie; **ANC** – absolutní počet neutrofilů; **AZA** – azacitidin; **CYP3A** – cytochrom P450 3A; **CYP3Ai** – CYP3A inhibitor; **G-CSF** – faktor stimulující kolonie granulocytů; **i.v.** – intravenózně; **LLN** – dolní mez normy; **p.o.** – perorálně; **s.c.** – subkutánně; **VEN** – venetoklax; **TLS** – syndrom nádorového rozpadu.

CZ-VNCAAML-260002 | Datum přípravy: 02/2026

AbbVie s.r.o. | Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 | tel.: 233 098 111 | www.abbvie.cz

abbvie

Léčba mnohočetného myelomu s projevy choroby z ukládání lehkých řetězců; kompletní remise s negativitou minimální reziduální nemoci po léčbě daratumumabem, dexametazonem a lenalidomidem – popis případu a přehled literatury

Treatment of multiple myeloma with manifestations of light chain deposition disease; complete remission with minimal residual disease negativity following treatment with daratumumab, dexamethasone, and lenalidomide – a case report and a review of the literature

Adam Z.¹, Svojanovský J.², Svobodová I.³, Tkadlec A.⁴, Borský M.⁵, Krejčí M.¹, Štork M.¹, Boichuk I.¹, Král Z.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika (IHOK) LF MU a FN Brno

² I. ústav patologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴ Baťova nemocnice, Zlín

⁵ Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika (IHOK) LF MU a FN Brno

SOUHRN: *Light chain deposition disease* (LCDD), česky nemoc z depozice lehkých řetězců, je termín používaný pro poškození ledvin depozity klonálních lehkých řetězců (FLC) kappa v amorfni neorganizované podobě. LCDD způsobuje v ledvinách pokles filtrace, nefrotický syndrom s mikroskopickou hematurií a proteinurií. Změny v glomerulech, indukované vazbou FLC kappa na struktury mezangia, způsobují ireverzibilní poškození ledvin. Podobná depozita mohou poškozovat srdce, plíce i játra. LCDD je častěji diagnostikována u pacientů s nemaligní monoklonální gamapatií, kteří, nebýt poškození ledvin, by splňovali diagnózu monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS), než u osob splňujících kritéria mnohočetného myelomu. V popisovaném případě byl prvním symptomem nemoci nefrotický syndrom. Biopsie ledvin vedla k průkazu poškození ledviny typu LCDD a následné hematologické vyšetření prokázalo mnohočetný myelom, i když nebyly přítomné osteolytické změny. První léčebná linie založená na bortezomibu, zakončená vysokodávkovanou chemoterapií, dosáhla 31 měsíců trvající kompletní remise nemoci. Pak bylo nutné pro narůstající koncentrace FLC kappa a zvyšující se poměr FLC kappa/lambda, čili relaps nemoci, zahájit druhou linii léčby založenou na antiCD38 protilátce. Po 24 měsících léčby daratumumabem, lenalidomidem a dexametazonem bylo dosaženo kompletní hematologické remise s negativitou minimální reziduální nemoci. Díky časnému zahájení léčby druhé linie zůstala funkce ledvin bez dalšího zhoršení. Osud ledvin pacientů s LCDD, která způsobuje ireverzibilní poškození ledvin, závisí na časně diagnostice monoklonální gamapatie lehkých řetězců, tedy na vyšetření FLC u osob s otoky nejasné etiologie či se zvyšujícími se hodnotami kreatininu. Patologická hodnota FLC a patologický poměr FLC by měl vzbudit podezření a vést k časně histologické diagnostice. Následovat musí účinná léčba vedoucí k potlačení tvorby nefrotoxických lehkých řetězců, tedy k dosažení kompletní hematologické remise a nejlépe k negativitě minimální reziduální nemoci. Zásadní je nepovažovat každou retenci tekutin za následek srdeční slabosti a vždy u těchto osob provést vyšetření, která mohou prokázat nefrotický syndrom. A pokud je nefrotický syndrom či směřování k němu prokázáno, tak je třeba požádat specialisty o diferenciální diagnostiku nefrotického syndromu, což může vést k průkazu poškození ledvin při gamapatii.

KLÍČOVÁ SLOVA: *light chain deposition disease* – volné lehké řetězce

SUMMARY: Light chain deposition disease (LCDD) is a term used for kidney damage by clonal kappa light chain deposits in an amorphous unorganized form. In the kidneys, it causes a decrease in filtration, nephrotic syndrome with microscopic haematuria and proteinuria. Changes induced by FLC kappa binding to mesangium structures cause irreversible kidney damage. Similar deposits can damage the heart, lungs and liver. LCDD is more commonly diagnosed in patients with non-malignant monoclonal gammopathy who, had it not been for kidney damage, would have met the MGUS diagnosis, than in people who met the criteria for multiple myeloma. The first symptom of the disease in the described case was nephrotic syndrome. Kidney biopsy showed evidence of LCDD-type kidney damage and subsequent haematological examination showed multiple myeloma, although no lytic changes were present. The first treatment line based on bortezomib, completed with high-dose chemotherapy, achieved a 31 month complete remission of the disease. Then, due to increasing FLC kappa concentrations and increasing FLC kappa/lambda ratio, it was necessary to initiate a second line of treatment based on antiCD38 antibody. After 24 months of treatment with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone, complete haematological remission was achieved with minimal residual disease negativity. Thanks to the early initiation of second-line treatment, kidney function remained without further deterioration. The fate of the kidneys in patients with LCDD, which causes irreversible kidney damage, depends on early diagnosis of light chain monoclonal gammopathy, i.e. FLC examination in people with oedema of unclear aetiology or with increasing creatinine concentration, early histological diagnosis and effective treatment leading to suppression of nephrotoxic light chain formation, i.e. to achieve complete remission with minimal residual disease negativity. It is essential not to forget to perform examinations in patients with fluid retention and oedema, which can prove nephrotic syndrome. And if it is proven, ask specialists for a differential diagnosis of nephrotic syndrome, which can lead to evidence of kidney damage by monoclonal gammopathy.

KEY WORDS: light chain deposition disease – free light chain

ÚVOD

Monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce mohou poškozovat ledviny. Do povědomí lékařů se dostal fakt, že příčinou renální insuficience může být mnohočetný myelom. Méně známá je skutečnost, že i biologicky benigní monoklonální gamapatie může způsobit závažné poškození ledvin [1].

Moderní zobrazovací metody zvýšily bezpečnost ledvinných biopsií [2,3]. Pokrok v histopatologické diagnostice v posledních několika desetiletích vedl k prohloubení poznání jednotlivých forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem (M-Ig) a / nebo volnými lehkými řetězci imunoglobulinů (*free light chain* – FLC) [1].

Vznikla tak potřeba celosvětově sjednotit terminologii pro jednotlivé typy poškození ledvin volnými lehkými řetězci imunoglobulinů a/nebo kompletní molekulou monoklonálního imunoglobulinu. Tohoto úkolu se ujala mezinárodní skupina odborníků „*The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* – IKMG“. Tato společnost systematicky studuje a klasifikuje všechny formy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem. V roce 2012 vydala první klasifikaci. Již z názvu publikace: „*Monoclonal gammopathy of renal significance:*

when MGUS is no longer undetermined or insignificant“ vyplývá, že velmi často je to benigní gamapatie, která by splňovala kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS), nebýt poškození ledvin. V roce 2012 uvedená skupina navrhla pro případy benigní gamapatie poškozující ledviny termín *monoclonal gammopathy of renal significance* (MGRS), neboli „monoklonální gamapatie renálního významu“. Biologický charakter buněčné populace, produkující M-Ig a / nebo FLC, je benigní, ale produkt těchto buněk je toxický pro ledviny a poškozuje je [4].

Poslední úprava této klasifikace byla zveřejněna v roce 2019. Pomocí klasické histologie, imunofluorescence a někdy i s pomocí elektronové mikroskopie definuje jednotlivé morfologické formy poškození ledvin etiopatogeneticky související s monoklonálním imunoglobulinem [5].

V roce 2022 byl termín „monoklonální gamapatie renálního významu“ poprvé uveden v páté verzi WHO klasifikace krevních chorob, kde monoklonální gamapatie renálního významu nyní představuje jednu jednotku ze skupiny nazvané „*Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins*“ [6].

Skupina chorob řazených pod označením „monoklonálních gamapatií renálního významu – MGRS“ obsahuje dvě hlavní podskupiny:

- formy poškození ledvin s depozity M-Ig a / nebo FLC,
- formy poškození ledvin bez depozit M-Ig a / nebo FLC.

Podskupina s depozity M-Ig a/nebo FLC se dělí na kategorii s organizovanými depozity a kategorií s neorganizovanými (amorfními depozity) [7,8]. Klasifikaci shrnuje tab. 1.

Nejznámějším zástupcem jednotky s organizovanými depozity je poškození ledvin AL-amyloidóza. Struktura amyloidu je tvořena lineárně uloženými fibrilami, jejichž základem jsou u AL-amyloidózy volné lambda řetězce [9].

Nejznámějším zástupcem jednotky s poškozením ledvin neorganizovanými (amorfními) depozity je „*light chain deposition disease* – LCDD“. Depozita lehkých řetězců kappa u LCDD nevykazují ani v elektronovém mikroskopu žádnou detekovatelnou strukturu, proto jsou hodnocena jako neorganizovaná na rozdíl od organizované struktury depozit amyloidových fibril.

U této jednotky se i v domácí literatuře někdy ponechává anglický termín,

Tab. 1. Klasifikace poškození ledvin volnými lehkými řetězci (FLC) a/nebo monoklonálním imunoglobulinem (M-Ig) dle [5]. Termíny ponechány v původní anglické formě.

Koncentrace FLC ve stovkách až tisících mg/l a poměr <i>involved/non-involved</i> FLC obvykle > 100	Koncentrace FLC v desítkách až stovkách mg/l a poměr <i>involved/non-involved</i> FLC může být i < 100				
	poškození ledvin depozity FLC a / nebo M-Ig		neorganizovaná depozita FLC a / nebo M-Ig v ledvinách		poškození bez depozit FLC a / nebo M-Ig v ledvinách
Odlitková nefropatie (<i>cast nephropathy</i>)	fibrilární depozita	mikrotubulární depozita	inkluzní, či krystalická depozita	<i>monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)</i> <i>převažující Light chain deposition disease – (LCDD)</i> (FLC kappa)	<i>C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy (C3)</i>
	<i>AL-amyloidosis</i> synonymem (FLC lambda)	<i>immunotactoid glomerulonephritis</i> (M-IgG)	<i>light-chain proximal tubulopathy (LCPT)</i> (FLC kappa)		
	<i>monoclonal fibrillary glomerulonephritis</i> (M-IgG1)	<i>cryoglobulinaemic glomerulonephritis typ I a typ II kryoglobulinu</i> (M-IgM)	<i>crystal storing histiocytosis</i> (FLC kappa) (Cryo) <i>crystalglobulin glomerulonephritis</i> (FLC kappa)	<i>proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID) (IgG3)</i> jiné	<i>thrombotic microangiopathy</i> jiné

v jiných publikacích se používá český termín [10]. LCDD je natolik vzácná jednotka, že neexistují žádné klinické studie popisující léčbu této jednotky, ale jen popisy jednotlivých případů anebo menších souborů nemocných.

Cílem textu je připomenout tuto jednotku, která může provázet jak maligní gamapatii typu mnohočetného myelomu, tak benigní gamapatii (*monoclonal gammopathy of renal significance – MGRS*), a poukázat na přínos nových léků ze skupiny antiCD38 monoklonálních protilátek pro léčbu této nemoci a zdůraznit, že LCDD poškozuje ledviny nevratně, a proto cílem léčby musí být kompletní hematologická remise, optimálně s dosažením negativy minimální reziduální nemoci.

Pacient podepsal standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarací, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny. Nemocný taktéž podepsal souhlas s publikací popisu případu v časopise.

POPIS PŘÍPADU

Muž, narozený 1955, který v anamnéze neměl žádné vážnější onemocnění, měl v roce 2018 (v 63 letech) nově zjištěnou hypertenzi a také rozvíjející se symetrické otoky dolních končetin, které dříve neměl. Symetrické otoky nohou jsou někdy mylně interpretované jako následek srdeční slabosti a léčené zvyšujícími se dávkami diuretik. Přitom unikne pravá příčina, nefrotický syndrom, způsobený monoklonální gamapatií.

V tomto případě se tak naštěstí nestalo. Jeho ošetřující lékaři provedli v rámci nově zjištěné hypertenze s otoky dolních končetin (DK) kompletní vyšetření, zjistili postupně se navyšující odpad bílkoviny za 24 h a postupně se zvyšující koncentraci fibrinogenu. Ta při odeslání k dalšímu vyšetření do Brna dosáhla hodnoty 5,1 g/l (norma 1,8–4,2) v séru při nezvýšeném markeru srdeční slabosti (NTproBNP) a normálním echokardiografickým nálezu. Byl tak diagnostikován postupně se rozvíjející nefrotický syndrom.

Pro stanovení příčiny rozvoje poškození ledvin typu nefrotického syndromu byl pacient předán do Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, kde provedli biopsii ledviny. Biopsie proběhla bez komplikací a histologické vyšetření prokázalo nemoc *light chain deposition disease*. Punkce ledviny o délce 8 mm zastihla kůru ledviny s 10 glomeruly, z toho dva byly globálně zaniklé. Nezaniklé glomeruly vykazovaly difúzní projevy nodulární glomerulosklerózy. Noduly měly nepravidelnou velikost, malé mezangiální noduly měly v okolí zvýšenou mezangiální buněčnost. Glomerulární bazální membrány (GBM) byly zesílené, ojediněle byla subsegmentálně reduplikace GBM. Matrix nodulů byla silně PAS (*periodic acid-schiff*) pozitivní. Imunofluorescenční reakce, které prokazují depozita amyloidu, tedy barvení saturnovou červení, stejně jako barvení thioflavinem a kongočervení, byly negativní. Tubulární bazální membrány byly také zesílené. Arterie a arterioly měly PAS+ insudáty. Musku-

Tab. 2. Vstupní vyšetření v prosinci 2018 korespondující s diagnózou maligní gamapatie typu mnohočetného myelomu lehkých řetězců kappa.

	Naměřené hodnota	Fyziologické rozmezí
Vyšetření přítomnosti M-Ig = imunofixační elektroforéza v séru a v moči a stanovení FLC v séru při stanovení diagnózy v roce 2018		
imunofixační elektroforéza v séru:	monoklonalita neprokázána	negativní za fyziol. okolností
imunofixační elektroforéza v moči:	monoklonalita neprokázána	negativní za fyziol. okolností
volné lehké řetězce kappa (FLC kappa) v séru	918,64 mg/l	3,3–19,4 mg/l při norm. funkci ledvin
volné lehké řetězce lambda (FLC lambda) v séru	17,23 mg/l	5,71–26,3 mg/l při norm. funkci ledvin
poměr FLC kappa / FLC lambda v séru	53,31	0,26–1,65
Kvantitativní stanovení imunoglobulinů v séru v době stanovení diagnózy v roce 2018		
imunoglobulin IgG /S	3,33 g/l	7,0–16 g/l
imunoglobulinu IgM /S	0,14 g/l	0,4–2,3 g/l
imunoglobulin IgA /S	0,40 g/l	0,7–4,0 g/l
Další, pro dg MM a LCDD důležitá vyšetření v době stanovení diagnózy v roce 2018		
celková bílkovina v moči 2,8 g/24 h v sedimentu erythrocyturie 21 (norma do 10) a leukocyturie 11 (norma do 15 na zorné pole)		
celková bílkovina / S	55 g/l	64–83 g/l
albumin / S	35 g/l	35–52 g/l
bílkovina v moči:	2,81 g/24 h	0,0–0,15 g/24 h
urea	13,0 mmol/l	2,8–8,1 mmol/l
kreatinin	253 μmol /l	44–80 μmol/l
beta 2 mikroglobulin	5,67 mg/l	0,61–2,37 mg/l
LD	LD 3,42 μkat/l	2,25–3,75 μkat/l
hemoglobin	83 g/l	120–160 g/l
trombocyty	148×10 ⁹ /l	140–400×10 ⁹ /l
leukocyty	5,0×10 ⁹ /l	4–10×10 ⁹ /l
cytologické hodnocení aspirátu kostní dřeně (myelogram)	příměs periferní krve, zmnožení abnormálních plazmocytů na 7 %, v otisku trepanobiopsického válečku bylo 22,8 % abnormálních plazmocytů (normální počet plazmocytů: 0–3 %)	
histologické hodnocení válečku kostní dřeně	počet klonálních plazmatických buněk (kappa) dle úseku 10–40 %	
vyšetření skeletu	Vstupní rentgenové snímky celého skeletu bez ložiskové osteolýzy, snad jen mírná osteoporóza. Později opakovaně prováděné FDG-PET/CT s low-dose CT celého skeletu nepopsalo osteolytické ložiska, skelet hodnotilo jako lehce prořídilý a radio-nuklidové zobrazení nezobrazilo ložiska patologické akumulace.	

látní artérie měly výrazné fibrointimální zesílení a reduplikaci elastiky. Intersticiu vykazovalo fibrózou asi v 25 % objemu vzorku. Tubulární atrofie měla podobný rozsah. Ložiskově v lumen tubulů byly bílkovinné válce.

Patolog nález uzavřel slovy: Histologický obraz imunofluorescenčního vyšetření je kompatibilní s diagnózou LCDD. S touto diagnózou byl pacient předán na IHOK.

Vstupní vyšetření – mnohočetný myelom bez osteolytických změn skeletu

Výsledky vyšetření, které navazovalo na průkaz LCDD, uvádí tab. 2. Pacient splňoval kritéria mnohočetného myelomu, v kostní dřeni měl poměrně masivní infiltraci abnormálními klonálními plazmocytů (kappa). V histologickém hodnocení trepanobiopsického válečku jejich počet kolísal mezi 10 a 40 %, dle

místa hodnocení. Biochemické vyšetření prokázalo vyšší koncentraci FLC kappa v séru (918,64 mg/l) a patologický poměr kappa/lambda, který byl 53, (normální rozmezí je 0,26–1,65). Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů (IgG, IgM, IgA) prokázalo snížení jejich hladin. Nejvíce zřetelné bylo snížení IgG na 3,33 g/l, přičemž dolní hranice fyziologického rozmezí je 7 g/l (viz tab. 2). Tento nález se hodnotí jako imunoparéza (sní-

Tab. 3. Vybrané hodnoty FLC a kreatininu v séru před a v průběhu léčby pacienta s LCDD.

Datum	FLC kappa v séru (3,3–19,4) mg/l	FLC lambda v séru (5,71–26,3) mg/l	Poměr FLC kappa/ lambda (0,26–1,65)	Kreatinin (44–80) μmol/l
7. 12. 2018	918	17	53,31	253
V prosinci 2018 zahájena léčba bortezomib, cyklofosamid, dexametazon.				
4. 1. 2019	60	18	3,34	216
4. 2. 2019	41	19	2,16	179
14. 3. 2019	51	28	1,83	138
9. 5. 2019	33	17	1,95	201
17. 6. 2019	36	20	1,8	196
V září 2019 podán melfalan 100 mg/m² s podporou transplantace autologních kmenových krvetvorných buněk. Tím byla léčba ukončena a pacient dále jen sledován.				
7. 10. 2019	45	22		236
28. 1. 2020	45	26	1,7	173
9. 7. 2020	29	34	0,9	172
21. 1. 2021	29	27	1,07	182
9. 9. 2021	32	27	1,15	196
3. 2. 2022	30	22	1,36	159
21. 4. 2022	40	19	2,12	143
19. 6. 2022	60	22	2,71	166
1. 9. 2022	81	25	3,18	177
27. 10. 2022	79	22	3,61	175
5. 1. 2023	97	25	3,79	166
16. 2. 2023	121	26	4,88	165
16. 2. 2023 zahájena léčba daratumumab lenalidomid dexametazon.				
13. 4. 2023	27	15	1,82	178
10. 8. 2023	34	21	1,65	171
11. 1. 2024	27	17	1,59	170
14. 4. 2024	12	8	1,42	158
8. 8. 2024	22	16	1,25	188
12. 11. 2024	10	8	1,28	138
12. 12. 2024	14	10	1,34	155
12. 12. 2024	Hodnocení kostní dřeně: normální myelogramu, analýza vyšetření kostní dřeně průtokovou cytometrií: patologické klonální buňky nenalezeny. Vyšetření minimální reziduální nemoci bylo negativní při citlivosti metody 0,0008 %, neboli 10 ⁻⁵ .			
9. 1. 2025	16	13	1,19	158
6. 2. 2025	16	10	1,57	148

žení všech hlavních tříd imunoglobulinů pod dolní hranici normy) a typicky provází mnohočetný myelom s tvorbou lehkých řetězců.

Imunofixační elektroforéza byla negativní jak v séru, tak v moči. Pacient byl anemický, koncentrace hemoglobinu dosahovala jen 83 g/l. Hodnota

kreatininu byla následkem poškození ledvin zvýšená (253 μmol /l, normální hodnota do 80 μmol /l), u nás naměřená proteinurie činila 2,8 g/24 h, dle předchozích vyšetření občas přesáhla i 3,5 g/24 h, tedy hranici uvedenou v definici nefrotického syndromu. Pacient v roce 2018 neměl (a v roce 2024 stále

nemá) žádná osteolytická ložiska. Je to jeden z té malé části pacientů, kteří mají mnohočetný myelom a nemají přitom osteolytické kostní postižení. Pacient byl klasifikován dle Durieho-Salmona jako stadium II a dle ISS (The Multiple Myeloma International Staging System) jako stadium III.

Léčba mnohočetného myelomu s poškozením ledvin formou LCDD

Léčba mnohočetného myelomu byla zahájena 12. 12. 2018 kombinací bortezomibu, cyklofosfamidu a dexametazonu. Celkem dostal 5 cyklů této léčby, přičemž poslední aplikace proběhla v květnu 2019. V červnu 2019 následoval sběr kmenových buněk krvetvorby z periferní krve, v září 2019 pak vysokodávková chemoterapie, melfalan 100 mg/m², a následně proběhla transplantace autologních kmenových buněk krvetvorby. Tím byla léčba ukončena a pacient byl jen sledován. Laboratorní hodnoty po ukončení léčby v září 2019 odpovídaly kompletní remisi nemoci. Hodnoty kreatininu po léčbě zůstávaly trvale zvýšené, pohybovaly se mezi 165–196 μmol/l, viz tab. 3, ale poměr FLC byl v září 2019 v normě a koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, které byly vstupně výrazně snížené, se postupně po dosažení kompletní remise zvyšovaly, až se dostaly do fyziologického rozmezí. Dosaženou léčebnou odpověď jsme hodnotili jako první kompletní remisi. K prvnímu nepatrnému vzestupu poměru FLC nad horní fyziologickou hranici na 2,12 (norma do 1,65) a ke vzestupu absolutní hodnoty FLC došlo v dubnu roku 2022, tedy po 31 měsících od ukončení léčby. Od dubna 2024 se začala velmi pomalu zvyšovat jak koncentrace FLC kappa, tak poměr FLC kappa/lambda, jak ilustruje tabulka. Vzestup FLC kappa a poměru kappa/lambda byl velmi pomalý a hodnoty kreatininu se nijak zásadně neměnily, takže jsme jen pozorně sledovali vývoj. U pacienta byla histologicky prokázána LCDD čili nemoc způsobená nefrotoxickými lehkými řetězci kappa, což je forma poškození ledvin, která zůstává nevratná i po potlačení gamapatií. Při dosažení absolutní hodnoty FLC kappa 97 mg/l a poměru kappa/lambda 3,79 jsme tudíž naplánovali léčbu na další měsíc, únor 2023. Pro léčbu relapsu byl zvolen režim daratumumab, lenalidomid a dexametazon. Daratumumab byl podáván ve standardní dávce 1800 mg dle doporučeného schématu,

dexametazon v dávce 20 mg byl podáván vždy současně s daratumumabem. Lenalidomid byl redukován na 10 mg pro renální insuficienci. Po zahájení léčby hodnoty FLC opět velmi rychle poklesly k normálním hodnotám, hodnoty kreatininu však zůstávají trvale zvýšené a pohybují se od 138 do 178 μmol/l. Pozitivní je, že je přece jen pozorována tendence ke snižování v průběhu léčby, viz tab. 3.

V prosinci 2024 byl aplikován 24. cyklus této léčby. Hodnoty FLC a hodnoty kreatininu dáváme do tabulky 3. V prosinci 2024 bylo provedeno vyšetření kostní dřeně. Myelogram byl bez zmnožení plazmocytů, odpovídal fyziologické hematopoéze. Hodnocení kostní dřeně pomocí průtokové cytometrie prokázalo v dodaném materiálu 0,06 % plazmocytů. Hodnocené plazmocyty byly normálního fenotypu, polyklonální. Vyšetření minimální reziduální nemoci bylo negativní při citlivosti metody 0,0008 % neboli 10⁻⁵.

V listopadu 2025 provedeno druhé kontrolní vyšetření kostní dřeně a opět prokázalo negativitu minimální reziduální nemoci při stejné citlivosti. Následně byla léčba ukončena. Pacient chodí ve 2–3měsíčních intervalech na trvání negativitu minimální reziduální nemoci.

Při poslední kontrole v lednu 2026 měl v moči nízkou koncentraci bílkoviny 0,12 g/l, hodnoty FLC byly v normě, jejich poměr je 1,19, ale kreatinin zůstává zvýšený (158 μmol/l), podobný hodnotě na počátku léčby i přes excelentní hematologickou léčebnou odpověď.

DISKUZE

Při pohledu do databáze české a slovenské odborné literatury medvik.cz jsme v posledních 20 letech napočítali jen 7 publikací na téma poškození organismu amorfními depozity LCDD [10–16], zatímco počet publikací na téma poškození organismu lineárními (organizovanými) depozity při AL-amyloidóze, které vyšly *in extenso*, výrazně pře-

sahuje stovku. Z nich citujeme jen ty nejdůležitější [17–25].

LCDD je tedy u nás diagnostikovaná vzácně. Informace o poškození ledvin (i celého organismu) amorfními depozity kappa řetězců se přitom v lékařské literatuře objevují již od přelomu 60. a 70. letech minulého století. Zjistilo se, že selhání ledvin u osob s monoklonální gamapatií má v některých případech histologický obraz glomerulosklerózy, kterou nazvali kappa *light chain glomerulosclerosis* [26,27].

Podrobný popis poškození organismu depozity lehkých řetězců kappa zveřejnil Randall již v roce 1976 [28], a proto se v odborné literatuře spojovalo a spojuje jméno prvního autora s tímto morfologickým obrazem v názvu *Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease* [29].

Poškození ledvin depozity klonálních lehkých řetězců v rámci LCDD

Vzhledem k tomu, že FLC jsou filtrovány v glomerulech a vstřebávány v proximálním tubulu, je poškození ledvin lehkými řetězci (LC) častější než poškození jiných tkání.

Dle patofyziologických vlastností LC je lze klasifikovat na tubulopatické, pokud poškozuji proximální tubulus, anebo na glomerulopatické, pokud LC reaguje se strukturami glomerulu a s mezangiálními buňkami. Tubulopatické FLC způsobují různé formy poruch tubulů, glomerulopatické pak poruchy glomerulů. Glomerulopatické LC mohou být podkladem jak AL-amyloidózy, tak i LCDD.

To, zda LC tvořené patologickým klonem plazmocytů či lymfoplazmocytů vytvoří agregáty v ledvině či jiné tkáni, se odvíjí od toho, zda klonální evoluce v plazmocytu vedla k vytvoření struktury LC s afinitou k bílkovinám glomerulů a mezangia.

V případech LCDD mají klonální LC tendenci vázat se na struktury glomerulárních a tubulárních bazálních membrán, speciálně na *sortilin-related receptor* mezangiálních buněk (SORL1)

s následnou transformací mezangiální buňky směrem k myofibroblastu [30].

Vazba LC na struktury glomerulárních kapilár způsobuje jejich poškození a výsledkem je proteinurie a případně erytrocyturie. Zásadním patofyziologickým mechanismem LCDD je vazba LC kappa na struktury mezangia. Tato vazba indukuje patologické změny, expanzi mezangia s tvorbou extracelulární hmoty a abnormální kompozice s nodularitami. Tyto novotvořené hmoty, indukované depozity LC kappa, nahrazují ireverzibilně fyziologickou matrix tvořenou hlavně kolagenem IV. Zvýšená produkce patologické mezangiální matrix v okolí depozit lehkých řetězců kappa je hlavním diagnostickým znakem a hlavní příčinou selhání funkce ledvin [31].

Změna struktury mezangia je ve světelné mikroskopii patrná jako nodulární glomeruloskleróza, která velmi věrně imituje změny při diabetu [32]. Zpočátku postihuje jen část glomerulu, ale jakmile je postižena více než polovina glomerulu, vede to k jeho nevratnému zániku. Jakmile tedy již jednou vznikne závažné poškození ledvin, potlačení tvorby toxických LC již nevede k úpravě jejich funkce [33,34]. Proto jsou tak důležité včasná diagnóza a vyšetřování FLC u všech nejasných forem renálního selhání.

Biologický charakter buněk produkujících toxické LC

Přibližně 15–20 % diagnostikovaných případů LCDD souvisí s mnohočetným myelomem a zbývajících 80–85 % diagnostikovaných případů souvisí s nemaligní klonální proliferací plazmocytů.

V případě AL-amyloidózy jsou lehké řetězce produkovány myelomovými buňkami u 8–12 % osob s AL-amyloidózou, ve zbývajících případech (88–92 %) jsou produkovány nemaligní populací odpovídající MGCS [33,34].

Klinický obraz LCDD

Rychlost úbytku funkce ledvin závisí mimo jiné na kvantitě nefrotoxických lehkých řetězců kappa. V případech

mnohočetného myelomu bývá jejich koncentrace vyšší než u MGRS, a tak i úbytek ledvinových funkcí bývá rychlejší. Mikrohematurie a hypertenze provázejí 75 % případů LCDD [29]. Uvedené dva fenomény u AL-amyloidózy ledvin nebývají. Cohen ve své recentní publikaci popisuje několik mírně odlišných klinických obrazů LCDD:

- a) Progresivně se zhoršující renální selhání se signifikantní proteinurií, která ale ne vždy naplňuje všechna kritéria nefrotického syndromu (proteinurie >3,5 g/24 hod, závažná hypoalbuminémie, hyperkoagulace a hypoproteinemické otoky). Příčinou je pozvolně narůstající poškození glomerulů.
- b) Progresivně se zhoršující renální selhání s nesignifikantní proteinurií (<0,5 g/24 hodin). Tento klinický obraz nejčastěji uniká diagnóze. Amorfní depozita kappa řetězců v těchto případech způsobují vaskulární poškození a extenzivní intersticiální fibrózu.
- c) LCDD kombinovaná s „*myeloma cast nephropathy*,” neboli poškozením tvorbou odlitkových válců v ledvinových tubulech. U tohoto typu poškození prokáže biopsie ledviny jak pro LCDD typickou glomerulosklerózu, tak i poškození ledvin typu odlitkové nefropatie. Klinický obraz se v těchto případech podobá myelomové ledvině, ale je přítomna výrazná albuminurie, která u čisté formy odlitkové nefropatie nebývá. Pro správnou diagnostiku je důležité imunofluorescenční vyšetření [29].

Tyto formy lze detekovat i v popisu největšího prospektivně sledovaného souboru z Velké Británie. V centru zvaném *National Amyloidosis Centre* registrovali v letech 1999–2018 celkem 77 pacientů s LCDD. Medián věku při stanovení diagnózy byl 59 (26–81) let. Všechny 77 pacientů mělo poškození funkce ledvin, 54 nemocných (70,1 %) mělo eGFR < 30 ml/min. 10 pacientů (13 %) mělo proteinurii < 0,5 g/24 h, 11 nemocných (14,3 %) mělo současně poškození i srdce a 10 (13 %) mělo mimo

ledvin poškozená i játra. Osm pacientů (10,4 %) bylo při stanovení diagnózy dialyzováno. U žádného z popsaných pacientů se nejednalo o kombinaci LCDD a AL-amyloidózy, šlo pouze o případy LCDD.

Medián koncentrace patologického FLC v době stanovení diagnózy byl 450,8 (2,4–25 690) mg/l. Medián počtu plazmocytů v kostní dřeni byl 8 % (1–70 %).

Celkem 12 ze 77 pacientů (15,5 %) naplnilo kritéria diagnózy mnohočetného myelomu, u ostatních (84,5 %) se jednalo o nemaligní gamapati, která, nebýt poškozených ledvin, by odpovídala diagnóze MGUS. Pro poškození ledvin však byla klasifikována jako MGCS. Medián počtu léčebných linií byl 1 (1–5). Medián celkového přežití byl 134 měsíců. Pacienti, kteří dosáhli VGPR (*very good partial remission*) a lepší, měli delší přežití než pacienti s menší odpovědí. U 7 ze 77 sledovaných nemocných (9,1 %) byla provedena transplantace ledvin. Přežití štěpu bylo po prvním roce 86 % po 5 letech 70 % a po 10 letech 70 %. Tato data z největší studie z Velké Británie dokládají, že osud nemocných pozitivně ovlivní včasná diagnóza a dosažení kompletní hematologické remise účinnou léčbou, jež rychle potlačí tvorbu patologických FLC. Poškození ledvin v rámci „LCDD“ je heterogenní a klinicky se projevuje pomalu progredujícím renálním selháním při minimální proteinurii, přičemž 13 % nemocných mělo proteinurii < 0,5 g/24 h. Transplantace ledviny je možným řešením pouze pro pacienta s hlubokou hematologickou léčebnou odpovědí [35].

V retrospektivní analýze bylo o něco více případů asociováno s mnohočetným myelomem, jinak obě práce mají podobné výsledky [36].

V případě provedení transplantace ledvin bez potlačení tvorby nefrotoxických lehkých řetězců kappa dochází k poškození transplantované ledviny [37]. V literatuře se objevuje více popisů případů přehlédnutí LCDD před transplantací ledviny a rozpoznání této nemoci až v transplantované ledvině [38,39]. To sig-

nalizuje časté přehlédnutí této diagnózy při hledání příčin renální insuficience.

Poškození dalších orgánů v rámci LCDD

LCDD vzácně může poškodit i další orgány. V plicním parenchymu se LCDD projevuje tvorbou tenkostěnných cyst (58 %) a tenkostěnných cystických bronchiektázií. Existují minimálně dvě hematologické choroby, které způsobují cystickou přeměnu plicního parenchymu – mimo LCDD je to histiocytóza z Langerhansových buněk. Tyto cysty lze zobrazit pomocí *high resolution* CT (HRCT) plic. Etiopatogenetickou příčinu vzniku těchto cyst odhalí histologické vyšetření thorakoskopicky odebraného vzorku. Zcela výjimečně byla pozorována plicní forma poškození amorfními depozity bez poškození dalších orgánů. Manifestuje se jako progresivní obstruktivní choroba s tvorbou bul a cyst, které mohou vést k ventilační insuficienci. V poškozených plicích lze detekovat amorfní depozita monoklonálního LC v alveolární stěně a nejmenších bronchiolích. V těchto ojedinělých případech byla prokázána lokální tvorba kappa řetězců přímo v plicích, tedy obdoba ložiskové AL-amyloidózy [40–43].

LCDD může také způsobit hepatomegalii a jaterní selhání [44–46] anebo poškození srdce (kardiomyopatii), podobně jako vidáme u AL-amyloidózy. Současné poškození srdce je detekováno u třetiny pacientů s ledvinovou formou LCDD [47,48]. Nejčastějšími klinickými příznaky je dušnost, arytmie, prodloužený QT interval anebo sinusová bradykardie. Echokardiografie v těchto případech prokáže hypertrofickou kardiomyopatii s diastolickou dysfunkcí, zatímco ejekční frakce levé komory bývá zachována. Klinické důsledky poškození srdce v rámci LCDD jsou méně závažné než poškození srdce depozity AL amyloidu [29].

LCDD lze diagnostikovat jedině renální biopsií (RB)

Od roku 1951, kdy byla v Dánsku provedena první RB, se postupně technika

provedení zdokonalovala a v dnešní době je „zlatým standardem“ provedení RB plně automatickou odběrovou pistolí (*biopsy gun*) pod ultrazvukovou kontrolou. Tato technika představuje nejbezpečnější způsob provádění RB s maximální výtežností. Transvazální metody RB (transjugulární nebo transfemorální) jsou indikovány výjimečně, a to zejména při hemokoagulačních abnormalitách.

Indikace k provedení RB lze obecně shrnout následovně: izolovaná hematurie, nefrotický syndrom, nefritický syndrom, nejasné akutní renální selhání, renální postižení v rámci systémových onemocnění, rychle progredující glomerulonefritidy.

Okruh kontraindikací se vzhledem k technickému zdokonalení při provádění RB výrazně zúžil a v dnešní době je absolutní kontraindikací RB pouze nesouhlas nemocného a nekorigovatelná porucha hemokoagulace. Mezi relativní kontraindikace RB patří: těžká trombocytopenie a porucha hemokoagulace, obezita, nespolupracující nemocný, nekorigovatelná hypertenze, anatomické odchylky ledvin (malé ledviny ≤ 8 cm, cysticky změněné ledviny, solitární ledvina, hydronefróza) nebo aktivní močová infekce.

RB je invazivní výkon a může být spojen s řadou různých závažných komplikací, které se rozvinou nejčastěji do 24 hodin po výkonu. Mezi nejčastější komplikace patří bolest (4 %), krvácení do ledviny nebo jejího okolí (drobný parenchymový nebo subkapsulární hematoma až v 90 %, perinefritický hematoma v 11 %, retroperitoneální hematoma v 0,1–0,4 %, nutnost nefrektomie 0,01 % případů). Makroskopická hematurie se vyskytuje v 3–10 % případů a mezi vzácné komplikace RB patří i vznik arteriovenózní píštěle nebo infekční komplikace.

V současné době lze RB považovat za poměrně bezpečný výkon, který významně přispívá k diagnostice renálních onemocnění a pomáhá při rozhodování o způsobu léčby. Stále ale patří do rukou zkušeného specialisty a na pracoviště, které je schopné komplexně řešit případné komplikace [2,3,49,50].

Léčba monoklonální gamapatie renálního významu typu LCDD

Léčba MGRS, která je podkladem LCDD, má za cíl vždy kompletně potlačit tvorbu toxického FLC, a proto se používá léčba, které má největší potenciál toho účinku dosáhnout. V současnosti jsou to režimy obsahující antiCD38 monoklonální protilátky, bortezomib anebo lenalidomid. Před lety, kdy nebyly k dispozici antiCD38 protilátky, byly léčbou volby kombinace s bortezomibem. Pacientů s LCDD je podstatně méně než pacientů s AL-amyloidózou, a proto je dobrá účinnost daratumumabu u LCDD zachycena jen v popisech jednotlivých případů. Přínos antiCD38 protilátky je u LCDD stejně výrazný jako u AL-amyloidózy [51], ale na rozdíl od AL-amyloidózy je doložen jen popis jednotlivých případů či menších sérií pacientů, které zde citujeme [52–57]. Zkušenosti z těchto případů prokázaly vysoký počet kompletních hematologických remisí, tedy lepší výsledky než léčebné postupy bez antiCD38 protilátky. To platí jak pro gamapatie odpovídající maligní proliferaci typu mnohočetnému myelomu, tak pro gamapatie s nemaligní proliferací typu monoklonální gamapatie renálního významu.

V přehledovém článku o poškození depozity FLC je také zmiňována nejen léčba daratumumabem, ale i další antiCD38 protilátkou, isatuximabem [58].

V současnosti se setkáváme také s pacienty, u nichž je poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci diagnostikováno až po provedení transplantace solidního orgánu od živého či mrtvého dárce. Minulý rok jsme léčili pacienta, který byl po transplantaci srdce od mrtvého dárce, u něhož recidivovala AL-amyloidóza, a dále pacientku, u níž byla diagnostikována LCDD až v transplantované ledvině [59].

U těchto pacientů se nedoporučuje podávat lenalidomid či obecně lék ze skupiny IMiDs (*immunomodulatory drugs*), protože tyto léky stimulují jak protimyelomovou imunitu, tak stimulují

reakci dárce proti transplantovanému orgánu. To vede k rejekci transplantovaného orgánu, jak je popsáno ve více případech [60–64]. Proto při léčbě gamapatie u pacientů po alogenní transplantaci orgánu používáme daratumumab v kombinaci s bortezomibem a cyklofosfamidem, ale nikoliv s léky ze skupiny IMiDs

ZÁVĚR

LCDD je jednou z mnoha dnes dobře definovaných forem poškození ledvin spadajících pod skupinové označení monoklonální gamapatie renálního významu. LCDD se od jiných forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem liší ireverzibilitou změn i při dosažení kompletní remise s negativním výsledkem imunofixační elektroforézy a normální koncentrací volných lehkých řetězců. V případech LCDD by bylo přínosné stanovení klonálních FLC v séru, abychom při jejich opětovném vzestupu ihned obnovili léčbu gamapatie. Stanovení monoklonální lehkého řetězce zatím není dostupné, i když Kušnierová tuto metodiku popisuje [65–67].

Nevratnost poškození ledvin je imperativem pro velmi časně obnovení léčby v případě relapsu nemoci. Na rozdíl od mnohočetného myelomu, kdy se klasicky čeká s obnovením léčby až na počínající první klinické symptomy, tak u LCDD je nutno obnovit léčbu ihned při prvních laboratorních známkách progresu. Vzhledem k tomu, že zatím nemáme možnost stanovit monoklonální FLC, je důležitým vyšetřením při sledování vývoje pacientů s LCDD vyšetření kostní dřeně s vyhodnocením počtu klonálních plazmocytů v kostní dřeni s pomocí průtokové cytometrie. Vyšetření kostní dřeně průtokovou cytometrií může včas odhalit pozvolnou progresi nemoci [68,69].

Renální poškození způsobené monoklonální gamapatií bylo dříve kontraindikací provedení transplantace ledviny. Vysoký počet dlouhodobých remisí vlivem nových léků tento názor změnil. Pokud se podaří dosáhnout kom-

pletní remise monoklonální gamapatie s negativitou minimální reziduální nemoci, které způsobila poškození ledvin LCDD, je možné zvažovat transplantaci ledviny [70]. Indikace k zařazení do transplantčního programu rozebírají autorky z Kliniky nefrologie Transplantčního centra v IKEM Praha [71].

Poškození ledvin typu LCDD může být tedy důsledkem jak mnohočetného myelomu, jako tomu bylo v tomto případě, tak i důsledkem benigní gamapatie, která se nazývá MGRS. MGRS představuje podskupinu vyšší jednotky s názvem „monoklonální gamapatie klinického významu“. Kategorie monoklonální gamapatie klinického významu sdružuje všechny formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci, u nichž je indikována ta nejúčinnější cytotoxická léčba jako u maligních gamapatií, i když biologický charakter klonu, který produkuje tyto bílkoviny, není maligní [72,73].

Symetrické otoky nohou u starších pacientů jsou často vysvětleny srdeční slabostí a lékaři na ně reagují zvyšováním dávek diuretik. Tento zjednodušený pohled někdy vede k přehlédnutí rozvíjejícího se nefrotického syndromu. Často jsme to viděli u osob s AL-amyloidózou poškozující srdce a ledviny, kde se vše vysvětluje ischemickou nemocí srdeční a k rozpoznání AL-amyloidózy došlo až při tak značném poškození organismu, že pacient zemřel dříve, než se mohl projevit efekt léčby. Proto je u osob se známkami retence tekutin nutné provést všechna vyšetření, která mohou odhalit nefrotický syndrom. A pokud tato vyšetření nefrotický syndrom prokážou, tak je potřeba otevřít aktuální přehled možných příčin a snažit se najít jeho etiopatogenetickou příčinu [74].

Literatura

1. Ryšavá R. Postižení ledvin při monoklonálních gamapatiích a mnohočetném myelomu. *Cas Lek Cesk*. 2024;163(3):98–105.
2. Shimamura Y, Ogawa Y, Takizawa H, et al. Light chain deposition disease diagnosed using computed tomography-guided kid-

ney biopsy. *Cureus*. 2021;13(5):e15102. doi: 10.7759/cureus.15102.

3. Trnavský K, Svojanovský J, Nedbálková M, et al. Výsledky biopsií ledvin za posledních 5 let na II. interní klinice FN u sv. Anny. *Aktual Nefrol*. 2012;18(Suppl 1):28–30.
4. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–4295.
5. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
6. 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.
7. Park K, Kwon SH. Monoclonal gammopathy of renal significance from the perspective of nephrologists. *Blood Res*. 2024;59(1):28. doi: 10.1007/s44313-024-00027-5.
8. Du J, Hu Z. Systematic review and meta-analysis of the clinical features of MGRS. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):22. doi: 10.1186/s12882-024-03458-5.
9. Pika T, Flodrová P, Polcrová E. Systémová AL amyloidóza – diagnostika a léčba *Onkol Rev*. 2022;9(6):440–447.
10. Ryšavá R, Merta M, Havrda M, et al. Light chain deposition disease in myeloma multiplex observation of 3 cases : 14th Danube Symposium on Nephrology, Prague, September 3-6, 1998. *Aktual Nefrol*. 1998;4(1):78.
11. Ščudla V, Minařík J, Pika T. Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitř Lék*. 2012;58(1):38–43.
12. Minařík J, Tichý T, Pika T, et al. Léčba bortezomibem u pacientů s onemocněním z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu. *Vnitř Lék*. 2014;60(10):821–826.
13. Honsová E. Diagnóza nemoci z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinů (LCDD) v biotické praxi – editorial. *Vnitř Lék*. 2012;58(1):7–10.
14. Wohl P, Chadimová M, Engliš M, et al. Nemoc z ukládání lehkých řetězců jako příčina renálního selhání *Čas Lék Čes*. 1998;137(23):721–724.
15. Merta M, Žabka J, Stejskalová A, et al. Postižení ledvin na podkladě nemoci z ukládání lehkých řetězců. *Sbor Lék*. 2002;103(3):397–403.
16. Havrda M, Dvořáková JR, Gregora E, et al. Nemoc lehkých řetězců (LCDD). *Postgrad Nefrol*. 2011;9(6):97–98.
17. Flodrová P, Pika T, Flodr P. AL amyloidóza v obrazech. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2014;20(3):76–80.
18. Pika T. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy: Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), Myelomovou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2022;28(Suppl 1):6–40.

19. Pika T. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2019;25(Suppl 1):37–71.
20. Chyra Z, Pika T, Jelínek T, et al. Hereditární amyloidózy – etiologie, klinický obraz a léčba. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2015;21(4):184–192.
21. Pika T, Lochman P, Minařík J, et al. Význam stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u AL amyloidózy. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2013;19(3):134–138.
22. Flodr P, Adam Z, Navrátilová M et al. Poškození způsobená depozity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a lehkými řetězci u Waldenströmovy makroglobulinémie – popis případu a přehled literatury. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2024;30(2):99–111.
23. Flodr P, Minařík J, Flodrová P, et al. Plasma cell dyscrasias and bone marrow microenvironment. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2016;22(Suppl 1):7–8.
24. Minařík J, Hrbek J, Mysliveček M, et al. Racionální algoritmus zobrazovacích vyšetření u mnohočetného myelomu v podmínkách České republiky. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2015;21(4):200–205.
25. Navrátilová M, Flodrová P, Holub B, et al. B-buněčné ne Hodgkinské lymfomy asociované s amyloidózou. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2022;28(Suppl 2):61.
26. Herdman RC, Hong R, Michael AF, et al. Light chain distribution in immune deposits on glomeruli of kidneys in human renal disease. *J Clin Invest*. 1967;46(2):141–146. doi: 10.1172/JCI105516.
27. Seymour AE, Thompson AJ, Smith PS, et al. Kappa light chain glomerulosclerosis in multiple myeloma. *Am J Pathol*. 1980;101(3):557–580.
28. Randall RE, Williamson Jr WC, Mullinax F, et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med*. 1976;60(2):293–299. doi: 10.1016/0002-9343(76)90440-x.
29. Cohen C, Joly F, Sibille A, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: new insights into the pathogenesis, diagnosis and management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):420. doi: 10.3390/diagnostics11030420.
30. Herrera GA, Del Pozo-Yauner L, Teng J, et al. Glomerulopathic light chain-mesangial cell interactions: sortilin-related receptor (SORL1) and signaling. *Kidney Int Rep*. 2021;6(5):1379–1396. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.014.
31. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, et al. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1342–1350. doi: 10.2215/CJN.01730506.
32. Ryšavá R. Renální selhání u mnohočetného myelomu a jeho léčba. *Vnitř Lék*. 2020;66(7):425–431.
33. Wang Q, Jiang F, Xu G. The pathogenesis of renal injury and treatment in light chain deposition disease. *J Transl Med*. 2019;17(1):387. doi: 10.1186/s12967-019-02147-4.
34. Herrera GA, Teng J, Turbat-Herrera EA, et al. Understanding mesangial pathobiology in AL-amyloidosis and monoclonal Ig light chain deposition disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5(11):1870–1893. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.013.
35. Ravichandran S, Law S, Mahmood S, et al. Long-term outcomes in light chain deposition disease-analysis of a UK cohort. *Am J Hematol*. 2022;97(12):E444–E446. doi: 10.1002/ajh.26725.
36. Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood*. 2019;133(6):576–587. doi: 10.1182/blood-2018-09-872028.
37. Kobayashi A, Takeda A, Shinjo H, et al. Light chain deposition disease recurrence in renal allograft after long-term remission. *Nephron*. 2023;147(Suppl 1):96–100. doi: 10.1159/000529776.
38. Yue J, Xu F, Zhang Y, et al. Diagnosis of light-chain deposition disease after renal transplantation: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2024;28(3):339. doi: 10.3892/etm.2024.12628.
39. Kuppachi S, Holanda D, Thomas CP. Light chain deposition disease after kidney transplantation with long graft survival: case report. *Transplant Proc*. 2016;48(1):255–258. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.009.
40. Wei P, Tao R, Liu Y, et al. Pulmonary light chain deposition disease: a case series and literature review. *Ann Transl Med*. 2020;8(9):588. doi: 10.21037/atm-20-2708.
41. Pornchai A, Moua T. Dyspnea and cough in a 68-year-old female with light chain deposition disease. *Respir Med Case Rep*. 2023;43:101839. doi:10.1016/j.rmcr.2023.101839.
42. Baqir M, Moua T, White D, et al. Pulmonary nodular and cystic light chain deposition disease: A retrospective review of 10 cases. *Respir Med*. 2020;164:105896. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105896.
43. Gonzalez TV, Roden AC, Bartholmai BJ, et al. Pulmonary light chain deposition disease: Case series and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2024;19(9):3763–3769. doi: 10.1016/j.radcr.2024.05.043.
44. Gandhi M, Pasha SB, Reznicek E, et al. Case of light chain deposition disease leading to acute liver failure and review of literature. *Diseases*. 2023;11(1):24. doi: 10.3390/diseases11010024.
45. Wei C, Wang M, Li J, et al. Light chain deposition disease presenting with gastrointestinal disorder as primary manifestation: report of two cases and literature review. *J Int Med Res*. 2024;52(3):3000605241233972. doi: 10.1177/03000605241233972.
46. Tsushima T, Suzuki T, Terao T, et al. Light chain deposition disease involving kidney and liver in a patient with IgD myeloma. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):40. doi: 10.1186/s12882-021-02246-9.
47. Park BE, Jang SY, Park YJ, et al. Cardiomyopathy without amyloid deposit in systemic light chain deposition disease. *Korean Circ J*. 2024;54(4):221–222. doi: 10.4070/kcj.2024.0022.
48. Nishioka R, Yoshida S, Takamatsu H, et al. Cardiac light-chain deposition disease and hints at diagnosing: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7(2):ytad049. doi: 10.1093/ehjcr/ytad049.
49. Ryšavá R, Merta M. Indikace k provedení biopsie. *Med Pro Praxi*. 2008;5(5):200–202.
50. Fuiano G, Mazza G, Comi N, et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(3):448–457. doi: 10.1016/s0272-6386(00)70197-1.
51. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71–80. doi: 10.1182/blood.2019004460.
52. Bnaya A, Ganzel C, Shavit L. Successful treatment with daratumumab of a patient with monoclonal lambda light chain disease presenting as nephrotic syndrome and crescentic glomerulonephritis. *Acta Haematol*. 2024;147(5):598–603. doi: 10.1159/000536283.
53. Milani P, Basset M, Curci P et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv*. 2020;4(7):1321–1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553.
54. Kastritis E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid*. 2021;28(4):259–266. doi:10.1080/13506129.2021.1971192.
55. Cassano R, Bonadio AG, Del Giudice ML, et al. Light chain deposition disease: pathogenesis, clinical characteristics and treatment strategies. *Ann Hematol*. 2025;104:2083–2093. doi: 10.1007/s00277-024-05911-9.
56. Wang J, Lv JT, Xiao D, et al. Case report: A case of proliferative glomerulonephritis with monoclonal kappa-light chain deposits treated with daratumumab combination therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1462199. doi: 10.3389/fmed.2024.1462199.
57. Švabova E, Zieg J, Sukova M, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in an adolescent successfully treated with daratumumab. *Pediatr Nephrol*. 2024;39:3455–3457. doi:10.1007/s00467-024-06425-2.
58. Roccatello D, Fenoglio R, Sciascia S, et al. CD38 and anti-CD38 monoclonal antibodies in AL amyloidosis: targeting plasma cells and beyond. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4129. doi: 10.3390/ijms21114129.
59. Rohál T, Kment M, Voska L. et al. Léčba monoklonálního gamapatie renálního významu s projevy choroby z ukládání lehkých řetězců (Light Chain Deposition Disease – LCDD) v transplantované ledvině. Popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lék*. 2025;71(1):E14–E24.
60. Lum EL, Huang E, Bunnapradist S, et al. Allograft rejection precipitated by lenalidomide treatment for multiple myeloma.

Am J Kidney Dis. 2017;69(5):701–704. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.024.

61. Qualls DA, Lewis GD, Sancherawala V, et al. Orthotopic heart transplant rejection in association with immunomodulatory therapy for AL amyloidosis: A case series and review of the literature. Am J Transplant. 2019;19(11):3185–3190. doi: 10.1111/ajt.15499.

62. Vaxman I, Eaton J, Lee HE, et al. Acute liver rejection in a multiple myeloma patient treated with lenalidomide. Case Rep Transplant. 2020;2020:8894922. doi: 10.1155/2020/8894922.

63. Walavalkar V, Adey DB, Laszik ZG, et al. Severe renal allograft rejection resulting from lenalidomide therapy for multiple myeloma: case report. Transplant Proc. 2018;50(3):873–876. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.01.014.

64. Xie L, Jozwik B, Weeks P, et al. Treatment of multiple myeloma in a heart transplant recipient. Prog Transplant. 2017;27(1):65–68. doi: 10.1177/1526924816679842.

65. Kušnierová P, Zeman D, Michnová O, et al. Poměr volných lehkých řetězců u pacientů s chronickým selháním ledvin. Klin Biochem Metabol. 2020;28(4):144–149.

66. Kušnierová P. Laboratorní diagnostika monoklonálních gamapatií Kušnierová, Pavlína, Vydání první. Ostrava: Ostravská univerzita, 2022. 122 stran.

67. Kušnierová P, Zeman D, Revendová K. et al. Detection of monoclonal free light chains by immunofixation electrophoresis and isoelectric focusing – comparison with the quantitative method of determination. Scand J Clin Labor Inv. 2020;80(7):556–561.

68. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group con-

sensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17:e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

69. Awasthi NP, Mishra S, Gupta G, et al. Immunophenotypic characterization of normal and abnormal plasma cells in bone marrow of newly diagnosed multiple myeloma patients. Indian J Pathol Microbiol. 2023;66(2):295–300. doi: 10.4103/ijpm.ijpm_505_21.

70. Leung N, Heybeli C. Kidney transplantation in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of renal significance. Semin Nephrol. 2024;44(1):151497. doi: 10.1016/j.semnephrol.2024.151497.

71. Rajnochová-Bloudíčková S, Novotná A. Transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem: současné možnosti. Vnitř Lék. 2024;70(8):517–521.

72. Ferman J, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood. 2018;132(14):1478–1485.

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

74. Wendt R, Sobhani A, Diefenhardt P, et al. An updated comprehensive review on diseases associated with nephrotic syndromes. Biomedicine. 2024;12(10):2259. doi: 10.3390/biomedicine12102259.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

A. T. včas diagnostikoval nefrotický syndrom nejasné etiologie a poslal pacienta na biopsii

do FN u svaté Anny panu doktorovi Svojanovskému k provedení biopsie. Připomínkoval text z pohledu nefrologa.

J. S. prováděl biopsii ledviny a podílel se na textu z úhlu pohledu nefrologa a psal text o biopsiích ledvin, které rutinně provádí.

I. S. hodnotila biopsický vzorek z biopsie ledviny a podílela se na textu z úhlu pohledu patologa specializovaného na nefropatologii.

M. B. hodnotil kostní dřen metodou průtokové cytometrie.

Z. A., L. P., M. K., M. Š., I. B. a Z. K. se podíleli na léčbě nemoci tohoto pacienta i na textu z úhlu pohledu hematologů.

Článek vznikl složením pohledů všech spolupracujících lékařů do jednotného textu.

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.

Doručeno do redakce dne: 31. 1. 2025.

Přijato po recenzi dne: 20. 2. 2025.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická

a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno Bohunice

e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz

Súčasný výskyt *BCR::ABL1* pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie a Ph-negatívneho myeloproliferatívneho ochorenia

Concurrent occurrence of *BCR::ABL1*-positive chronic myeloid leukaemia and Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm

Slezáková K.¹, Sninská Z.¹, Bátorová A.¹, Žákovičová A.², Lukačková R.², Majerová L.², Marcinek J.³, Szépe P.³, Plank L.³, Rejleková K.⁴

¹ Klinika hematológie a transfúziológie LFUK a UNB

² Medirex a.s.

³ Univerzitná nemocnica Martin

⁴ II. onkologická klinika LF UK a NOÚ

SÚHRN: Chronická myelocytová leukémia (CML) sa vďaka liečbe inhibítormi tyrozinkináz (TKI) stala za posledné dve desaťročia dobre liečiteľným onkohematologickým ochorením pre väčšinu našich pacientov. Ich celkové prežívanie je porovnateľné s prežívaním tzv. bežnej populácie a CML je príčinou úmrtia len malej skupiny pacientov, ktorí sú rezistentní na viaceré TKI. Priaznivú prognózu pacientov s CML však môže okrem rezistencie na TKI negatívne ovplyvniť sekundárne malígne ochorenie alebo duplicitné klonálne ochorenie kostnej drene. V našom príspevku prezentujeme tri prípady pacientov s CML, u ktorých bolo diagnostikované aj Ph negatívne myeloproliferatívne ochorenie. Okrem našich skúseností s manažmentom týchto pacientov sa v článku zaoberáme aj prehľadom literatúry s touto problematikou.

KEŤOVÉ SLOVÁ: chronická myelocytová leukémia – inhibitory tyrozinkinázy – myelofibróza – ruxolitinib – splenomegália

SUMMARY: Chronic myeloid leukaemia (CML) has become a treatable onco-hematological disease for most of our patients over the past two decades, thanks to tyrosinkinase inhibitors. Their overall survival is comparable to that of the general population and CML is the cause of death in only a small group of patients who are resistant to multiple TKIs. However, the favorable prognosis of CML patients may be negatively affected by secondary malignancy or duplicate clonal bone marrow disease, in addition to TKI resistance. We present a detailed description of clinical, cytomorphological and molecular characteristics of 3 CML patients with coexisting Ph negative myeloproliferative disorders with driver mutations. This article also provides a review of the literature on this issue.

KEY WORDS: chronic myeloid leukaemia – tyrosinkinase inhibitors – myelofibrosis – ruxolitinib – splenomegaly

ÚVOD

Myeloproliferatívne neoplázie (MPN) sú klonálne ochorenia kostnej drene, ktoré pochádzajú z kmeňovej krvotvornej bunky a prejavujú sa zvýšenou proliferáciou buniek myeloidnej línie [1]. Podľa WHO klasifikácie z roku 2022 patria medzi MPN chronická myelocytová leukémia, esenciálna trombocytémia (ET), polycytémia vera (PV), primárna myelofibróza, (PMF) ako aj zriedkavé ochorenia ako chronická neut-

rofilová leukémia, chronická eozinofilová leukémia, juvenilná myelomonocytová leukémia a inak nešpecifikované myeloproliferatívne neoplázie [2]. Diagnostika myeloproliferatívnych ochorení sa okrem klinického a hematologického laboratorneho nálezu opiera o molekulovo-genetické, cytogenetické a histologické vyšetrenie kostnej drene.

Pre definíciu *BCR::ABL1* pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie (CML) je

nevyhnutné potvrdenie Ph chromozómu a/alebo *BCR::ABL1* fúzneho génu. Najčastejšími príznakmi CML sú bolesti brucha pri splenomegálii, únava, zhoršenie fyzickej kondície, chudnutie a v zriedkavých prípadoch pri extrémnej hyperleukocytóze aj prejavy hyperviskozity (zhoršenie videnia, bolesti hlavy, dýchavičnosť). Incidencia CML sa pohybuje od 0,7–1,0 prípadov na 100 000 obyvateľov [3]. CML predsta-

vuje približne 15 % leukémií. Prevalencia CML stúpa s úspešnosťou liečby inhibítormi tyrozínkináz (TKI). Vďaka liečbe TKI sa v priebehu posledných dvoch desaťročí prognóza pacientov s CML dramaticky zlepšila. Ich prežívanie je podobné prežívaniu tzv. bežnej populácie. Hoci v súčasnosti dochádza k progresii CML do blastovej fázy len u cca 5 % pacientov, naďalej ide o situáciu s mimoriadne nepriaznivou prognózou [4]. Dobrú prognózu a kvalitu života pacientov s CML však môže negatívne ovplyvniť vznik duplicitného malígneho ochorenia či sekundárnej klonálnej evolúcie v kostnej dreni.

Ph negatívne MPN sú vo väčšine prípadov charakterizované prítomnosťou mutácie v tzv. *driver* génoch *JAK2*, *CALR* alebo *MPL*, pričom u väčšiny pacientov dokazujeme len jednu z týchto mutácií. Pre diagnózu Ph negatívnej MPN však nie je stanovenie mutácie v tzv. *driver* géne nevyhnutným diagnostickým kritériom [2]. Približne 10 % pacientov totiž nemá prítomnú ani jednu z týchto MPN špecifických *driver* mutácií a označujeme ich ako tzv. *triple* negatívnych [5]. Mutácia v géne *JAK2* je prítomná u viac ako 95 % pacientov s diagnózou PV, pričom najčastejšie ide o mutáciu V617F v exóne 14 (97 % pacientov) [6]. Mutácia V617F býva prítomná aj u cca 50 % pacientov s diagnózou ET a PMF. U približne 30 % pacientov s ET a PMF bez mutácie v *JAK2* géne dokazujeme prítomnosť mutácie *CALR* génu a u 4–8 % pacientov mutáciu v onkogéne *MPL* [7,8]. Prognostický význam môže mať vyšetrenie tzv. *non driver* mutácií, ktoré nie sú špecifické len pre Ph negatívne myeloproliferatívne ochorenia, ale aj pre manažment pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou. Vyšetrujú sa metódami sekvenovania novej generácie (NGS) a medzi tie, ktoré sú asociované s horšou prognózou patria mutácie v géne pre *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1* a *IDH2*, *SRSF2* a *U2AF1*. Ich vyšetrenie je súčasťou aj prognostických kalulátorov pacientov s myelofibrózou (MIPPS70 a MIPPS70+) a prispieva napr. k indikácii vysokorizikového pacienta do

alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek [9,10].

Súčasný výskyt *BCR::ABL1* pozitívnej CML a Ph negatívneho MPN je zriedkavý. V literatúre však boli publikované prípady Ph pozitívnej CML a *JAK2*-mutovaného myeloproliferatívneho ochorenia vo frekvencii 0,2–2,5 % [11]. Retrospektívnej analýze a prehľadu literatúry pacientov s diagnózou *BCR::ABL1* pozitívnej CML a MPN s mutáciou *CALR* sa venuje kolektív autorov v práci publikovanej v roku 2024 v časopise *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [12]. Okrem prezentácie vlastného prípadu pacienta s *CALR* typ 1 pozitívnu primárnou myelofibrózou v prefibrotickom štádiu, u ktorého sa po 11 rokoch cytoredukčnej liečby diagnostikovala *BCR::ABL1* pozitívna CML, sa autori podrobne venujú ďalším 23 prípadom získaným z prehľadu literatúry. Pri diagnostike kladú okrem stanovenia *BCR::ABL1* fúzneho génu a mutácií v génoch *JAK2*, *CALR* a *MPL* dôraz aj dôležitosť podrobného histologického vyšetrenie kostnej drene. V rámci histologického zhodnotenia je okrem posúdenia stupňa fibrózy, zastúpenia blastických elementov dôležité aj zhodnotenie morfológie megakaryocytov. Pri CML pozorujeme menšie, tzv. trpasličie formy, kým u pacientov s Ph negatívnou MPN sa v kostnej dreni vyskytujú skôr väčšie zhluky megakaryocytov. Problémom pacientov so súbežným výskytom Ph pozitívnej CML a Ph negatívnej MPN môže byť aj genetická nestabilita a tendencia k progresívnemu vývoju fibrózy s nie priaznivou prognózou.

Existujú tri možné „scenáre“ tejto situácie: vývoj Ph negatívneho myeloproliferatívneho ochorenia u pacienta so známou CML, stanovenie diagnózy CML v priebehu liečby myeloproliferatívneho ochorenia alebo súčasný diagnostikovanie oboch ochorení. V dostupnej odbornej literatúre sú publikované práce menších súborov pacientov, ale väčšinou len kazuistik takýchto prípadov. Spracovali sme prehľad literatúry s touto problematikou a uvá-

dzame tri kazuistiky pacientov so súčasným výskytom *BCR::ABL1* pozitívnej CML a Ph negatívneho myeloproliferatívneho ochorenia z pracoviska Kliniky hematológie a transfúziológie LFUK a UNB.

KAZUISTIKA 1

V prvej kazuistike uvádzame prípad pacienta s diagnózou CML, ktorá mu bola stanovená v roku 2006 ako 58-ročnému v nízkom riziku podľa Sokala s transkriptom e14a2 (zlom b3a2). Cytogenetický nález kostnej drene okrem dôkazu Ph chromozómu bol v norme. Histologické vyšetrenie kostnej drene ani vyšetrenie mutácie V617F v *JAK2* géne nebolo v úvode diagnózy realizované. Pacient mal v krvnom obraze leukocytózu $64 \times 10^9/l$ s typickým posunom k mladším vývojovým elementom granulopoézy a bazofiliou (8 %). Zastúpenie blastov v periférnej krvi bolo 2 %. Pacient mal aj anémiu (Hb 83 g/l) a miernu trombocytózu ($514 \times 10^9/l$). Pacient bol liečený imatinibom v štandardnej dávke 400 mg denne s dosiahnutím kompletnej hematologickej remisie s normalizáciou anémie a následne aj stabilnej optimálnej liečebnej odpovede až na úroveň MR⁵ (*BCR::ABL1* 0 % IS). Po ôsmich rokoch efektívnej terapie imatinibom sme však zaznamenali postupný vznik normocytovej normochrómnej anémie, ktorá sa prehĺbila až na úroveň ťažkého stupňa s potrebou podávania transfúzií erytrocytov. Spočiatku sme ako príčinu anémie predpokladali hematologickú toxicitu dlhodobej liečby imatinibom a liečbu sme preto v roku 2014 prerušili, avšak bez zlepšenia parametrov červeného krvného obrazu. Po vylúčení sekundárnych príčin anémie (krvácanie zo zažívacieho traktu, urologické vyšetrenie) sme v rámci diferenciálnej diagnostiky realizovali v roku 2017 histologické vyšetrenie kostnej drene so záverom myelofibrózy ťažkého stupňa. Dokázali sme prítomnosť mutácie V617F v *JAK2* géne na úrovni 33,3 %. *BCR::ABL1* fúzny gén nebol zistený. Cytogenetickým vyšetrením kostnej drene

sme dokázali t(8;9) v 17 metafázach bez dôkazu Ph chromozómu. V roku 2020 došlo u pacienta k vzniku symptomatickej splenomegálie a preto sme zahájili liečbu ruxolitinibom v dávke 15 mg 2x denne (s ohľadom na trombocytopéniu $102 \times 10^9/l$) s dosiahnutím parciálnej regresie veľkosti sleziny. Podávaním nízkych dávok prednizónu (20 mg denne) a erytropoetínu sme dočasne dosiahli nezávislosť pacienta na podávaní transfúzií erytrocytov. Klinický stav ako aj kvalita života pacienta sa výrazne zlepšili. CML zostávala naďalej v pásme hlbokéj molekulovej odpovede na úrovni MR⁵ (BCR::ABL1 0 % IS) bez liečby TKI.

V júli roku 2023 bol pacientovi diagnostikovaný karcinóm kože z Merkelových buniek v oblasti zápästia pravej hornej končatiny (obr. č. 1, archív autorky) s metastatickými ložiskami v oblasti axily. Pacientovi bola na pracovisku Národného onkologického ústavu zahájená liečba monoklonálnou protilátkou avelumabom. Absolvoval 11 podaní. V septembri roku 2024 došlo k pomerne náhlemu zhoršeniu klinického stavu pacienta: výrazná progresia splenomegálie, vznik až tenzného ascitu s nutnosťou opakovaných punkcií, prehĺbenie anémie (hemoglobín 70 g/l) a trombocytopénie ($48 \times 10^9/l$) na úroveň ťažkého stupňa a vzniku leukocytózy ($18 \times 10^9/l$) s vyplavovaním blastov (3 %) a typickým leukoerytoblastovým obrazom. Okrem pretrvávania mutácie V617F v géne *JAK2* sme pacientovi v čase progresie ochorenia dokázali aj mutáciu v géne *ASXL1*. Pacient zomrel v októbri 2024 na akceleráciu myelofibrózy 18 rokov od stanovenia diagnózy CML s pretrváváním BCR::ABL1 negatívnosťou.

KAZUISTIKA 2

Druhá kazuistika popisuje prípad pacienta, ktorému sme v roku 2017 vo veku 55 rokov diagnostikovali CML vo vysokom riziku podľa Sokala aj ELTS so zlomom e13a2 (b2a2), bez nepriaznivých cytogenetických aberácií v karyotype kostnej drene a súčasne aj myelofibrózu s mutáciou v géne *CALR* v strednom-2 ri-



Obr. 1. Karcinóm kože z Merkelových buniek (archív autorky).

ziku podľa skórovacieho systému DIPPS plus. Z dôvodu vstupnej stratifikácie pacienta do skupiny pacientov s vysokým rizikom a pri neprítomnosti zásadnej prekážky zo strany pridružených ochorení, sme sa v 1. línii priklonili k liečbe nilotinibom v štandardnej dávke pre 1. líniu 300 mg dvakrát denne. Dasatinib v tom čase nemal úhradu do terapie 1. línie pacientov s CML. Pacient dosiahol podľa ELN odporúčaní pre monitoring liečby pacientov s CML optimálnu liečebnú odpoveď vo všetkých požadovaných míľnikoch a aktuálne v čase písania tohto článku je na úrovni hlbokéj molekulovej odpovede MR4. V auguste roku 2022 sme pre progresiu splenomegálie pri myelofibróze zahájili liečbu ruxolitinibom v dávke 10 mg dvakrát denne a súčasne sme redukovali dávku nilotinibu na 300 mg jedenkrát denne s udržiavaním molekulovej odpovede v pásme MR3 až MR4. K redukovaným dávkam sme sa priklonili z dôvodu obáv rizika možnej hematologickej toxicity pri súbežnom podávaní nilotinibu a ruxolitinibu. Žiaľ od júla 2024 došlo u pacienta k progresii myelofibrózy v zmysle prehĺbenia anémie na úroveň ťažkého stupňa (Hb < 80 g/l) so vznikom transfúznej závislosti na podávaní erytrocytov ako aj rastu veľkosti sleziny. Počet leukocytov aj trombocytov bol v norme. Blasty v nátere periférnej krvi neboli prítomné. Liečba ruxolitinibom začala strácať efekt. Pacient vzhľadom na novo-

nadobudnuté pridružené ochorenia (arteriálna hypertenzia, pľúcna artériová hypertenzia na rozhraní ľahkého až stredne závažného stupňa, anamnéza abúzu alkoholu) nie je vhodným kandidátom na realizáciu alogénnej transplantácie kmeňovými krvotvornými bunkami. Na zváženie je zmena liečby na fedratinib alebo momelotinib, ktoré však v čase písania tohto článku nemajú v Slovenskej republike určenú úhradu zo strany zdravotného poistenia. Vzhľadom na osciláciu molekulovej odpovede medzi úrovňou MR3 a MR4 nezvažujeme u pacienta vysadenie liečby nilotinibom a pokračujeme v podávaní zníženej dávky 300 mg denne.

KAZUISTIKA 3

V tretej kazuistike prezentujeme prípad pacientky s diagnózou CML, ktorá bola stanovená v roku 2012 vo veku jej 60 rokov v nízkom riziku podľa Sokala so zlomom e13a2 (b2a2). Vstupne bola prítomná leukocytóza $54,49 \times 10^9/l$ s typickou bazofíliou (3 %), s vyplavovaním myelocytov a metamyelocytov do periférnej krvi, bez prítomnosti blastických buniek. Hemoglobín a počet trombocytov bol v norme. Splenomegália prítomná nebola. Pacientka bola liečená v 1. línii imatinibom v dávke 400 mg denne s dosiahnutím optimálnej liečebnej odpovede vo všetkých míľnikoch odporúčaní. V roku 2020 sme pre opakovaný záchyt miernej trombo-

cytózy (okolo $500 \times 10^9/l$) realizovali diferenciálne diagnostický proces a zistili prítomnosť mutácie V617F v *JAK2* géne. Počet leukocytov, erytrocytov a hemoglobínu bol v norme ako aj enzýmu LDH a erytropoetínu (12,70 mU/ml). *BCR::ABL1* transkript vo vzorke periférnej krvi nebol detekovaný (*BCR::ABL1* 0 %). Karyotyp kostnej drene bol v norme. Doplnili sme histologické vyšetrenie kostnej drene so záverom myeloproliferatívneho ochorenia typu ET. Pacientka okrem antiagregačnej profylaxie doposiaľ nevyžaduje cytoredukčnú liečbu. Je v observácii bez akýchkoľvek symptómov a komplikácií zo strany ET.

V roku 2022 sme v štádiu hlbokoj molekulovej odpovede na úrovni MR4,5 liečbu imatinibom prerušili v rámci pokusu o remisiu bez liečby (*treatment free remission* – TFR). Po necelých 2 mesiacoch prerušenia terapie došlo k včasnému vzostupu *BCR::ABL1* transkriptu v periférnej krvi na úroveň MR3. Vrátili sme sa preto k liečbe imatinibom s rýchlym dosiahnutím molekulovo nedetekovateľnej leukémie (*BCR::ABL1* 0 % IS).

DISKUSIA

Do skupiny myeloproliferatívnych ochorení patrí *BCR::ABL1* pozitívna CML a Ph negatívne MPN. Pre diagnózu *BCR::ABL1* pozitívnej CML je kľúčový Ph chromozóm a *BCR::ABL1* fúzny gén, ktorý je zodpovedný za konštitutívnu tyrozinkinázovú aktivitu. V patogenéze Ph negatívnych MPN je zásadná prítomnosť mutácie v génoch *JAK2*, *CALR* alebo *MPL*. Ich súčasná prítomnosť u jedného pacienta je veľmi vzácna. Približne 10 % pacientov s ET a myelofibrózou môže byť tzv. *triple* negatívnych (mutácie v géne *JAK2*, *CALR* a *MPL* nie sú prítomné). U malého percenta pacientov s Ph negatívnym myeloproliferatívnym ochorením sa môžeme stretnúť s koexistenciou mutácie v géne pre *CALR* a *MPL*. Tzv. „duálne“ myeloproliferatívne ochorenie (*BCR::ABL1* pozitívna CML + Ph negatívna MPN) zatiaľ nie je súčasťou WHO klasifikácie myeloproliferatívnych ochorení a v literatúre

sú dostupné údaje prevažne malých súborov a kazuistik. *BCR::ABL1* fúzny gén a mutácia v génoch *JAK2*, *CALR* a *MPL* môžu byť súčasťou jedného klonu alebo nezávislých klonov buniek a môžu sa prejavovať v sekvencii v rámci komplexného procesu [13]. V klinickom a hematologickom laboratórnom náleze sa môžu následne „prekrývať“ črty CML a Ph negatívnej MPN. V literatúre boli publikované aj nálezy mutácie V617F génu *JAK2* ako súčasť CHIP (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*), bez klinických či laboratórnych prejavov Ph negatívneho myeloproliferatívneho ochorenia. Prevalencia CHIP u ľudí vo veku 50–60 rokov je okolo 5 % [14].

Podľa údajov z registra MPN pacientov v Johns Hopkins Hospital v Baltimore bol zaznamenaný 0,6 % výskyt *BCR::ABL1* pozitívnej CML u pacientov s Ph negatívnym myeloproliferatívnym ochorením. CML sa u týchto pacientov diagnostikovala v rozpätí od 10 do 36 rokov od stanovenia diagnózy Ph negatívnej MPN (15). V práci kolektívu autorov z univerzity v Pensylvánii sa uvádza 0,4 % frekvencia súčasnej pozitivity *BCR::ABL1* fúzneho génu a mutácie V617F v géne *JAK2* pozitivity pri analýze 1570 pacientov s diagnózou MPN. Išlo o 11 pacientov, z ktorých u siedmich sa potvrdila myelofibróza [11].

Zaujímavý klinický prípad bol publikovaný kolektívom autorov z hematologického pracoviska v Gdansk. Zdieľajú kazuistiku pacienta s diagnózou primárnej myelofibrózy s mutáciami génov *CALR* a *AXL1*, u ktorého vznikla CML 13 rokov od stanovenia diagnózy PMF [16]. Pacient bol súčasne liečený TKI inhibítorom a ruxolitínom podobne ako náš pacient z druhej kazuistiky.

Retrospektívnej analýze súčasného výskytu MPN s mutáciou génu *CALR* pozitívnej a *BCR::ABL1* pozitívnej CML sa venuje práca talianskeho kolektívu autorov z univerzity v Bologni, ktorí spracovali 23 prípadov z literatúry a podrobnejšie sa venujú prípadu pacienta s pozitívnou myelofibrózou v prefibrótickom štádiu s mutáciou génu *CALR*, ktorému

bola diagnostikovaná *BCR::ABL1* pozitívna CML po 11 rokoch od stanovenia prvej diagnózy [12]. Pacient bol liečený nilotinibom a súčasne aj ruxolitínom, podobne ako náš pacient z kazuistiky č. 2.

Ruxolitínib je selektívny inhibítor JAK 1 a JAK 2 kináz. Je indikovaný u pacientov so symptomatickou PMF a u pacientov s PV, ktorým zlyhala liečba hydroxykarbamidom. Jeho benefit v manažmente pacientov s týmito diagnózami je nepopierateľný a dokázali to viaceré medzinárodné randomizované klinické štúdie (napr. klinická štúdia RESPONSE, COMFORT-I a COMFORT-II) ako aj retrospektívne analýzy súborov pacientov z tzv. bežnej klinickej praxe [17–19]. Kľúčovým benefitom liečby ruxolitínom je nielen zmenšenie splenomegálie a ústup príznakov ochorenia, ale aj zlepšenie celkového prežívania a kvality života pacientov. Úskalím liečby ruxolitínom je okrem známej a väčšinou dobre manažovateľnej myelosupresie aj zvýšený výskyt nemelanómových kožných nádorov. V klinickej štúdii COMFORT-II bol 17,1 % výskyt nemelanómových kožných karcinómov u pacientov v ramede s ruxolitínom v porovnaní 2,7 % výskytom v ramene pacientov liečených podpornou terapiou [20]. Najčastejšie ide o bazocelulárny a skvamocelulárny karcinóm [21]. Pred zahájením liečby, ako aj v pravidelných intervaloch počas terapie ruxolitínom, sa odporúčajú pravidelné dermatologické prehliadky a edukácia pacienta.

Karcinóm z Merkelových buniek (*Merkel cell carcinoma* – MCC) je primárny neuroendokrinný nádor kože, ktorého výskyt je relatívne vzácny. Najčastejšie postihuje tie oblasti kože, ktoré sú vystavené intenzívnejšej expozícii slnečnému žiareniu, ako napr. tvár, krk a končatiny [22, 23]. Ide o nádor s agresívnym správaním a rýchlym rastom, a je druhou najčastejšou príčinou úmrtí zo skupiny kožných nádorových ochorení. Klinicky sa prejavuje ako nodulárny útvar červenofialovej farby, ktorý môže na povrchu exulcerovať (viď obr. 1, archív au-

torky). V tejto forme sme ho pri pravidelnej kontrole „zachytili“ u nášho pacienta z kazuistiky č. 1. Ide o prvý prípad MCC u pacienta liečeného ruxolitinibom na našom pracovisku. Podľa údajov z odbornej literatúry sa MCC vyskytuje častejšie u imunosuprimovaných pacientov a imunosupresia je jeden z hlavných rizikových faktorov vzniku tohto kožného nádoru [24].

Pacientom s CML a myelofibrózou je možné podávať TKI v kombinácii s ruxolitinibom. Pri súbežnom podávaní inhibítorov tyrozínkinázy a ruxolitinibu však nesmieme zabúdať na možné liekové interakcie. Interakcia medzi imatinibom, nilotinibom a ruxolitinibom však nie je klinicky signifikantná (podľa Drug Interaction Checker, k dispozícii na www.drugs.com) [25]. Klinicky významnejšia je lieková interakcia medzi dasatinibom, ponatinibom a ruxolitinibom, najmä v súvislosti so zvýšeným rizikom možného krvácania pri trombocytopénii, ktorá sa môže pri tejto kombinácii liekov objaviť ako prejav hematologickej toxicity. Na zvýšenom riziku krvácania sa môže podieľať aj dysfunkcia trombocytov, ktorá bola dokázaná *in vitro* pri terapii dasatinibom [26]. Za účelom redukcie rizika farmakologickej toxicity je na zváženie modifikácia dávky ruxolitinibu alebo TKI v závislosti na konkrétnom prípade a aktuálnych parametroch krvného obrazu. Pri užívaní týchto liekov nesmie pacient konzumovať grapefruit ani produkty či nápoje s obsahom tohto ovocia.

ZÁVER

Súčasný výskyt CML a Ph negatívneho MPN je zriedkavý. Na túto situáciu však treba myslieť najmä u pacientov s CML, ktorí počas liečby TKI vyvinú nezvyčajne dlhú cytopéniu, alebo u nich napriek dôkazu optimálnej molekulovej odpovede zaznamenáme vznik splenomegálie, erytrocytózy, trombocytózy, alebo prítomnosť menej zreých foriem granulocytov v periférnej krvi. Pacientom, ktorí spĺňajú kritériá na remisiu bez liečby, môžeme navrhnúť prerušenie terapie TKI za podmienok pravidel-

ného monitorovania krvného obrazu a *BCR::ABL1* transkriptov v periférnej krvi [27]. V ich ďalšom manažmente sa tak môžeme zamerať na liečbu Ph negatívneho MPN.

Pokročilá fibróza kostnej drene môže negatívne ovplyvniť priebeh liečby CML. Problémom sú najmä anémia a trombocytopénia, ktoré môžu limitovať podávanie adekvátnych dávok TKI a zhoršiť liečebnú odpoveď na TKI. Okrem skráteného prežívania dochádza aj k zhoršeniu kvality života pacienta s CML, ktorý musí navštevovať svojho hematológa častejšie ako „bežný“ CML pacient a okrem liečby CML vyžaduje liečbu duplicitného hematologického ochorenia (napr. ruxolitinib, erytropoetín, transfúzie erytrocytov). U pacientov s vysokorizikovou myelofibrózou je zvýšené riziko transformácie ochorenia do sekundárnej AML. Celkové prežívanie tejto skupiny pacientov je krajne nepriaznivé. U vybranej skupiny pacientov je potrebné zvážiť alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek.

Literatúra

1. Paz DL, Kralovics R, Skoda RC, et al. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023;141(16):1909–1921.
2. Khoury JD, Solary E, Abal O, et al. The 5th edition of the World Health Organisation classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–1719.
3. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukemia: an update. *Ann Hematol*. 2015;94(Suppl 2):S241–S247.
4. Brioli A, Lomaia E, Fabisch C, et al. Management and outcome of patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era – analysis of the European LeukemiaNet Blast Phase Registry. *Leukemia*. 2024;38:1072–1080.
5. Kráľová B, Kapraľová Hlušíčková K, Divoký V, et al. Nové poznatky v patofyziológii Ph-negatívnych myeloproliferatívnych neoplázií. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2021;27(3):208–217.
6. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1456–1487.
7. Elala YC, Lasho TL, Gangat N, et al. Calreticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2016;91:503–506.
8. Boyd EM, Bench AJ, Goday-Fernandez A, et al. Clinical utility of routine MPL exon 10 analysis in the diagnosis of essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2010;149:250–257.
9. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27:1861–1869.
10. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ version 2.0: mutation and karyotype-enhanced International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1770–2018.
11. Soderquist CR, Ewalt MD, Czuchlewski DR, et al. Myeloproliferative neoplasms with concurrent BCR-ABL1 translocation and JAK2 V617F mutation: a multi-institutional study from the bone marrow pathology group. *Modern Pathol*. 2018;31:690–704.
12. Zanelli M, Fragliasso V, Loscocco G, et al. Chronic myeloproliferative neoplasms with concomitant CALR mutation and BCR::ABL1 translocation: diagnostic and therapeutic implications of a rare hybrid disease. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1391078.
13. Lorenzo M, Grille S, Stevenazzi M. Emergence of BCR-ABL1 chronic myeloid leukemia in a JAK-V617F polycythemia vera. *J Hematol*. 2020;9:23–29.
14. McKerrell T, Park N, Moreno T, et al. Leukemia-associated somatic mutations drive patterns of age-related clonal hemopoiesis. *Cell Rep*. 2015;10:1239–1245.
15. Hochman MJ, Smith BD, Karantanos T, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) evolves from Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) with unexpected frequency. *Int J Hematol*. 2023;117:456–462.
16. Sobieralski P, Bieniaszewska M, Leszczyńska A, et al. Secondary chronic myeloid leukemia in a patient with CALR and ASXL1-mutated primary myelofibrosis. *Int J Hematol*. 2022;116(3):442–445.
17. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821–829.
18. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and COMFORT-II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017;10:156.
19. Weinbergerová B, Čičátková P, Palová M, et al. Zkušenosti s léčbou ruxolitinibem u pacientů s myelofibrózou a pravou polycytémií na českých hematologických pracovištích. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2017;23(1):30–40.
20. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, et al. Long-term findings from Comfort-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30:1701–1707.
21. Rampotas A, Carter-Brzezinsky L, Somerville T, et al. Outcomes and characteristics of

nonmelanoma skin cancers in patients with myeloproliferative neoplasms on ruxolitinib. *Blood*. 2024;143(2):178–182.

22. Pilotti S, Rilke F, Lombardi L, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol*. 1982;6:243–254.

23. Ratner D, Nelson B, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:143–156.

24. Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):642–646.

25. Drug Interaction Checker - Find Unsafe Combinations; www.drugs.com

26. Cardama-Quintas A, Han X, Kantarjian H, et al. Dasatinib-induced platelet dysfunction. *Blood*. 2007;110(11):2941.

27. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–984.

PODIEL AUTOROV NA PÍSÁNÍ RUKOPISU

SK – liečba pacientov, písanie rukopisu

SZ – liečba pacientov

BA – revízia rukopisu

ŽA, LR, ML – laboratórna diagnostika, monitoring liečby

MJ, SP, PL – histologická diagnostika

ČESTNÉ PREHLÁSENIE

Autori práce prehlasujú, že v súvislosti s témou, prípravou a písaním tohto rukopisu nie sú v kon-

flikte záujmov a práca nebola finančne podporená farmaceutickou spoločnosťou.

Do redakcie doručeno dne: 15. 3. 2025.

Prijato po recenzi dne: 12. 8. 2025.

MUDr. Katarína Slezáková, PhD

Klinika hematológie

a transfúziológie LFUK

a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Antolská 11

851 07 Bratislava

Slovensko

e-mail: slezakova@pe.unb.sk,

slezak.katarina@gmail.com

Společnost pro transfuzní lékařství, Česká hematologická společnost, Sekce dětské hematologie
 České pediatrické společnosti*, Česká společnost pro trombózu a hemostázu, Česká společnost anesteziologie, resuscitace
 a intenzivní medicíny, Česká společnost intenzivní medicíny, Česká chirurgická společnost,
 Česká internistická společnost, Česká společnost pro ortopedii a traumatologii, Česká neonatologická společnost, Společnost
 urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP
 České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Zásady účelné hemoterapie

Mezioborové konsensuální stanovisko

Principles of Rational Haemotherapy

Interdisciplinary Consensus Statement

Editor

Bohoněk M.^{1,2} (STL)

Členové panelu (podle abecedy)

**Bláha J.³ (ČSARIM, ČSIM, ČSTH), Buliková A.^{4,5} (ČHS), Češka R.⁶ (ČIS), Gumulec J.⁷ (ČSTH), Kala Z.⁸ (ČCHS), Kuhn T.⁹ (ČPS*),
 Kotík Luboš¹⁰ (ČIS), Masopust J.¹¹ (STL), Malý J.¹² (ČNeoS), Mazánek P.¹³ (ČPS*), Procházková R.^{14,15} (STL), Repko Martin¹⁶ (ČSOT),
 Truhlář A. (SUMMK)^{17,18}, Tuček M.¹⁹ (ČSOT), Zdráhalová K.²⁰ (ČHS), Žák P.²¹ (ČHS)**

¹ Ústav laboratorní medicíny, hematologie a transfuziologie FBMI ČVUT a ÚVN, Oddělení hematologie a krevní transfuze,
 ÚVN – VFN Praha

² Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT Praha

³ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Oddělení klinické hematologie, FN Brno

⁵ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU, Brno

⁶ III. interní klinika-klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

⁷ Klinika hematologie LF OU a FN Ostrava

⁸ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

⁹ Klinika dětského lékařství FN Ostrava

¹⁰ Interní klinika FTN Praha

¹¹ Transfuzní oddělení, KZ, a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

¹² Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

¹³ Oddělení dětské hematologie a biochemie, FN Brno

¹⁴ Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

¹⁵ Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

¹⁶ Ortopedická klinika LF MU a FN Brno

¹⁷ Zdravotnická záchranná služba Královéhradeckého kraje, Hradec Králové

¹⁸ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

¹⁹ Klinika ortopedie 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha

²⁰ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FNMH – Motol

²¹ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

*Sekce dětské hematologie ČPS předkládá rámcové doporučení k léčbě transfuzními přípravky u dětí mimo novorozenecký věk.
 Nevychází se k jiným kapitolám dokumentu Zásady účelné hemoterapie.

SOUHRN: Podání krve a transfuzních přípravků z ní vyrobených vyžaduje pečlivou indikaci a postupy s ohledem na maximální efektivitu
 transfuzní léčby při omezení známých rizik na minimum. Představujeme konsenzuální mezioborové doporučení o zásadách účelné hemoterapie
 jako postupy optimální praxe pro indikaci a podání transfuzních přípravků.

KLÍČOVÁ SLOVA: účelná hemoterapie – transfuzní přípravky – patient blood management

SUMMARY: The administration of blood and blood products requires careful indication and procedures with regard to maximizing the
 effectiveness of transfusion therapy while minimizing known risks. We present consensus-based interdisciplinary recommendations on the
 principles of rational hemotherapy as best practices for the indication and administration of blood products.

KEY WORDS: rational haemotherapy – blood products – patient blood management

ÚVOD

Předložený text formuluje konsenzuálně vzniklé rámcové doporučení odborných společností k léčbě transfuzními přípravky a plazmou SD. Doporučení byla formulována na základě posouzení vědeckých důkazů existujících v čase vzniku dokumentu. Při nemožnosti vždy používat některé z metodik medicíny založené na důkazech, je nutno vnímat doporučení jako *consensus-based* a nikoliv *evidence-based*. Předložené konsenzuální stanovisko nenahrazuje základní odborné zdroje v oblasti dané problematiky, neuvádí povinnosti zdravotnických pracovníků určené jinými zákonnými či profesními normami, a především nemůže nahradit klinický úsudek a pečlivé posouzení poměru přínosu a rizika uvedených postupů.

Základním kritériem pro rozhodnutí o podání transfuzního přípravku je **klinický stav pacienta** a metodou volby je **individuální přístup** a respektování několika obecných pravidel:

- posuzuje se „poměr“ mezi očekávaným přínosem pro pacienta, riziky transfuze a rizikem nepodání transfuzního přípravku/krevního derivátu,
- laboratorní hodnoty jsou pouze pomocné, včetně uvedených v tomto doporučení,
- do úvahy je při rozhodování nutno vzít další faktory: aktuální kompenzační mechanismy pacienta, další předpokládané léčebné a diagnostické postupy, zda jsou zavedené a k dispozici reoperační technologie a postupy, apod.
- tam, kde je to možné, dodržovat pravidlo „Dej 1 T.U./T.D., vyčkej na klinický efekt a pak teprve rozhoduj o případné další transfuzi“ (platí u buněčných transfuzních přípravků),
- zvážit, zda v některých případech nelze nahradit transfuzní přípravek krevními deriváty nebo jinými léčebnými postupy.

POJMY, DEFINICE A POUŽITÉ ZKRATKY

Účelná hemoterapie je léčebný postup, při kterém jsou aplikovány transfuzní

přípravky a plazma SD (dále jen TP) s maximální bezpečností a efektivitou léčby, při omezení známých rizik na minimum. Postupy účelné hemoterapie mj. zajišťují, že pacient dostává pouze ty přípravky (složky krve) které potřebuje, v potřebném (správném množství) a ve správnou chvíli. TP musí splňovat předepsané standardy kvality a bezpečnosti a podává je kvalifikovaný personál za podmínky provedení nezbytných zabezpečovacích zkoušek a postupů (viz Doporučení STL č. 12 „Doporučené postupy pro podání transfuzních přípravků“ dostupné na www.transfuznispolecnost.cz, lišta Doporučené postupy). S ohledem na známá rizika musejí být TP indikovány uvážlivě.

Patient blood management (PBM) představuje multidisciplinární přístup zaměřený zejména na řešení předoperační anémie a pokud to situace dovolí i v akutních případech, který zajišťuje včasné uplatnění lékařských (neinvazivních a invazivních) postupů založených na důkazech k udržení koncentrace hemoglobinu, optimalizaci hemostázy a k minimalizaci krevních ztrát s cílem zlepšit stav pacienta a minimalizovat podání TP.

Transfuzní přípravek je zpracovaná krev nebo její složky ke klinickému použití, tj. plná krev, erytrocyty, trombocyty, granulocyty a plazma. Jednotkou je 1 T.U. (1 transfuzní jednotka), v případě trombocytů a granulocytů 1 T.D. (1 terapeutická dávka) = 1 vak s transfuzním přípravkem (od jednoho dárce), případně od více dárců (směsné trombocyty, směsné granulocyty).

Krevní derivát je hromadně vyráběné léčivo, získané průmyslovým zpracováním plazmy. Podstatným rysem krevních derivátů je jejich bezpečnost pro příjemce, protože v průběhu zpracování jsou použity různé metody inaktivace případného infekčního agens. Krevními deriváty jsou např. albumin, imunoglobuliny (pro i. v. nebo s.c. podání), koagulační faktory jednotlivé nebo ve směsi (např. f. VIII, f. IX, fibrinogen, faktory protrombinového komplexu atd.), antitrombin, tkáňová lepidla

apod. Mezi krevní deriváty patří i přípravek Octaplas LG[®], vyrobený ze směsné plazmy, ošetřené patogen inaktivací.

PATIENT BLOOD MANAGEMENT

Patient blood management (PBM) představuje jednoduchá a nákladově efektivní doporučení založená na důkazech, která jsou rozdělena do tří tematických okruhů (pilířů): korekce předoperační anémie, snižování operačních a pooperačních krevních ztrát a pravidla pro indikaci transfuze.

Předoperační anémie ovlivňuje průběh a výsledky chirurgických výkonů, zvyšuje pooperační mortalitu i morbiditu, zvyšuje riziko ischemického poškození myokardu, CNS i ledvin a zvyšuje pravděpodobnost transfuze v souvislosti s prováděným chirurgickým výkonem. Včasná diagnostika předoperační anémie naopak, je-li doplněna léčbou, tato rizika snižuje. Součástí předoperační přípravy jsou i další postupy, které snižují pravděpodobnost potřeby podání transfuzních přípravků.

Principy PBM je nezbytné dodržet i u akutních stavů, jejich aplikace ale nesmí vést k zdržení akutního operačního výkonu, nebo zpomalení řešení akutního krvácení. Je žádoucí být dostatečně efektivní a zároveň si být vědom restriktivní strategie v jednotlivých pilířích PBM.

PBM je systémové opatření s návazností na primární péči a organizaci předoperačního vyšetření, který výhledově řeší zvláštní metodický postup MZ.

MASIVNÍ TRANSFUZE

Masivní transfuze je definována jako:

- a) náhrada ztráty jednoho krevního objemu během 24 h, jedná se tedy o podání ≥ 10 T.U. erytrocytového TP/ 24 h;
- b) náhrada 50 % krevního objemu během 2–3 h, tj. > 5 T.U. erytrocytového TP/ 2–3 h;
- c) podání minimálně 4 T.U. erytrocytového TP během 1 h;
- d) transfuze při pokračující krevní ztrátě přesahující objem 150 ml/min;

e) transfuze při pokračující krevní ztrátě 1,5 ml/kg/min. po dobu delší než 20 min.

U dětí je za masivní krevní ztrátu možné považovat situaci, kdy dojde ke ztrátě krve cca:

- a) 80 ml/kg/24 h (případně 1× cirkulující objem krve dítěte dle věku);
- b) 40 ml/kg/3 h (případně 50 % cirkulujícího u krve dítěte dle věku);
- c) 2–3 ml/kg/min.

Pozn.: celkový objem krve u dětí se mění s věkem. Nedonošený novorozenec má cirkulující objem krve cca 90 ml/kg, donošený novorozenec cca 80 ml/kg, kojenec cca 75–80 ml/kg, děti cca 70–75 ml/kg. Např. 3 kg novorozenec má cirkulující objem krve cca 270 ml (3× 90 ml).

Zdravotnické zařízení (ZZ) musí mít vypracovány jasné postupy pro zvládnutí masivního krvácení, včetně krizového krevního plánu, za které je zodpovědné vedení ZZ.

Za poslední roky došlo k posunu pohledu na podání TP z pouhé substituce krevního objemu a chybějících buněk, zejména erytrocytů jako přenašečů kyslíku, na důležitou součást prevence či terapie koagulopatie. Ta je spolu s acidózou, hypotermií a hypokalcemií jedním ze čtyř hlavních rizikových patofyziologických faktorů při traumatech s krvácením. Proto se v rámci tzv. masivního transfuzního protokolu podávají všechny krevní složky, erytrocyty, plazma a trombocyty, alternativou v přednemocniční a urgentní péči je podání plné krve.

PŘÍLOHA 1. TYPY TRANSFUZNÍCH PŘÍPRAVKŮ A JEJICH POUŽITÍ

A/ Plná krev

Jedná se o odebranou krev, která se již dále nezpracovává na jednotlivé složky. Výrobní operace jsou tak omezeny pouze na laboratorní vyšetření, značení a uskladnění. Širší klinické použití si plná krev v současné době za-

chovává pouze jako krev odebraná na autotransfuzi.

Plná krev deleukotizovaná pro univerzální použití

Jedná se o plnou krev krevní skupiny 0 (RhD negativní i RhD pozitivní) deleukotizovanou za pomoci filtru šetřícího trombocyty a s nízkým titrem protilátek anti-A/-B IgM, který zaručuje její univerzální použití. Její klinické indikace jsou v urgentní medicíně při léčbě život ohrožujícího krvácení a hemoragického šoku, zejména v souvislosti s polytraumatem.

Plná krev patogen inaktivovaná

Plná krev, která je ošetřena schválenou metodou patogen inaktivace z důvodu zvýšení bezpečnosti z hlediska přenosu infekce.

Rámcové indikace plné krve

1. Autotransfuze
2. Život ohrožující krvácení při polytraumatu, hemoragický šok
3. Velká náhlá krevní ztráta, v rámci masivní transfuze

B/ Erytrocytové transfuzní přípravky

Jedná se o přípravky, kde základní léčebnou složkou jsou erytrocyty, jejichž účinnost trvá po celou dobu deklarované doby použitelnosti přípravku. Každá erytrocytová T.U. obsahuje nejméně 40 g hemoglobinu a její transfuzí lze očekávat zvýšení hladiny hemoglobinu u pacienta o cca 7–13 g/l, resp. hematokritu o 0,03–0,06. Průměrná doba přežití transfundovaných erytrocytů v oběhu příjemce je cca 60 dní.

Erytrocyty resuspendované deleukotizované

Erytrocyty jsou filtrací přes deleukotizační filtr prakticky zcela zbaveny leukocytů (zbytkové množství leukocytů max. 10^6 / T.U.). Deleukotizované erytrocyty jsou z hlediska příjemce nejšetrnějším erytrocytovým přípravkem, protože je u nich minimalizováno riziko vzniku posttransfuzních reakcí z leukocytových cy-

tokinů, riziko vzniku HLA-imunizace a do určité míry i omezené riziko přenosu některých kreví přenosných infekcí (např. CMV). Z pohledu účelné hemoterapie se tak jedná o doporučený nativní erytrocytový přípravek.

Erytrocyty kryokonzervované

Jedná se o erytrocyty hluboce zmrazené po přidání kryoprotektivní látky (glycerol) při -80 °C a po rozmražení jsou resuspendované ve speciálním roztoku. Ve zmrazeném stavu je doba použitelnosti až 30 let.

Kryokonzervace erytrocytů se používá k vytváření strategických zásob, pro vojenské zdravotnictví a k uchovávání vzácných erytrocytů. Bankou kryokonzervovaných erytrocytů pro potřeby krizové krevní politiky státu a jako národní banka vzácných erytrocytů v ČR je Oddělení hematologie a krevní transfuze v ÚVN – VFN Praha.

Erytrocyty promyté

Speciální promývací technikou je erytrocytový koncentrát zbaven veškerého původního supernatantu včetně zbytkové plazmy a naředěn v resuspenzním roztoku.

Rámcové indikace erytrocytových přípravků

Aplikace erytrocytového transfuzního přípravku je indikována ke zvýšení koncentrace hemoglobinu (Hb) pacienta, a tím k zajištění dostatečného přísunu kyslíku do tkání u pacientů s akutní nebo chronickou anémií. Cílem aplikace je zvládnutí anémie nebo prevence klinických známek anémie, nikoli normalizace hodnot Hb, i když je většina indikací k transfuzi erytrocytů činěna na podkladě posouzení izolované hodnoty Hb, která je historicky nejběžněji užívaným indikačním kritériem. Transfuze erytrocytů by však měla být indikována individuálně, na podkladě komplexního zhodnocení klinického stavu pacienta a dalších faktorů, které potřebu transfuze ovlivňují (krevní průtok, afinita Hb ke kyslíku, požadavky tkání na kyslík, atd.).

1. Akutní krvácení

- Hb < 70 g/l u pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze
- Hb < 80–90 g/l u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze
- Hb < 100 g/l u pacientů s akutním srdečním ischemickým onemocněním (akutní infarkt myokardu, angina pectoris) či srdečním selháním
- hemoragický šok
- přetrvávající klinické příznaky anémie i přes korekci hypovolemie

2. Velká operace (operace s předpokládanou nebo skutečnou ztrátou krve v průběhu operace nad 750 ml nebo 15 % cirkulujícího objemu, pokud se anémii nepodaří korigovat postupy PBM)

- Hb < 80 g/l
- Hb 80–100 g/l u pacientů se zvýšeným rizikem ischemie, s neadekvátní kompenzací anémie, se signifikantním kardiopulmonálním onemocněním. U starších pacientů s plánovanou časnou vertikalizací (např. po operaci zlomeniny proximálního femuru apod.), u operací s předpokládanou kontinuální ztrátou krve (např. s otevřenou dřeňovou dutinou femuru, po operacích nádorů)

3. Chronická anémie

- v případě nemožnosti specifické léčby (přípravky železa, kyselina listová, vitamin B12, léčba základního onemocnění apod.)
- Hb < 100 g/l u pacientů s kardiopulmonálním onemocněním, kteří vykazují klinické známky anémie
- Hb < 80 g/l u aktivních pacientů, kteří jsou anémií omezováni v jejich aktivitách, u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze
- Hb < 60 g/l kromě pacientů s dobrou tolerancí chronické anémie (např. anémie z nedostatku vitaminu B12, sideropenická anémie, některé typy chronických hemolytických anémií, anémie u chronické renální insuficience)
- **Starší pacienti:** u nich mohou být netypické klinické příznaky anémie (slabost, zmatenost, pády), jejich srdeční a vazomotorické kompenzační schop-

nosti jsou omezené. Udržovat Hb nejméně nad 80 g/l

- **Těhotné:** vzhledem ke zvýšenému plazmatickému objemu klesá Hb na konci těhotenství o 5–10
- %. Rizikové pro plod mohou být hodnoty Hb < 90 g/l. Je důležité předcházet anémii včasnou substitucí železa a folátů

4. Anémie u akutních maligních hematologických onemocnění a transplantace hemopoetických buněk

- Hb < 80 g/l
- Hb < 90–100 g/l v případě zvýšené spotřeby kyslíku (těžké infekce, bronchospasmus, plicní nebo kardiální komplikace snižující funkční srdeční rezervu)

5. Anémie u chronických maligních hematologických onemocnění a onkologicky nemocných

- Hb < 80 g/l
- Hb < 100 g/l v případě nedostatečné tolerované anémie, zvláště u pacientů s bronchogenním karcinomem či plicními metastázami, především u starších pacientů

6. Kardiologičtí pacienti

- postupuje se individuálně a s ohledem na aktuální klinický stav pacienta s vědomím, že jakýkoliv pokles koncentrace Hb může zapříčinit nebo zhoršit srdeční ischemii. Ohrožení jsou především pacienti se stenózou koronárních tepen. Chronickou anémii obvykle dobře tolerují pacienti se srdečním selháváním

7. Porodnictví

Intrauterinní transfuze

- Hb < 90–100 g/l
- u těžké anémie způsobené aloimunizací plod-matka, u anémie způsobené infekcí Parvovirem B19 nebo u masivního intrauterinního krvácení

8. Neonatologie

8.1 Obecně

- všeobecně akceptovaný konsensus pro podání erytrocytů v neonatologii neexistuje, na základě dostupných dat je

preferován restriktivní přístup; pravděpodobnost podání erytrocytů se zvyšuje s klesajícím gestačním stářím novorozence a s komplikacemi spojenými s nezralostí

- indikační prahová hodnota Hb/Hct pro podání erytrocytů vždy balancuje mezi riziky a benefity transfuze a měla by zohlednit individuální charakteristiky a nároky konkrétního novorozence; podávají se zásadně erytrocyty ozářené, obvykle v dávce 15–20 ml/kg, v průběhu 2–4 h, v případě akutního krvácení se objem a rychlost transfuze přizpůsobuje klinickému stavu novorozence
- v současnosti nejsou dostupná žádná validní data, která by podporovala přerušování/vysazení krmení v průběhu transfuze jako prevenci tzv. TANEC (transfusion associated necrotizing enterocolitis)

8.2 Doporučená kritéria pro podání u novorozence $\geq 34+0$ gestačních týdnů

- a. bez oxygenoterapie, dechové či oběhové podpory
 - 1. týden života Hb < 115–120 g/l
 - ≥ 2 . týden života Hb < 75–80 g/l

- b. závažný klinický stav (umělá plicní ventilace, podpora oběhu katecholaminy, cyanotická vrozená srdeční vada...)

- 1. týden života Hb < 130 g/l
- ≥ 2 . týden života Hb < 100 g/l

8.3 Doporučená kritéria pro podání u novorozence $\leq 33+6$ gestačních týdnů

- a. bez oxygenoterapie, dechové či oběhové podpory

- 1. týden života Hb < 100 g/l
- 2. týden života Hb < 85 g/l
- 3. a další týdny života Hb < 70–75 g/l

- b. oxygenoterapie a/nebo neinvazivní ventilační podpora

- 1. týden života Hb < 120 g/l
- 2. týden života Hb < 100 g/l
- 3. a další týdny života Hb < 85 g/l

- c. umělá plicní ventilace

- 1. týden života Hb < 120 g/l
- 2. týden života Hb < 100 g/l
- 3. a další týdny života Hb < 100 g/l

8.4. Doporučená kritéria pro podání u všech novorozenců

- a. akutní krevní ztráta Hb < 130 g/l
- b. perzistující arteriální dučej vyžadující léčbu Hb < 130 g/l
- c. velká operace ≥ 2. týden života Hb < 100 g/l
- d. cyanotická vrozená srdeční vada ≥ 2. týden života Hb < 90 g/l

8.5 Výměnná transfuze u novorozence

- představuje specifickou eliminační metodu k odstranění sérového bilirubinu při nejzávažnějších formách hemolytické nemoci novorozence, vzácněji při jiných indikacích
- hladiny bilirubinu, které jsou indikací k provedení výměnné transfuze, se mění v čase od narození (stoupají) a léčba se řídí pomocí nomogramů dostupných na <https://cneos.cz>; i zde platí nutnost zohlednit klinický stav pacienta (známky bilirubinové encefalopatie, oběhová či respirační kompromise, sepse aj.)
- nejběžnější formou provedení je dvojnásobná izovolemická výměnná transfuze – odebraný objem a objem podané rekonstituované krve jsou totožné a dvojnásobné v porovnání s celkovým krevním objemem novorozence. Krevní objem u donošeného novorozence je cca 80 ml/kg, u nedonošeného novorozence cca 90 ml/kg; specifické metody provedení a možné komplikace přesahují záběr tohoto textu

9. Pediatrie – děti mimo novorozence

- důraz na včasnou diagnostiku a terapii anémie a sideropenie včetně situace před plánovanou operací
- Hb < 70 g/l u dítěte ve stabilním stavu, bez cyanotické srdeční vady, bez významného krvácení – před operací, v intenzivní péči
- Hb < 90 g/l u dítěte s chronickou anémií při aplazii červené krevní řady (Diamond Blackfanova anémie) k umožnění normálního růstu a vývoje
- Hb < 70–80 g/l u onkologických/hematoonkologických pacientů a u pacientů po transplantaci krevetvorných buněk

- Hb < 95–105 g/l u thalassemia major na pravidelném transfuzním programu za účelem suprese inefektivní hematopoézy a k umožnění růstu a vývoje
- výpočet objemu transfuzního erytrocytového přípravku u nekrvácejících dětí:

$$\frac{[\text{cílový Hb (g/l)} - \text{aktuální Hb (g/l)}] \times \text{hmotnost (kg)} \times \text{faktor}}{10}$$

10

cílový Hb by neměl být vyšší o více než 20 g/l, než je hranice pro transfuzi faktor se používá obvykle 4 (rozmezí 3–5) celkový objem by neměl překročit 20 ml/kg

- Různé:
 - u dětí by se měl objem transfuzního přípravku vyjadřovat v mililitrech, ne v T.U.
 - předoperačně včasná diagnostika a terapie případné anémie a/nebo sideropenie
 - u dětí, kde je riziko významného krvácení, zvážit perioperačně podání TXA, zejména v situacích, kdy je předpokládána krevní ztráta > 40 ml/kg (např. u operací skolióz a v kraniofaciální chirurgii)
- Pozn.: u aktivně krvácejícího dítěte je vždy nutné provést verifikaci krevní ztráty s ohledem na jeho věk.

Erytrocyty promyté

1. vrozený deficit IgA
2. opakované, klinicky významné alergické reakce po předchozích transfuzích bez známé příčiny

Erytrocyty kryokonzervované

1. pacienti se vzácným fenotypem erytrocytových znaků
2. pacienti s kombinací několika protilátek proti erytrocytům
3. krizové stavy a vojenství

Ozáření erytrocytů

Ozáření erytrocytů dávkou 25–50 Gy vede k inaktivaci T-lymfocytů obsažených v přípravcích a tím k prevenci TA-GVHD (reakce štěpu proti hostiteli) u vybraných příjemců erytrocytů – např.

u pacientů před a po transplantaci krevetvorných buněk, u novorozenců a nedonošených dětí a u příjemců transfuzního přípravku od geneticky příbuzného dárce (podrobněji viz Doporučení STL č. 19 „Postup pro podání ozářených transfuzních přípravků“ dostupné na www.transfuznispolecnost.cz, lišta Doporučené postupy).

Přehled možných nežádoucích účinků po podání erytrocytových transfuzních přípravků (seřazeno abecedně):

- akutní poškození plic vyvolané transfuzí (TRALI)
- aloimunizace proti erytrocytovým a HLA (velmi vzácně) antigenům
- biochemické odchylky při masivní transfuzi (např. hyperkalemie)
- citronanová toxicita u novorozenců a pacientů s poškozenou funkcí jater
- hemolytické potransfuzní reakce
- nehemolytické potransfuzní reakce (febrilní, alergické, anafylaktické)
- oběhové přetížení (TACO)
- potransfuzní purpura
- přetížení železem
- sepse způsobená náhodnou bakteriální kontaminací
- TA–GVHD
- transfuzí přenesená infekce

(podrobněji viz Doporučení STL č. 14 „Doporučený postup při řešení a vyšetřování potransfuzních reakcí“ dostupné na www.transfuznispolecnost.cz, lišta Doporučené postupy).

C/Trombocytové transfuzní přípravky a indikační kritéria pro jejich podání

Trombocyty z buffy-coatu směsné deleukotizované v náhradním roztoku

Jedná se o trombocyty vyrobené z buffy-coatu z jednotlivého odběru plné krve, smícháním několika takto vyrobených dílčích dávek a přidáním náhradního roztoku.

1 terapeutická dávka (1 T.D.) = 4–6 jednotek vyrobených z plné krve od 4–6 dárců ve směsi v jednom vaku, obsahující min. 2×10^{11} trombocytů.

Trombocyty z aferézy deleukotizované v náhradním roztoku

Jedná se o trombocytový koncentrát přímo odebraný dárci aferetických odběrem s přidáním náhradního roztoku.

1 terapeutická dávka (1 T.D.) = 1 odebraná jednotka od jednoho dárce, obsahující min. 2×10^{11} trombocytů.

Trombocyty chlazené

Jedná se o trombocyty z aferézy nebo buffy-coatu, které jsou skladovány při teplotě 2–6 °C, což umožňuje prodloužit dobu použitelnosti. Prokoagulační funkce jsou zachovány, ale mírně sníženy. Jsou indikovány v léčbě krvácení, masivního krvácení, výjimečně profylakticky před operačním nebo jiným invazivním výkonem s rizikem krvácení a u pacientů s trombocytopenií ve vysokém riziku závažného krvácení. Nejsou vhodné pro léčbu pacientů s trombocytopenií bez závažného krvácení.

Trombocyty kryokonzervované

Jedná se o trombocyty z aferézy nebo buffy-coatu, které jsou hluboce zmražené po přidání kryoprotektivní látky DMSO (dimetylsulfoxid) při –80 °C a po rozmražení jsou resuspendované v plazmě nebo v náhradním roztoku. Jsou indikovány zejména při život ohrožujícím krvácení a při polytraumatu.

Trombocyty patogen inaktivované

Trombocyty, které jsou ošetřeny schválenou metodou inaktivace patogenů z důvodu zvýšení bezpečnosti z hlediska přenosu infekce.

Rámcové indikace trombocytových přípravků

Podání trombocytových TP je indikováno preventivně u pacientů s těžkou trombocytopenií nebo terapeuticky k zástavě krvácení. (Po podání 1 T.D. trombocytů se u nekrváčejícího pacienta zvýší koncentrace trombocytů o cca $20\text{--}60 \times 10^9/\text{l}$. Laboratorní vzestup trombocytů závisí na

a) objemu krve pacienta (TBV),

b) typu přípravku,

c) počtu trombocytů v přípravku (informaci o počtu trombocytů poskytne zařízení transfúzní služby, které TP vyrobilo),

d) klinickém stavu pacienta a dalších okolnostech, jako např. hypersplenismus, febrilie, imunizace apod.

U krvácejícího pacienta je rozhodujícím parametrem účinnosti zástava krvácení, nikoli vzestup počtu trombocytů.

1. Operace a jiné invazivní výkony

- zavádění centrálního venózního katétru $< 20 \times 10^9/\text{l}$
- větší operace (hl. při mikrovaskulárním krvácení – krvácení z malých cév v operačním poli, po operaci krvácení + ekchymózy mimo operační ránu) $< 50 \times 10^9/\text{l}$
- perkutánní jaterní biopsie, lumbální punkce, bronchoskopie či gastroentero- a kolonoskopie s biopsií $< 50 \times 10^9/\text{l}$
- epidurální anestezie $< 80 \times 10^9/\text{l}$
- neurochirurgické a oční operace $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Není nutné rutinní podávání u sternální punkce, trepanobiopsie, periferně zaváděných centrálních venózních katétrech, operace katarakty.

2. Těhotenství

U těhotných s HELLP syndromem či eklampií bezprostředně po císařském řezu při trombocytech $< 50 \times 10^9/\text{l}$, případně bezprostředně před spontánním porodem při trombocytech pod $30 \times 10^9/\text{l}$.

3. Masivní transfuze, život ohrožující krvácení $< 50 \times 10^9/\text{l}$

4. Polytrauma, poranění mozku, spontánní mozkové krvácení $< 100 \times 10^9/\text{l}$

5. Antiagregační léčba: u klinicky významného krvácení

6. Snížená tvorba trombocytů – preventivní podání (aplastická anémie, hematologické malignity, tumorózní infiltrace kostní dřeně, chemoterapie, radioterapie)

- $< 10 \times 10^9/\text{l}$

- $10\text{--}20 \times 10^9/\text{l}$ v přítomnosti rizikových faktorů (např. horečka, infekce, koagulopatie apod.)

7. Krvácející pacient s DIC

8. Neonatologie

Trombocytopenie novorozence je relativně častá hematologická abnormalita (těžká trombocytopenie $< 50 \times 10^9/\text{l}$) se vyskytuje asi u 5 % pacientů na JIP). Ačkoliv je většina trombocytových přípravků podávána novorozencům bez krvácivých projevů profylakticky na základě absolutního počtu destiček, všeobecně akceptovaný konsensus k aplikaci trombocytů neexistuje a v klinické praxi existují významné rozdíly. Na základě dostupných studií se jeví racionální akceptovat jako prahovou hodnotou pro aplikaci trombocytového TP u novorozence bez krvácivých projevů počet trombocytů $< 25 \times 10^9/\text{l}$; aplikace trombocytů při vyšších hladinách pravděpodobně není spojena s žádným benefitem, a naopak byla spojena s vyšším rizikem krvácení a smrti (PlaNeT-2 trial). Doporučený objem trombocytového TP je $10\text{--}15(20) \text{ ml/kg}$ aplikovaný v průběhu 2 h.

- V případě **trombocytopenie bez přítomnosti krvácivých projevů** je podání trombocytového TP indikováno **při hodnotě trombocytů $< 25 \times 10^9/\text{l}$, v případě indikace urgentní operace** nejsou v současnosti dostupná žádná data podporující aplikaci trombocytů při hodnotě $> 100 \times 10^9/\text{l}$. Dle závažnosti výkonu, lokalizace operace a stavu pacienta se proto přikláníme k aplikaci trombocytů **při hodnotě $< 50\text{--}75 \times 10^9/\text{l}$.**

V případě **trombocytopenie a patrných krvácivých projevů** je indikováno podání **trombocytového TP při hodnotě $< 50 \times 10^9/\text{l}$.**

- V případě trombocytopenie a recentního ($\leq 48 \text{ h}$) závažného krvácení – typicky krvácení do CNS, plic apod., je podání trombocytového TP indikováno při hodnotě trombocytů $< 50 \times 10^9/\text{l}$.
- V případě těžké trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/\text{l}$), přítomnosti krváci-

vých projevů a prokázané nebo vysoce suspektní **fetální – neonatální aloimunní trombocytopenie** je indikována aplikace trombocytového TP od dárce negativního v kauzálním antigenu (nejčastěji HPA-1a nebo HPA-5b) – např. promyté mateřské trombocyty z aferézy v resuspenzním roztoku.

9. Pediatrie – děti mimo novorozenců

• Trombocyty $< 10 \times 10^9/l$ – bez ohledu na krvácivé projevy (neplatí pro ITP, TTP/HUS, HIT) Výjimkou bez nutnosti substituce při hodnotách trombocytů $< 10 \times 10^9/l$ mohou být některé případy hypoproliferativní trombocytopenie, např. protrahovaná trombocytopenie po chemoterapii/BM Tx, nebo při aplastické anémii.

• Trombocyty $< 20 \times 10^9/l$ – seps, DIC bez krvácivých projevů, antikoagulační léčba, zavedení netunelizovaného ČŽK a intervenční výkony s nízkým rizikem krvácení.

Pozn.: u DIC se aktuálně diskutuje hranice substituce u trombocytů pod $< 10 \times 10^9/l$ u nekrvácícího dítěte a $< 50 \times 10^9/l$ u krvácícího dítěte se SIC/DIC

• Trombocyty $< 40 \times 10^9/l$ – před lumbální punkcí

• Trombocyty $< 50 \times 10^9/l$ – středně závažné krvácení (např. GIT) včetně krvácení při DIC

• chirurgické výkony středně velké nebo větší, kromě kritických oblastí, intervenční výkony s vysokým rizikem krvácení, zavedení tunelizovaného ČŽK

• Trombocyty $< 75-100 \times 10^9/l$ – závažné krvácení, chirurgie v kritických oblastech (CNS, oko)

• ITP, TTP, HUS, HIT, syndrom Kasabach-Merrittové – transfuze trombocytů pouze v situaci život ohrožujícího krvácení.

Pozn.: Výjimkou bez nutnosti substituce $< 10 \times 10^9/l$ mohou být některé případy hypoproliferativní trombo-

cytopenie, např. protrahovaná trombocytopenie po chemoterapii/BM Tx, nebo při aplastické anémii...

Trombocyty kryokonzervované

1. ŽOK

2. Vzácné, HLA/HPA kompatibilní trombocyty

Ozáření trombocytů

Ozáření trombocytů dávkou 25–50 Gy vede k inaktivaci T-lymfocytů obsažených v přípravcích a tím k prevenci TA-GVHD (reakce štěpu proti hostiteli) u vybraných příjemců trombocytů – např. u pacientů před a po transplantaci krvetvorných buněk, u novorozenců a nedonošených dětí a u příjemců transfuzního přípravku od geneticky příbuzného dárce (podrobněji viz Doporučení STL č. 19, „Postup pro podání ozářených transfuzních přípravků“ dostupné na www.transfuznispolecnost.cz, lišta Doporučené postupy“)

Trombocytové přípravky nejsou (obvykle) indikovány u:

- konzumpce trombocytů u TTP
- imunitní trombocytopenie (ITP, HIT, PTP)

Přehled možných nežádoucích účinků po podání trombocytových transfuzních přípravků (seřazeno abecedně):

- akutní poškození plic vyvolané transfuzí (TRALI)
- aloimunizace proti trombocytovým a HLA (velmi vzácně) antigenům a následná refrakterita
- biochemické odchylky při masivní transfuzi (např. hyperkalemie)
- citrnanová toxicita u novorozenců a pacientů s poškozenou funkcí jater
- hemolytické potransfuzní reakce
- nehemolytické potransfuzní reakce (febrilní, alergické, anafylaktické)
- oběhové přetížení
- potransfuzní purpura
- seps způsobená náhodnou bakteriální kontaminací
- TA– GVHD
- transfuzí přenesená infekce

(podrobněji viz Doporučení STL č. 14 „Doporučený postup při řešení a vyšetřování potransfuzních reakcí“ dostupné na www.transfuznispolecnost.cz, lišta Doporučené postupy).

D/ Granulocytové transfuzní přípravky a indikační kritéria pro jejich podání

Jedná se o přípravky, kde základní léčebnou složkou jsou neutrofilní leukocyty jsou primárně určeny k podpůrné léčbě při zvládnutí febrilních neutropenií a septických stavů u imuno-kompromitovaných pacientů. Jsou určeny k okamžitému použití. Přípravky obsahuje $1-5 \times 10^{10}$ granulocytů / T.D. Přípravky granulocytů mají významnou příměs erytrocytů a trombocytů, podávají se ABO, RhD kompatibilní, v případě potřeby HLA kompatibilní, vždy ozářené a po premedikaci kortikoidy.

Granulocyty z aferézy

Jedná se o koncentrát granulocytů, získaný od jednoho dárce granulocyt aferézou. Odběr granulocytů je proveden po jejich dostatečném vyplavení do krve dárce po předchozí stimulaci kortikosteroidy a/nebo růstovými faktory. Pro přípravu granulocytů z aferézy je zapotřebí použití sedimentující látky jako např. hydroxyetylškrob (HES), které může být regulováno.

Granulocyty z plné krve

Jedná se o koncentrát granulocytů připravený z buffy-coatu od jednoho dárce nebo směsný od 4–10 dárců.

Rámcové indikace granulocytových přípravků

Těžké neutropenie ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) s výhledem obnovení krvetvorby u pacientů s infekcí nezládatelnou běžnou antibiotickou / antimykotickou léčbou.

Podávají se denně, až do zvládnutí infekce nebo obnovy granulopoézy v pomalých 1–4hodinových transfuzích po předchozím ozáření a premedikaci antipyretiky a kortikosteroidy.

E/ Přípravky z krevní plazmy

Plazma čerstvě zmražená

Plazma, která se připraví po oddělení krvinek, šokově zmrazí a uchovává při teplotě -25°C a nižší s dobou použitelnosti až tři roky. Plazma se připravuje z odběrů plné krve nebo získává aferetickým odběrem. Plazma ke klinickému použití musí projít karanténou, po které je znám další negativní výsledek vyšetření infekčních markerů u daného dárce plazmy. Pro snížení rizika TRALI se doporučuje podávat plazmu odebíranou pouze od mužů bez anamnézy transfuze nebo s negativním testem na anti-HLA protilátky.

Plazma rekonvalescentní

Plazma, která obsahuje specifické protilátky proti vybranému infekčnímu onemocnění a je připravena od dárců, kteří toto infekční onemocnění prodělali za stanovených podmínek, které se vždy váží ke konkrétní infekci. Plazma rekonvalescentní splňuje obecná kritéria plazmy čerstvě zmražené a je určena pro léčbu daného infekčního onemocnění.

Plazma patogen inaktivovaná

Plazma, která je ošetřena schválenou metodou inaktivace patogenů inaktivace z důvodu zvýšení bezpečnosti z hlediska přenosu infekce. Plazma patogen inaktivovaná nemusí projít karanténou.

Plazma SD (solvent detergent)

Průmyslově vyráběné krevní deriváty ze směsné plazmy, ošetřené patogenní inaktivací. Příkladem je Octaplas LG.

Octaplas LG je lidská plazma směsná virově inaktivovaná, ve zmražené formě. Obsahuje proteiny lidské plazmy, které jsou důležité pro zachování běžných koagulačních charakteristik a používá se stejným způsobem jako běžná čerstvě zmražená plazma. Aplikuje se kompatibilní v krevní skupinovém systému AB0. Balení: INF SOL 1 × 200 ml.

Plazma sušená

Plazma upravená sušením metodou lyofilizace nebo sprejového sušení. Jedná

se o komerčně vyráběné plazmové přípravky (např. OctaplasLG[®] powder) nebo individuálně vyráběné TP.

Rámcové indikace plazmatických přípravků

1. substituce při masivních krevních ztrátách nad 50 % krevního objemu, jako doplněk k erytrocytovým transfuzním přípravkům (snaha o dodržení substituce v poměru 1 : 1–2)
2. aktivní krvácení v důsledku kombinovaného defektu koagulačních faktorů s prodloužením APTT-R / PT-R > 1,5 (např. akutní DIC), či prodloužení doby iniciace u viskoelastických metod (cut-off dle typu metody)
3. před operačním zákrokem u nemocného s prodloužením APTT-R / PT-R > 1,5 v důsledku kombinovaného defektu koagulačních faktorů, optimálně podle výsledků viskoelastických metod či dle TGA
4. zvládnutí kumarinového efektu jako metoda 2. volby, pokud není k dispozici koncentrát protrombinového komplexu (PCC)
5. léčba trombotické trombocytopennické purpury, indikuje hematolog
6. trombotické mikroangiopatie (atypický HUS, TTP)
7. léčba vybraného infekčního onemocnění rekonvalescentní plazmou obsahující specifické protilátky

8. Neonatologie

V neonatologii jsou plazmatické přípravky dle literárních údajů používány až u 10 % novorozenců na JIP, zejména pro zvýšené riziko krvácení. Pro takový postup ale není prakticky žádná relevantní literární opora a zmražená plazma je v řadě případů aplikována profylakticky asymptomatickým novorozencům na základě abnormálních výsledků laboratorních testů. Kromě skutečně patologického stavu může být toto „prodloužení koagulačních časů“ způsobeno fyziologickým vývojem hemostázy (hladiny koagulačních proteinů se u nedonošených dětí mění v závislosti na stupni těhotenství, což má za následek široké rozmezí

standardních koagulačních screeningových testů). Dalším možným důvodem pro patologický výsledek koagulačních testů může být nepřesnost laboratorní metody při zpracování relativně malého objemu vzorku krve nebo preanalytická chyba (heparin). Podrobná rodinná anamnéza krvácení, farmakologická anamnéza a údaje o případném krvácení při invazivních zákrocích jsou při posuzování rizika klinicky významného krvácení důležitější než výsledky testů srážlivosti *in vitro*. Preferovaným přípravkem je plazma SD (Octaplas LG). **Použití by mělo být omezeno především na novorozence s aktivním krvácením a přidruženou koagulopatií.** Obvyklá dávka je 10–15 (20) ml/kg hmotnosti podaná v 60–180 min infuzí, maximální rychlost podání je 60 ml/kg/hodinu.

Plazmatické přípravky by **neměly být rutinně využívány**

- a) jako náhrada cirkulujícího objemu u předčasně narozených dětí grade (stupeň evidence A, síla doporučení 1)
- b) pro léčbu polycytemie – tzv. parciální výměnná transfuze (stupeň evidence A, síla doporučení 1)
- c) jako profylaktická substituce u pacientů bez známek krvácení s poměrem protrombinového času < 2,0

Plazmatické přípravky **mohou být indikovány** v rámci léčby u těchto stavů

- a) DIC
- b) pozdní forma hemoragické nemoci novorozence – do doby zkrácení latence nástupu efektu vitamínu K a zmírnění rizika rozsáhlého intrakraniálního krvácení (stupeň evidence C, síla doporučení 1)
- c) koagulopatie při jaterním selhání (v kombinaci s koncentrátem koagulačních faktorů protrombinového komplexu)
- d) novorozenec s rizikovou anamnézou a patologickými výsledky koagulačních testů podstupující neodkladnou operaci
- e) masivně krvácející novorozenec, bez doposud známé příčiny
- f) mimotělní oběh, ECMO

9. Pediatrie – děti mimo novorozence:

- u dětí se doporučuje podávání přednostně plazmy SD, čerstvě zmrazenou plazmu podat pouze při nedostupnosti plazmy SD
- u DIC s prodloužením koagulačních časů APTT-R / PT-R > 1,5 nebo při fibrinogenu < 1,0 g/l a nedostupnosti koncentráty fibrinogenu a závažném krvácení nebo před invazivním výkonem (např. u dětí s SIC/DIC které mají signifikantní koagulopatii (PT/aPTT > 1,5 ratio; Fbg < 1 g/l) spojenou s klinicky zřejmým krvácením nebo je u nich plánován intervenční/invazivní výkon)
- léčba první linie u podezření na purpuru fulminans na podkladě deficitu proteinu C nebo S
- k rychlému zvládnutí efektu kumarinové léčby pouze v situaci, že léčba první volby (koncentrát protrombinového komplexu – PCC) není k dispozici
- TTP, ev. atypický HUS nebo jiné trombotické mikroangiopatie – dle hematologa
- vrozené nebo získané deficity koagulačních faktorů, u kterých není dostupný specifický koncentrát faktoru
- při masivní transfuzi v poměru 1 : 1–2 k erytrocytovému TP
- dávkování: 15–20 ml/kg

Přehled možných nežádoucích účinků po podání plazmatických transfuzních přípravků (seřazeno abecedně):

- akutní poškození plic vyvolané transfúzí (TRALI)
- citrónanová toxicita u novorozenců (zejména při rychlosti > 1 ml/kg/min) a u pacientů s poškozenou funkcí jater
- nehemolytické potransfuzní reakce (febrilní, alergické, anafylaktické)
- oběhové přetížení (TACO)
- sepse způsobená náhodnou bakteriální kontaminací
- TA– GVHD
- transfúzí přenesená infekce (podrobněji viz Doporučení STL č. 14 „Doporučený postup při řešení a vyšetřování potransfuzních reakcí“ dostupné na www.transfuznispolecnost.cz, lišta Doporučené postupy).

PŘÍLOHA 2. VÝBĚR VHODNÉHO TP PODLE SKUPINOVÉ KOMPATIBILITY

(podrobněji viz Doporučení STL č. 16 „Transfúze – ABO systém a antigen D“ dostupné na www.transfuznispolecnost.cz, lišta Doporučené postupy).

A/Transfuzní přípravky obsahující erytrocyty

- Vitální indikace (není-li známa krevní skupina příjemce): pokud není čas na stanovení ABO RhD nebo je-li jeho výsledek nehodnotitelný, vybírá se 0 RhD negativní erytrocytový TP; RhD pozitivní erytrocytové TP lze podat mužům a ženám v postmenopauzálním věku, výjimečně v případě nedostatku RhD negativních erytrocytových TP i mladším ženám
- Ostatní případy: přípravky ABO RhD shodné nebo kompatibilní tj.:
 - příjemce 0: 0
 - příjemce A: A, 0
 - příjemce B: B, 0
 - příjemce AB: AB, A, B, 0
 - příjemce RhD pozitivní: RhD pozitivní, RhD negativní
 - příjemce RhD negativní: RhD negativní erytrocytové TP, *při jejich nedostatku lze v případě nebezpečí z prodlení podat mužům a ženám v postmenopauzálním věku RhD pozitivní erytrocytové TP (není-li u příjemce přítomna protilátka anti-D), zcela výjimečně v případě extrémního nedostatku RhD negativních erytrocytových TP lze podat RhD pozitivní erytrocytové TP i mladším ženám (je však nutné zvážit riziko RhD imunizace a riziko hemolytického onemocnění plodu/novorozence v případném následujícím těhotenství, eventuálně podat Ig anti-D)*

B/Trombocytové transfuzní přípravky

Při podání trombocytů není nezbytné shodu ABO dodržet, přípravek se volí podle klinické situace a naléhavosti požadavku a důvodu k podání.

ABO

Chronicky transfundovaní: přednostně stejné krevní skupiny, jsou-li dostupné, případně trombocyty v náhradním roztoku (dosahují nízkých titrů anti-A a/nebo anti-B).

Ostatní příjemci: trombocyty v náhradním roztoku, případně trombocyty jakékoliv krevní skupiny dle dostupnosti

Antigen D

Dívky a ženy ve fertilním věku RhD

negativní: 1. RhD negativní; 2. výjimečně RhD pozitivní (v tomto případě lze riziko imunizace snížit podáním imunoglobulinu anti-D do 72 hodin, 125 µg pokryje na dobu 3 týdnů min. 10 terapeutických dávek RhD pozitivních trombocytů).

Příjemci s anti-D: přednostně RhD negativní

Chronicky transfundovaní RhD

negativní příjemci: 1. RhD negativní, 2. RhD pozitivní (v případě nedostupnosti RhD negativních trombocytů nebo v případě zabránění plýtvání RhD pozitivními trombocytovými transfuzními přípravky)

Urgentní krvácení: účinnost ABO/RhD jinoskupinových trombocytů je srovnatelná (trombocyty se spotřebovávají při tvorbě primární zátky při snaze organismu zastavit krvácení, nestačí se projevit případný vliv anti-A či anti-B příjemce); v těchto případech se nehledí na RhD kompatibilitu

Ostatní příjemci: trombocyty v náhradním roztoku, případně trombocyty jakékoliv krevní skupiny dle dostupnosti

C/ Přípravky z krevní plazmy

Plazma se podává vždy ABO kompatibilní:

- příjemce 0: 0, A, B, AB
- příjemce A: A, AB
- příjemce B: B, AB
- příjemce AB: AB

PŘÍLOHA 3. VYMEZENÍ ODPOVĚDNOSTI ZA HEMOTERAPII A PODÁNÍ TRANSFUZNÍCH PŘÍPRAVKŮ

Za hemoterapii ve zdravotnickém zařízení odpovídá ředitel nebo jím pově-

řený náměstek. K tomu účelu si zřizuje odborný poradní orgán (transfuzní komisi / komisi účelné hemoterapie), který kromě stanovení postupů sleduje a vyhodnocuje hemovigilanci a nežádoucí účinky po podání TP.

Za léčbu TP a hemovigilanci na oddělení, kde se léčba TP provádí, odpovídá primář, který pověřil jednoho z lékařů oddělení funkcí transfuzního lékaře oddělení. Úlohou transfuzního lékaře je dbát na úroveň hemoterapie na oddělení v souladu s nejnovějšími medicínskými poznatky, sledovat a vyhodnocovat léčbu TP, vést evidenci potransfuzních reakcí na oddělení a pravidelně prosklovat zdravotnický personál oddělení v zásadách účelné hemoterapie a manipulace s transfuzními přípravky a PBM, a to minimálně 1x ročně.

Za každé podání TP u pacienta zodpovídá lékař.

Kompetence nelékařských zdravotnických pracovníků (Vyhl. č. 55/2011 Sb., Vyhláška o činnostech zdravotnických pracovníků):

- a) Sestra pod odborným dohledem lékaře spolupracuje při zahájení aplikace TP a dále bez odborného dohledu na základě indikace lékaře ošetřuje pacienta v průběhu aplikace a ukončuje ji.
- b) Sestra se specializovanou způsobilostí pro intenzivní péči, pod odborným dohledem lékaře aplikuje TP a krevní deriváty.

POUŽITÉ ZKRATKY

ANC – absolutní počet neutrofilů
 APTT-R – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (poměr BM Tx transplantace kostní dřeně)
 CMV – cytomegalovirus
 CNS – centrální nervový systém
 CŽK – centrální žilní katétr
 DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace, též diseminovaná intravaskulární koagulopatie
 DMSO – dimethylsulfoxid
 ECMO – extrakorporální membránová oxygenace
 EPO – erytropoetin
 FBG – fibrinogen
 GIT – gastrointestinální trakt
 Hb – hemoglobin
 HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie
 HUS – hemolyticko-uremický syndrom

HLA – *human leukocyte antigens*
 Ig – imunoglobulin
 ITP – imunitní trombocytopenie
 NAT – *Nucleic Acid Test*
 PBM – *patient blood management*
 PCC – koncentrát protrombinového komplexu
 POCT – *point of care testing*
 PTP – potransfuzní trombocytopenická purpura
 PT-R – protrombinový čas (poměr)
 SIC – systémová intravaskulární koagulace
 STL – Společnost pro transfuzní lékařství
 TACO – (z anglického *transfusion-associated circulatory overload*), oběhové přetížení spojené s transfuzí
 TA-GVHD – (z anglického *transfusion associated graft versus host disease*), transfuzí vyvolaná reakce štěpu proti hostiteli
 T.D. – terapeutická dávka; množství přípravku určené k použití u dospělého pacienta tak, aby se dosáhlo očekávaného terapeutického efektu (používá se zejména u trombocytů a granulocytů)
 TP – transfuzní přípravek/přípravky
 TRALI – (z anglického *transfusion related acute lung injury*), akutní poškození plic způsobené transfuzí
 TTP – trombocytická trombocytopenická purpura
 T.U. – transfuzní jednotka, množství přípravku pocházející z jednoho standardního odběru plné krve (používá se zejména u erytrocytů a plazmy)
 TXA – kyselina tranexamová
 ZZ – zdravotnické zařízení
 ZTS – zařízení transfuzní služby
 ŽOK – život ohrožující krvácení

Literatura

1. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019;321(10):983–997.
2. <https://www.bloodcomponents.org.uk>.
3. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. 2011;152:35–51.
4. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz BT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation, An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):896–904.
5. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol*. 2020;104:15–25.
6. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2639–2651. doi: 10.1056/NEJMoa2020248.
7. Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely

low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(6):560–570. doi: 10.1001/jama.2020.10690. Erratum in: *JAMA*. 2022;328(2):217.

8. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7–16. doi: 10.1159/000486584.
9. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang*. 2021;116(4):366–378. doi: 10.1111/vox.13036.
10. Ohls R. Red blood cells transfusions in the newborn. Dostupné na <https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-rbc-transfusions-in-the-neonate>
11. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol*. 2016;175(5):784–828. doi: 10.1111/bjh.14233.
12. New HV, Grant-Casey J, Lowe D, et al. Red blood cell transfusion practice in children: current status and areas for improvement? A study of the use of red blood cell transfusions in children and infants. *Transfusion*. 2014;54(1):119–127. doi: 10.1111/trf.12313.
13. O'Brien SH, Badawy SM, Rotz SJ, et al. The ASH-ASPHO choosing wisely campaign: 5 hematologic tests and treatments to question. *Blood Adv*. 2022;6(2):679–685. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003635.
14. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, et al. BCSH Committee. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol*. 2020;191(5):704–724. doi: 10.1111/bjh.17015.
15. King KE, Ness PM. How do we prevent transfusion-associated graft-versus-host disease in children? *Transfusion*. 2011;51(5):916–920. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03011.x.
16. Nellis ME, Goel R, Karam O. Transfusion management in pediatric oncology patients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(5):903–913. doi: 10.1016/j.hoc.2019.05.011.
17. Granulocyte Working Group. Clinical guidelines for the use of granulocyte transfusion, Blood and Transplant, Revised by S. Morton & S. Stanworth, 2021.
18. Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, et al. Guidelines for safety management of granulocytes transfusion in Japan. *Int J Hematol*. 2010;91:201–208.
19. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol*. 2016;175(5):784–828. doi: 10.1111/bjh.14233.
20. Wlodarski MW, Vlachos A, Farrar JE, et al. Diagnosis, treatment, and surveillance of Diamond-Blackfan anaemia syndrome: international consensus statement. *Lancet Haematol*. 2024;11(5):e368–e382.

21. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med.* 2019;380(3):242–251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320.
22. Fustolo-Gunnink SF, Fijnvandraat K, van Klaveren D, et al. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. *Blood.* 2019;134(26):2354–2360. doi: 10.1182/blood.2019000899. Erratum in: *Blood.* 2020;135(24):2199. doi: 10.1182/blood.2020006498.
23. Hasan R, Saifee NH. Benefits of lower neonatal platelet transfusion thresholds. *Transfusion.* 2021;61(6):1672–1675. doi: 10.1111/trf.16386.
24. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016;175(5):784–828. doi: 10.1111/bjh.14233.
25. Houben NAM, Lopriore E, Fijnvandraat K, et al. Platelet transfusion in neonatal intensive care units of 22 European countries: a prospective observational study. *Lancet Regional Health – Europe.* 2024;47:101086. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.101086.
26. Zerra PE, Josephson C. Transfusion in the neonatal patient: review of evidence based guidelines. *Clin Lab Med.* 2021;41(1): 15–34.
27. Christensen RD, Bahr TM, Davenport P, et al. Implementing evidence-based restrictive neonatal intensive care unit platelet transfusion guidelines. *J Perinatol.* 2024;44:1394–1401.
28. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fischer DE, Lux SE eds. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier Health Sciences, 2014.

Do redakce doručeno dne: 7. 11. 2025.

Přijato dne: 11. 11. 2025.

MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.

Ústav laboratorní medicíny,

hematologie a transfuziologie FBMI ČVUT

Oddělení hematologie a krevní

transfúze

ÚVN – VFN Praha

U Vojenské nemocnice 1200

169 02 Praha 6

e-mail: milos.bohonek@uvn.cz

Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP č. STL_20

Vyšetřování chladových protilátek proti erytrocytům u pacientů před kardiokirurgickou operací v mimotělním oběhu

Recommendation of the Society for Transfusion Medicine No. 20
Cold red blood cell antibodies testing before cardiothoracic surgery on cardiopulmonary bypass

Pracovní skupina STL: Králová M.¹, Masopust J.², Písačka M.³, Řeháček V.⁴, Turek P.⁵

¹ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

² Transfuzní oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

³ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁴ Transfuzní oddělení, FN Hradec Králové

⁵ Transfuzní oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

SOUHRN: Chladové protilátky proti erytrocytům jsou obvykle klinicky nevýznamné. Nepříznivý klinický dopad však mohou mít u pacientů podstupujících kardiokirurgickou operaci s použitím mimotělního oběhu s ochlazováním pacientovy krve. Představujeme konsenzuální doporučení pro screening a titrování chladových antierytrocytových protilátek u těchto pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA: chladové antierytrocytové protilátky – kardiokirurgie – mimotělní oběh

SUMMARY: Cold red blood cell antibodies are usually clinically insignificant. However, they may have an adverse clinical impact in patients undergoing cardiac surgery with the use of cardiopulmonary bypass with cooling of the patient's blood. We present consensus recommendation for the screening and titration of cold red blood cell antibodies in these patients.

KEY WORDS: cold RBC antibodies – cardiac surgery – cardiopulmonary bypass

ÚVOD

Většina chladových alopřilátek proti erytrocytům je klinicky nevýznamná, obvykle nejsou při screeningovém vyšetření protilátek při 37 °C zachyceny, kromě protilátek se širší teplotní amplitudou. Význam chladových autoprotilátek proti erytrocytům (nejčastěji anti-I, -HI, -i, -Pr, -P) opět kolísá od klinicky nevýznamných až po protilátky způsobující závažnou hemolýzu a/nebo mikrovaskulární uzávěry po vystavení chladu.

U některých léčebných postupů mohou mít i jinak klinicky méně závažné chladové protilátky nepříznivý klinický dopad. Mezi ně patří kardiokirurgická léčba pacientů za využití mimotělního oběhu s ochlazováním pacientovy krve (řízená hypotermie), což může vést k aktivaci chladových protilátek a následně k aglutinaci či hemolýze erytrocytů.

Kardiokirurgické pacienty určené pro **mimotělní oběh** lze rozdělit do 3 skupin:

1. pacienti s předem známou přítomností chladových protilátek (nově zjištěnou, v anamnéze), především autoimunitní hemolytická anémie s chladovými protilátkami (CAD);
2. pacienti, u kterých se při předtransfuzním vyšetření objeví:
 - a) neočekávaná pozitivita aglutininů anti-A a/nebo anti-B,
 - b) podezření na přítomnost chladových protilátek při vyšetření krevního obrazu,

- c) diskrepance mezi vyšetřením ABO krevní skupiny v laboratoři a u lůžka;
3. pacienti bez výše uvedených nálezů.

V literatuře jsou popsány různé postupy vhodných předtransfuzních vyšetření, většinou zaměřené na CAD. Patří sem vyšetření plazmy/séra pacienta v chladových podmínkách (screening protilátek při 4 °C, případně 20 °C s následnou identifikací protilátek), stanovení teplotní amplitudy při záchytu protilátek (klinicky významnější jsou protilátky reagující i při vyšších teplotách než pouze při 4 °C (i s ohledem na obvyklou teplotu při „peroperačním ochlazení“ pacienta), stanovení výše titru protilátek (limitní titr závisí na zvolené metodě a postupu), přímý antiglobulinový test za použití anti-C3d (anti-IgM).

Pracovní skupina Společnosti pro transfuzní lékařství předkládá konsenzuální postup se zaměřením na případný záchyt chladových alo- i autoprotilátek u pacientů uvedených v odstavci 2 a 3 této kapitoly.

DEFINICE A ZKRATKY

CAD – autoimunitní hemolytická anémie s chladovými protilátkami

PAT – přímý antiglobulinový test

POSTUP

Vstupní vyšetření

Kromě standardního vyšetření z běžně odebraného vzorku pro předtransfuzní vyšetření provést:

1. vyšetření kompletní krevní skupiny **ABO** (aglutinogeny i aglutininy) i v případě již známé krevní skupiny ABO (pokud nebyla vyšetřena v nedávné době),
2. **screening protilátek** při cca 4 °C, v případě gelové sloupcové aglutinace použít neutrální gel vychlazený na cca 4 °C alespoň 30 min, inkubace 15–30 min při cca 4 °C (použít panel

3 diagnostických erytrocytů, lze doplnit autokontrolu; viz také doporučení STL_07 Základní imunohematologická laboratorní vyšetření červené řady kapitola 2.2),

3. **přímý antiglobulinový test (PAT)** s polyspecifickým AGH.

Screening protilátek pozitivní, PAT negativní

Suspektní přítomnost aloprotilátek.

1. provést identifikaci protilátek při cca 4 °C (možný záchyt specifických protilátek, např. anti-M, anti-N, anti-P1, anti-Le^a, aj.),
2. vybrat transfuzní přípravky bez korespondujícího antigenu (dle klinického významu),
3. stanovení titru zjištěné aloprotilátky není nutné, způsobilost prodělat kardiokirurgický výkon s hypotermií není ovlivněna výší titru.

PAT pozitivní, screening protilátek negativní nebo pozitivní

Suspektní přítomnost autoprotilátek.

1. provést PAT s monospecifickým AGH – minimálně anti-C3d a anti-IgG, je vhodné rozšířit o anti-C3c, anti-IgM,
2. v případě positivity s anti-C3d (-C3c, -IgM) vyžádat nový krevní vzorek transportovaný do laboratoře při cca 37 °C,
3. za tepla oddělit plazmu/sérum od erytrocytů.

Zkumavkový test v chladu

a titrování

1. vlastní erytrocyty pacienta 3× promýt a připravit 3–5% náplav ve fyziologickém roztoku
2. plazmu/sérum pacienta titrovat v řadě zkumavek (proti vlastním erytrocytům)
3. inkubovat cca 60 min při cca 4 °C
4. centrifugovat 1 min při cca 1 000–1 400 × g

5. po rozklepání sedimentu makroskopicky odečíst

Klinicky významný je titr ≥ 128.

Určení specifity chladových autoprotilátek

Pro tyto účely není nutné.

Stanovení teplotní amplitudy protilátky

Určení reaktivity chladové protilátky při teplotě ≥ 30 °C. Může být přínosné pro zvážení hloubky hypotermie, případně použití normotermického postupu kardiokirurgie.

Literatura

1. Jalink M, Yan MTS, Cohn CS, et al. Systematic review for serological testing for cold agglutinins: The BEST collaborative study. *Transfusion*. 2024;64:1331–1349.
2. Sapatnekar S, Figueroa PI. Cold antibodies in cardiovascular surgery. Is preoperative screening necessary? *Am J Clin Pathol*. 2016;145:789–795.
3. Masopust J, Písačka M. AIHA s chladovými protilátkami. In: *Praktická imunohematologie – erytrocyty* (2. přepracované vydání). Grada Publishing 2022.
4. Nancy L, Van Buren MD. Cold Agglutinin Disease. In: *Transfusion Medicine and Hemostasis* (3rd ed.) 2019.
5. Foroughi M, Majidi M, Hekmat M, Beheshti M. What the cardiac surgeons have to know about cold agglutination management. *Egypt J Cardiothor Anesth*. 2014;8:101–103.
6. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122(7):1114–1121.

Do redakce doručeno dne: 7. 11. 2025.

Přijato do tisku dne: 11. 11. 2025.

MUDr. Jiří Masopust
Transfuzní oddělení KZ, a.s.,
Masarykova nemocnice
v Ústí nad Labem, o.z.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
e-mail: jiri.masopust@kzcr.eu

18. Střešovický transfuzní den

Dne 12. listopadu 2025 se uskutečnil již 18. ročník konference Střešovický transfuzní den, tentokrát na vysoce aktuální téma: Krizové stavy a krizová krevní politika.

Na základě zkušeností z předcházejících ročníků, kdy se tradiční prostory Kongresového centra ÚVN Praha ukázaly pro konferenci z důvodu vysokého zájmu již malé, bylo pro letošní ročník zvoleno kapacitnější Kongresové centrum Masarykovy koleje ČVUT, které se i tak podařilo zcela zaplnit.

Program konference byl plný velmi zajímavých sdělení, vč. čtyř zahraničních. Odborný program zahájila vystoupením ředitelka Oboru krizového řízení MZ Ing. Markéta Galiová s přednáškou o definici a vyhlášení zdravotních krizových stavů, na kterou navázalo sdělení s popisem krizových „krevních“ stavů a nastavením krizové krevní politiky v ČR (MUDr. Miloš Bohoněk). Podplukovník Dr. Adrew Becket z Kanady, předseda pracovní skupiny COMEDS NATO Blood Panel, vysvětlil principy zásobo-

vání vojsk krví a její uvažovanou potřebu a důležitost spolupráce v zásobování krví v rámci aliančních sil v případě válečných operací. V úvodním bloku pak asi nejvíce zaujalo vystoupení ředitele Sekce vojenského zdravotnictví MO brig. gen. MUDr. Michala Barana jeho syrovým popisem složité situace v přípravě krizových stavů a zásobování krví vojsk v ČR, které se potýká se značnou byrokracií a také nelehkou mezirezortní spoluprací. Pro posluchače z ČR měli velmi zajímavá sdělení přednášející z Izraele (prof. Eilat Shinar), jenž je v krizovém stavu nepřetržitě od svého vzniku, a Norska (prof. Torun Apelseth), kde je nutné pokrýt dodávkami krve za každých okolností velmi vzdálené a obtížně dostupné oblasti. Důležitá byla přednáška Ciara Flanagan z Irska o potřebnosti a možnostech výroby sušené plazmy, která je strategickým prostředkem při léčbě masivního krvácení v přednemocniční péči. O východiskách a doporučeních pro zásobování krví v krizových situacích ze strany EU a WHO referovala sdělení

Dr. Heidi Doughty z Velké Británie a skupina spoluautorů MUDr. Vítá Řeháčka a MUDr. Petra Turka. RNDr. Pacasová měla inspirativní přednášku o přípravě na krizové stavy ve FN Brno, včetně nácviku evakuace krevní banky.

Závěrem lze konstatovat, že se jednalo o velmi vydařenou odbornou akci na téma, které je nutno dále intenzivně diskutovat.

Fakta o konferenci:

Pořadatel: OHKT ÚVN Praha + Booster Event s.r.o.

Odborný garant: MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.

Záštita: brig. gen. MUDr. Michal Baran, ředitel Sekce vojenského zdravotnictví MO, plk. gšt. MUDr. Václav Masopust, Ph.D., MBA, LL.M., DBA, ředitel ÚVN Praha
Registrováno 350 účastníků, z toho 45 on-line, vystavovalo 24 firem.

MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.

Ústav laboratorní medicíny, hematologie a transfuziologie FBMI ČVUT a ÚVN



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

Zkrácené 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 seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: Brukinsa 80 mg tvrdé tablety **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tableta obsahuje zanubrutinibum 80 mg. **Obsah tablety:** mikrokryсталická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. **Obal tablety:** želatina, 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 tablety 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tablety 80 mg). Léčba má pokračovat až do progresu 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 tablety** lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykaly tablety 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 antagonisté 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 cytopenií 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 druhy 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 leukemii (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, klaritromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir, erythromycin, ciprofloxacin, 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, závrať, 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, anémie, hypertenze, artralgie, infekce močových cest, zácpa, závrať, hematurie, bolest zad, snížený absolutní počet neutrofilů, trombocytů a hemoglobinu. 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 uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **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 seznámte 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.: medinfo.czech@swixxbiopharma.com Datum přípravy zkrácené informace o léčivém přípravku Brukinsa: 11/2025

Zanubrutinib čtyřikrát jinak v klinické praxi

Satelitní sympozium společnosti Swixx BioPharma pořádané v rámci programu 26. pražských hematologických dnů bylo věnováno B-buněčným proliferacím, tedy tématu poměrně obsáhlému – tím spíše, že se některé jednotky mohou do značné míry prolínat a překrývat.

DRUHÁ LINIE LÉČBY CLL A VÝZVY PŘI VOLBĚ TERAPIE

MUDr. Martin Špaček, Ph.D., z I. interní kliniky – kliniky hematologie 1. LF UK a VFN v Praze úvodem svého sdělení připomněl aktuálně platná Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL) (Špaček *et al.*, *Transfuze Hematol Dnes* 2025). Volba 2. linie léčby CLL závisí na předchozí použité terapii. „V zásadě máme dvě hlavní možnosti – časově limitovanou léčbu založenou na venetoklaxu, nebo kontinuální podávání inhibitorů Brutonovy kinázy. Kromě těch kovalentních již naše doporučení uvádějí i nekovalentní pirtobrutinib, který ale dosud nemá v ČR stanovenou úhradu,“ připomněl MUDr. Špaček.

Poté prezentoval kazuistiku muže, kterému byla v roce 2017 v jeho 65 letech diagnostikována CLL – s del(13q), nemutovaným IGHV a bez aberace TP53. Onemocnění bylo vstupně sice v nízkém klinickém stadiu Rai I, ale symptomatické, s pakelizující lymfadenopatií > 5 cm a postižením Waldeyerova okruhu.

Jednalo se o poměrně výrazně komorbidního pacienta s hodnotou kumulativního skóre onemocnění CIRS 10. První volbou byla proto méně intenzivní chemoimunoterapie šesti cykly bendamustinu s rituximabem, po níž bylo dosaženo kompletní remise potvrzené vyšetřením na CT.

Po 6 letech došlo u pacienta k relapsu – zprvu bez nutnosti léčby, o další rok později však již se symptomatickou lymfadenopatií, zejména opět v oblasti krku. Pacient, tou dobou již sedmdesátník, byl v dobrém výkonnostním stavu PS ECOG 1, ale hodnota jeho CIRS zatím vinou komorbidit narostla na 12. Měl mj. ischemickou chorobu srdeční s užíváním

antiagregancií, chronickou renální insuficiencí a opakované infekce.

Jak zdůraznil MUDr. Špaček, volba léčby je komplexní proces, který zohledňuje celkový stav pacienta, komorbiditu, věk, genetický nálezn, předchozí terapii a samozřejmě i preference samotného pacienta. „Ne že bychom vzhledem k opakovaným infekcím v anamnéze u našeho pacienta vyloženě vylučovali použití anti-CD20 protilátky, ale přece jen jsme ohledně ní v takových případech poněkud opatrnější,“ uvedl MUDr. Špaček. Bylo třeba vzít v úvahu i to, že pacient má sice kardiovaskulární onemocnění, nicméně kompenzované a bez nálezu na echokardiografii.

Volba druhé linie léčby tedy padla na zanubrutinib – selektivní kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (BTK). Rozhodnutí bylo podpořeno i tím, že pacient preferoval jednodušší podávání bez nutnosti dojíždění do Prahy a nevadila mu kontinuální léčba.

Oporou při rozhodování byly mj. výsledky studie ALPINE (Brown *et al.*, *NEJM* 2023). Zanubrutinib v nich v porovnání s ibrutinibem dosáhl u pacientů s relabující/refrakterní (R/R) CLL lepších výsledků, pokud jde o míru dosažení 2letého přežití bez progresu onemocnění (PFS): 73,4 vs. 65,9 %, poměr rizik (HR) 0,65. „S ohledem na pacientovo kardiovaskulární onemocnění pro nás byla ale důležitá především bezpečnost – a výskyt fibrilace síní byl ve studii ALPINE signifikantně nižší u zanubrutinibu oproti ibrutinibu, konkrétně 5,2 vs. 13,3 %,“ uvedl MUDr. Špaček.

Léčba zanubrutinibem byla u pacienta zahájena v nižší dávce (2 tablety po 80 mg denně), po 14 dnech bylo možné navýšení na plnou dávku 320 mg denně ve 4 tabletách. Pacient je dosud

bez jakýchkoli komplikací, lymfadenopatie krku zcela vymizela, pokračuje v léčbě zanubrutinibem a podle slov MUDr. Špačka se mu daří velmi dobře.

WALDESTRÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE SE VZÁCNOU NEUROLOGICKOU KOMPLIKACÍ

MUDr. Adriana Heindorfer, primářka oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec, představila případ pacientky (ročník 1967), která měla od května 2024 bolesti lumboskrální (LS) páteře, parestézii obličejové a krku vlevo, brnění horních i dolních končetin a bolesti levé dolní končetiny, což ji limitovalo v běžných aktivitách. Kromě toho uváděla úbytek hmotnosti o 8 kg za poslední rok s progresí únavy a slabosti. Opakované vyšetření na neurologii bylo uzavřeno jako vertebrogenní algický syndrom LS páteře.

Z důvodu neustupujících obtíží absolvovala další vyšetření v lednu 2025 – CT mozku byla bez patologie, magnetická rezonance krční páteře bez nálezu a LS páteře s nálezem isthmické olistézy L5 s minimálním posunem, bez stenózy. Lumbální punkce prokázala v likvoru paraprotein IgM kappa 13,9 mg/l a volné lehké řetězce kappa 0,52 mg/l, bez známek neuroinfekce. Krevní obraz byl bez patologie, v séru byl paraprotein IgM kappa 11,9 g/l.

U pacientky subjektivně došlo ke zhoršení neurologických příznaků, měla atypickou senzorkou neuropatii a kognitivní i psychiatrické změny. V květnu roku 2025 byla konečně vyšetřena na hematologii, protože neurolog zprvu nevěnoval pozornost naměřeným hodnotám koncentrace paraproteinu IgM.

Na hematologii byla laboratorně zjištěna mírná anémie 110 g/l, IgM kappa 13,4 g/l a beta-2 mikroglobulin byl zvýšen na 3,46 mg/l. Trepanobiopsie prokázala 30% infiltraci lymfoplazmocyty a přítomnost mutace MYD88.

„Protože již při prvním vyšetření na neurologii byl přítomen nález paraproteinu v likvoru a pacientka měla velké neurologické obtíže, rozhodli jsme se provést magnetickou rezonanci kraniospinální osy s gadolinem a lumbální punkci s odesláním likvoru na imunofenotypizaci,” uvedla MUDr. Heindorfer. Magnetická rezonance byla negativní, v likvoru byl nález 22 % monoklonálních B-lymfocytů, mutace MYD88 byla potvrzena, anti-MAG protilátky byly negativní. Pro úplnost byla provedena i elektromyografie, bez patologického nálezu.

Diagnóza byla uzavřena s tím, že se jedná o Bing-Neelův syndrom, vzácnou komplikaci Waldenströmovy makroglobulinémie (diagnóza stanovena v červenci 2025), kdy maligní lymfoplazmocyty proniknou do centrálního nervového systému. *„Při úvahách o volbě terapie jsme vyloučili režimy s rituximabem, tedy R-Bend i RCD, protože pacientka měla v minulosti opakované infekce močových cest. V srpnu roku 2025 pacientka po schválení žádosti zdravotní pojišťovnou začala s užíváním zanubrutinibu 320 mg denně – 2 tablety ráno, 2 tablety večer,” uvedla MUDr. Heindorfer.*

Současně byla zahájena intratekální aplikace metotrexátu jednou týdně, od 11. aplikace byla používána intratekální triple terapie metotrexátem, cytarabinem a hydrokortizonem. Před 13. aplikací v lednu letošního roku došlo k úplnému vyčištění likvoru s vymizením klonu lymfoplazmocytů a intratekální léčba byla ukončena. Sérový paraprotein IgM klesl z 16 na 3 g/l.

U pacientky nastalo významné klinické zlepšení – s výjimkou vertebrogenního algického syndromu LS páteře, který s hematologickým onemocněním nesouvisel. Zato ustoupily atypická senzorická neuropatie, brnění i bolest končetin a vymizely psychické obtíže. Kva-

lita života se výrazně zlepšila. Z hlediska Bing Neelova syndromu došlo ke kompletní remisi a u Waldeströmovy makroglobulinémie k parciální remisi. Pacientka toleruje léčbu zanubrutinibem velmi dobře, prodělala během ní pouze jednu nezávažnou uroinfekci.

REFRAKTERNÍ LYMFOM Z MARGINÁLNÍ ZÓNY – ROZHODNUTÍ, KTERÁ MĚNÍ PRŮBĚH

Současné léčebné možnosti u ne-Hodgkinových lymfomů (NHL) přirovnal v úvodu svého sdělení MUDr. Robert Pytlík, Ph.D., z Ústavu hematologie a krevní transfuze, Praha, ke švédskému stolu, ze kterého je možno vybírat si dle potřeby – ať už jde o chemoterapii, imunoterapii, cílenou léčbu, či radioterapii. Neplatí to však pro všechny lymfomy, a už vůbec ne pro lymfomy z marginální zóny (MZL), které jsou třetím nejčastějším lymfomem v ČR. Nejedná se o jednu, ale hned o několik diagnóz, které mají rozdílný klinický průběh. I proto je obtížné organizovat u nich randomizované klinické studie.

Aktuálně je tedy výběr terapeutických možností u MZL omezen na chemoterapii (chlorambucil, COP, CHOP, bendamustin), imunoterapii (anti-CD20 protilátka rituximab) a cílenou léčbu inhibitorem BTK zanubrutinibem (registrace ibrutinibu a umbralisibu byla stažena).

„Zanubrutinib je podle souhrnu informací o přípravku možno u MZL indikovat v léčbě dospělých pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Teoreticky bychom jej tedy mohli podávat již v druhé linii po monoterapii rituximabem. Bohužel, vzhledem k nutnosti žádat o souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny musíme zároveň doložit vyčerpání jiných léčebných možností. V praxi se tak na zanubrutinib dostane zpravidla až v léčbě třetí a vyšší linie,” konstatoval MUDr. Pytlík.

Výsledky léčby MZL zanubrutinibem byly demonstrovány na případě pacientky (ročník 1969) se splenektomií v dětství pro imunitní trombocytopenii.

V roce 2018 u ní byla zjištěna retroperitoneální lymfadenopatie (do 2,5 cm) a infiltrativně rostoucí masa v hilu pravé ledviny. Punkční biopsie pravé ledviny potvrdila diagnózu MZL, nález v kostní dřeni byl negativní.

„Pacientka měla významnou alergologickou anamnézu, což limitovalo nejenom možnosti léčby, ale také zobrazovacích metod, protože jsme se snažili vyhnout se vyšetřením s kontrastní látkou,” uvedl MUDr. Pytlík. Upozornil také na skutečnost, že v době rozhodování o léčbě ještě nebyl k dispozici prognostický index MZL-IPI (byl publikován až v roce 2024). Nicméně při zpětném pohledu by podle něj u pacientky byly přítomné dva rizikové faktory z pěti, konkrétně diseminovaná forma onemocnění a elevace hladin laktátdehydrogenázy, s pravděpodobností 5letého PFS 57 % a 5letého celkového přežití (OS) 84 %.

Jako první léčba bylo podáno 8 cyklů R-COP s dosažením parciální remise. Za méně než dva roky však došlo k progresi. Pacientka byla další tři roky sledována a poté u ní byla v listopadu roku 2024 z důvodu další progresy zahájena léčba zanubrutinibem. *„Z výsledků klinických studií víme, že u pacientů s MZL napříč všemi jeho jednotkami můžeme očekávat dosažení léčebné odpovědi, která je sice většinou jen částečná, ale přetrvává dlouhodobě. Dvouleté přežití bez selhání léčby i celkové přežití se pohybují kolem 75 % nebo nad touto hranicí. Také profil toxicity je příznivý. Většina závažnějších nežádoucích účinků zahrnuje asymptomatické neutropenie, skutečně neobyčejně vzácné jsou u zanubrutinibu kardiální nežádoucí účinky nebo krvácení,” zdůraznil MUDr. Pytlík.*

Léčba pacientky z prezentované kazuistiky zprvu neprobíhala úplně hladce. Podle očekávání se objevila vyrážka, což souvisí se samotným lékem, ale hlavně s pacientčinou již zmíněnou alergologickou anamnézou. Navíc se přidala výrazná únava a bolest kloubů. Pacientka zpočátku tolerovala pouze nižší dávku zanubrutinibu.

„Na ultrazvuku z května 2025 nedoznalo ložisko v ledvině významnějších změn, ale ani my, ani pacientka jsme se nedali odradit. Vyrážka postupně vymizela, únava a bolesti kloubů se časem zmírnily – to ostatně vidáme při léčbě inhibitory BTK často. I když u pacientky tyto příznaky nevymizely úplně, podařilo se nám dávku zanubrutinibu postupně zvýšit na dvakrát 160 mg denně. Již na následném ultrasonografickém vyšetření po dalších třech měsících nebyl lymfomový infiltrát v ledvině přítomen,“ konstatoval MUDr. Pytlík a závěrem zdůraznil: *„Zanubrutinib vede ve druhé a další linii léčby ke klinicky signifikantnímu procentu dosažených odpovědí, a to napříč spektrem klinických jednotek MZL. Titrace dávky může být sice určitou výzvou, ale nežádoucí účinky při léčbě inhibitory BTK mají tendenci spíše časem odeznívat, než se zhoršovat. Takže je nutné, abychom byli trpěliví a povzbuzovali jsme k trpělivosti i své pacienty.“*

NA POMEZÍ DVOU B-LYMFOPROLIFERACÍ

MUDr. Juraj Ďuraš z Kliniky hematologie LF OU a FN Ostrava uzavřel celé sympozium poměrně zapeklitou kauzistikou. Muž ve věku 60 let, bez významnější anamnézy, byl na hematologickou kliniku referován pro MZL diagnostikovaný z uzliny v oblasti třísla. Udával asi 2–4 měsíce narůstající nebolestivou lymfadenopatii v periférii a B-symptomy s výrazným hmotnostním úbytkem a nočním pocením. V posledních měsících se přidružila i námahová dušnost. Vyšetření u pacienta potvrdilo generalizovanou lymfadenopatii zahrnující všechny oblasti uzlin, s rozsáhlým infiltrátem v zadním mediastinu propagujícím přes retroperitoneum až do oblasti pánve. Přítomna byla i splenomegalie a poměrně výrazný fluidotorax vlevo.

Laboratorní nález odpovídal leukocytóze s lymfocytózou s vyplavováním patologických elementů do periferní krve. Přítomna byla i středně těžká anémie. V biochemii byl nalezen paraprotein IgM v koncentraci 44 g/l.

V histologii lymfatické uzliny byl popisován lymfomový infiltrát s vágně nodulárním růstem sestávající ze středně velkých elementů centrocytoidního vzhledu a minimální plazmocytoidní komponentou. Nebyly zachyceny žádné lymfoplazmocyt.

Imunologický profil zahrnoval expresi CD20, CD79a a bcl2. Naopak CD5, CD10, cyklín a SOX11 byly negativní. Proliferační index byl poměrně nízký (Ki67 10–20 %).

V trepanobiopsii byl nález obdobný, sestával z difuzního intersticiálního infiltrátu z malých lymfocytů, imunofenotyp byl identický a byla prokázána přestavba MYD88.

Otázka zněla: Jakou má pacient diagnózu – Waldenströmovu makroglobulinémii, nebo lymfom z marginální zóny? Upřímná a pravdivá odpověď: těžko říci.

Jak vysvětlil MUDr. Ďuraš, diferenční diagnostika mezi MZL a WM může být v některých případech komplikovaná kvůli překrývajícím se rysům. Přítomnost vysoké koncentrace monoklonálního paraproteinu IgM a mutace MYD88 silně podporuje diagnózu WM, avšak pro diagnózu MZL naopak svědčí absence lymfoplazmocytů v histologii a rozsáhlá lymfadenopatie. Imunofenotypizace není u těchto typů lymfomů deskriptivní a nepomáhá v jejich rozlišení.

„Konzultovali jsme to s referenčním patologickým pracovištěm. Podle jeho názoru se jedná se o indolentní B-lymfoproliferaci, jejíž morfologický a imunofenotypový nález je konzistentní s možnou diagnózou MZL. V každém případě zachycená mutace MYD88 hraje v nemoci nepochybně patofyziologickou roli,“ dodal MUDr. Ďuraš.

V první linii pacient obdržel šest cyklů R-CHOP, po nichž bylo výsledkem dosažení stabilního onemocnění (SD) podle kritérií Cheson 2014 s regresí lymfadenopatie o < 50 %. Došlo ke zlepšení krevního obrazu, fluidotorax přetrvával.

Ve druhé linii byly podány dva cykly intenzivního režimu R-ICE ve snaze nasměrovat pacienta k autologní transplantaci

krvetočných buněk, ale odpověď nebyla dostatečná.

Ve třetí linii se uvažovalo o inhibitoru BTK – jak uvedl MUDr. Ďuraš, u onemocnění s mutovaným MYD88, které je spojeno se zvýšenou signalizací dráhy B-buněčného receptoru, by to byla asi nejlepší volba. Žádost o ibrutinib ale zdravotní pojišťovna zamítla. Pacient tedy obdržel R2 (rituximab s lenalidomidem). Léčba byla komplikována hepatotoxicitou stupně 3, která vedla k přerušování léčby a po dvou cyklech byl režim R2 pro nedostatečnou účinnost ukončen.

Ve čtvrté linii pacient absolvoval 6 cyklů bendamustinu s rituximabem a reagoval na ni parciální remisi s vymizením všech symptomů a zřetelným zlepšením celkového stavu. Léčebná odpověď při následném „watch and wait“ trvala 3,5 roku.

„K opětovné progresi onemocnění došlo v květnu 2024 – s lymfadenopatií, splenomegalií i anemizací. V této fázi jsme již pro pátou linii léčby získali souhlas zdravotní pojišťovny s použitím inhibitoru BTK zanubrutinibu. Jeho užívání ve standardní dávce vedlo k rychlé léčebné odpovědi. Kontrolní CT po dvou měsících potvrdilo zjevnou parciální remisi. Již v prvních týdnech terapie u pacienta poklesly hladiny C-reaktivního proteinu, paraproteinu IgM i celkového IgM,“ zrekapituloval MUDr. Ďuraš s tím, že léčba stále pokračuje a aktuálně trvá 20 měsíců. Zatím poslední kontrolní CT loni na podzim potvrdilo prakticky kompletní regresi onemocnění, zůstává jen mírná reziduální lymfadenopatie a stopový paraprotein.

Léčba zanubrutinibem je pacientem tolerována obecně dobře. Prodělal jen jednu vážnější komplikaci v podobě pneumonie kombinované bakteriální a mykotické etiologie po 6 měsících užívání zanubrutinibu. *„Léčbu jsme proto dočasně přerušili a po vyřešení pneumonie jsme se k ní opět vrátili. U pacienta se ještě objevila i několik týdnů trvající neutropenie s dobrou odpovědí na podávání růstových faktorů,“* uvedl MUDr. Ďuraš.

Závěrem zdůraznil, že kazuistika dobře ilustruje, jak komplikovaná může být diferenciální diagnostika MZL a WM. Shrnuje, že v léčbě R/R indolentního NHL lze kromě imunochemoterapie zvážit zejména lenalidomid v kombinaci s anti-

-CD20 protilátkou a inhibitory BTK. Jako perspektivní se dále jeví CAR-T a bispecifické antiCD3xCD20 protilátky.

„Naše kazuistika demonstruje úspěch léčby zanubrutinibem u pacienta R/R indolentním NHL s mutací MYD88 po se-

lhání několika předchozích linií léčby, která byla kromě velmi dobré efektivity spojena i s dobrou tolerancí,” uzavřel MUDr. Ďuraš.

*Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.*

Tento článek neprošel recenzním řízením.



Care Comm

we care...

Vaše vydavatelství odborných titulů



carecomm.cz

 [carecomm.cz](https://www.facebook.com/carecomm.cz)

 [care_comm](https://www.instagram.com/care_comm)



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. **Složení:** 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 relabujícím nebo refrakterním 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 relabujícím nebo refrakterním 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 pro 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 senzomotorické 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 plicní 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, reaktive cytomegaloviru (CMV) a oportunní infekce, jako např. pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* 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 závažné 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 senzomotorickou, 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 inhibítozem 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 senzomotorická a motorická neuropatie, závratě, kašel, dyspnoe, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, stomatitida, akutní pankreatitida, zvýšení hladiny ALT/AST, vyrážka, pruritus, alopecie, myalgie, artralgie, kostní bolest, bolest zad, únava, pyrexie, reakce související s infuzí, zimnice, snížení tělesné hmotnosti. Ostatní nežádoucí účinky – viz. SPC. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** 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, 26665 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 seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na Takeda emailem 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, Škrétkova 490/12, 120 00 Praha 2 – Vinohrady, Česká republika
telefon: +420 234 722 722 | e-mail: info-cz@takeda.com | www.takeda.cz



Hodgkinův lymfom – klíčová sdělení z ASH 2025

Tři zásadní témata z loňského prosincového kongresu Americké hematologické společnosti (ASH) si pro závěrečnou přednášku 26. pražských hematologických dnů vybrala MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D., z IV. interní hematologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové.

„Jako první téma se v souvislosti s Hodgkinovým lymfomem během ASH řešilo, jak léčit pacienty v pokročilém stádiu onemocnění v první linii. V této indikaci se definitivně prosazuje imunochemoterapie a k dispozici již máme dvě silné strategie – brentuximab vedotin s chemoterapií a nivolumab s chemoterapií,“ uvedla úvodem MUDr. Sýkorová a pokračovala: „Druhým tématem byla otázka, jak v dnešní době s moderními terapeutickými možnostmi, které máme, přesně určit rizikového pacienta – zda nám k tomu stačí tradiční skóre IPS a standardní PET/CT, ale hlavně jak si v této oblasti vedou nové prognostické nástroje. A konečně třetím tématem byl další osud pacientů s relabujícím/refrakterním onemocněním.“

PRVNÍ LINIE LÉČBY POKROČILÉHO HODGKINOVA LYMFOMU

Optimalizaci terapie pokročilých stádií klasického Hodgkina lymfomu (cHL) ověřila německá studie fáze 3 HD21 (Ferdinandus et al., ASH 2025, Abstrakt 152). Autoři vyšli ze zavedeného eskalovaného režimu BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinblastin, prokarbazin a prednison) a dali si za cíl vytvořit na jeho základě minimálně stejně účinný, ale méně toxický režim BrECADD (brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, doxorubicin, dakarbazin a dexametazon). Pacienti s pokročilým cHL byli podle interim PET randomizováni ke 4 až 6 cyklům léčby, s ozářením PET-pozitivního rezidua. Studie byla koncipována jako non-inferiorní, ale jak zdůraznila MUDr. Sýkorová, v ukazateli doby přežití bez progresse onemocnění (PFS) se BrECADD ukázal být signifikantně účinnější než eskalovaný BEACOPP – míra 5letého PFS činila

94 vs. 91 %, poměr rizik (hazard ratio, HR) 0,64. Výsledky 5letého celkového přežití (OS) byly vynikající v obou ramenech (shodně 98 %).

Ve studii se dále ukázalo, že interim PET vyšetření po druhém cyklu léčby (iPET2) má důležitou prognostickou hodnotu. Pacienti iPET2-negativní profitovali z režimu BrECADD více než ti iPET2-pozitivní (míra dosažení 5letého PFS 96 vs. 92 %). „Zajímavý pohled poskytla studie na význam metabolického objemu tumoru při hodnocení PET. Reziduální metabolický objem tumoru po dvou cyklech se zdá být citlivějším ukazatelem rizika selhání léčby než klasické Deauvillské skóre DS4 a DS5,“ uvedla MUDr. Sýkorová.

Eskalovaný BEACOPP a BrECADD se ve studii HD21 lišily i v pozdní toxicitě. „Pacienti léčení režimem BrECADD oproti pacientům v rameni s eskalovaným BEACOPP častěji řešili rodičovství než endokrinologické problémy. Měli nižší výskyt neuropatií, a co se týká sekundárních malignit, také nižší výskyt akutní myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu,“ zrekapitulovala MUDr. Sýkorová s tím, že režim BrECADD je v první linii léčby cHL účinnější a lépe tolerovaný než eskalovaný BEACOPP. Řadí se tak mezi preferované intenzivní režimy u mladých, výkonnostně zdatných pacientů s pokročilým onemocněním.

Jinou cestou se vydali autoři americké studie SWOG1826 (Herrera et al., ASH 2025, Abstrakt 151), ve které byla ke standardní chemoterapii AVD (doxorubicin, vinblastin, dakarbazin) přidána anti-PD1 monoklonální protilátka nivolumab a tento režim (N-AVD) byl porovnáván s kombinací brentuximabu vedotinu s AVD (BV-AVD). Pacienti byli randomizováni k 6 cyklům léčby s ozařováním PET-pozitivního rezidua.

V 3letém PFS dosáhla kombinace N-AVD superiority nad BV-AVD (91 vs. 82 %, HR 0,48). Benefit byl nezávislý na věku pacientů (do 60 let i nad 60 let). „Pro mne osobně jsou ze studie SWOG1826 zásadní a nejpřínosnější data pacientů starších 60 let. Míra dosažení 3letého PFS s režimem N-AVD u nich dosáhla 82 %, HR 0,34, což jsou přímo fantastická čísla,“ uvedla MUDr. Sýkorová s tím, že N-AVD by měl být do budoucna preferovaným režimem především pro starší pacienty s pokročilým cHL.

„Často v této souvislosti zazní otázka, který z nových imunochemoterapeutických režimů by byl lepší pro pacienty s pokročilým cHL ve věku 18 až 60 let – zda BrECADD, nebo N-AVD. V současné době to nevíme – a nebudeme to vědět, dokud nebude provedena přímá srovnávací head to head studie s oběma režimy. Do té doby budeme indikovat léčbu na základě věku, komorbidit a preferencí pacienta,“ dodala MUDr. Sýkorová.

PROGNÓZA NEMOCNÝCH A HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI

Prognostické nástroje používané u pacientů s pokročilým cHL se stále vyvíjejí. Klasické mezinárodní prognostické skóre (IPS) ztrácí na síle, zatímco nové nástroje jako skóre A-HIPI, hodnocení molekulární nádorové nálože (MTB) a analýza cirkulující nádorové DNA (ctDNA) ukazují, jak se zdá, lepší predikční schopnosti.

IPS používané 25 let se v éře nových terapií pokročilého cHL stává méně přesným. Důvodem je, že je založeno na dichotomii sedmi proměnných (mužské pohlaví, klinické stádium IV, lymfocytopenie < 8 % z celkového počtu bílých krvinek, leukocytóza > 15 000/mm³, hemo-

globin < 105 g/l, sérový albumin < 4 g/dl a věk > 45 let).

Konsorcium Hodgkin Lymphoma International Study for Individual Care (HoLISTIC) vyvinulo multivariabilní predikční model (A-HIPI) pro pacienty ve věku 18–65 let s pokročilým cHL, který využívá kontinuálních hodnot dat pěti proměnných (věk, klinické stádium, sérový albumin, hemoglobin a počet lymfocytů).

V subanalýze studie SWOG1826 (Casulo et al., ASH 2025, Abstrakt 154) byl A-HIPI validován a byla porovnávána jeho výkonnost s klasickým IPS. Při použití A-HIPI činila predikovaná míra dosažení 3letého PFS podle kvartilu (Q) predikovaného rizika 92 % pro Q1 a Q2, 81 % pro Q3 a 79 % pro Q4. Při stratifikaci do dvou skupin podle mediánu A-HIPI dosáhlo 3leté PFS 92 % u pacientů pod mediánem (nízké riziko) a 80 % nad mediánem (vysoké riziko), $p < 0,001$. Oproti tomu u pacientů stratifikovaných podle IPS bylo 3leté PFS 88 % pro pacienty s IPS 0–3 (nízké riziko) a 82 % s IPS 4–7 (vysoké riziko), $p = 0,03$. Multivariační analýza prokázala superioritu predikce A-HIPI (HR 1,55; $p = 0,0011$) oproti IPS (HR 0,97; $p = 0,86$).

„Hodnocení výkonnosti modelu sice nevyšlo statisticky významně, ale trend ve prospěch A-HIPI je patrný – c-statistika 0,627 vs. 0,591. To znamená, že podle této subanalýzy je A-HIPI nezávislým prognostickým modelem, který jak se zdá, funguje lépe než IPS, nicméně má samozřejmě své limity a musí se dále testovat,“ shrnula MUDr. Sýkorová.

Základem diagnostiky pokročilého cHL zůstává PET/CT, která slouží k určení vstupního rozsahu lymfomu a také k hodnocení léčebné odpovědi. V éře chemoterapie byla PET zásadní pro „response-adapted“ léčebné strategie. Další ze subanalýz studie SWOG1826 (Bartlett et al., ASH 2025, Abstrakt 1851), které se MUDr. Sýkorová věnovala, hledala odpověď na otázku, zda nálezy interim PET a PET na konci léčby dostatečně hodnotí léčebné odpovědi a predikují tříleté PFS

u pacientů s pokročilým cHL i v éře imunochemoterapie s anti-PD1 monoklonální protilátkou nivolumabem.

Jak uvedla MUDr. Sýkorová, podle uvedené subanalýzy činila u pacientů s pokročilým cHL léčených N-AVD i navzdory pozitivitě iPET míra dosažení 3letého PFS 84 % (u iPET-negativních 93 %). Časná PET-pozitivita při imunoterapii je tedy pravděpodobně často projevem aktivace zánětu, ne perzistence nádoru.

Podobně i výsledek PET na konci léčby N-AVD je podle uvedené subanalýzy nutno interpretovat s opatrností. Až 68 % pacientů s PET-pozitivitou na konci léčby totiž bylo ve studii bez progresu. Jak uvedla MUDr. Sýkorová, klasická Lugano klasifikace se v éře imunochemoterapie stává méně výkonnou a měla by být doplněna citlivějšími nástroji, zejména hodnocením MTB a měřením ctDNA.

Jak ukázala další data ze studie SWOG1826 (Paczkowska et al., ASH 2025, Abstrakt 351), dynamika ctDNA predikuje riziko selhání léčby přesněji než iPET nebo PET na konci léčby. Pacienti s výrazným poklesem ctDNA již po 2. cyklu léčby dosahovali 3letého PFS v míře srovnatelné s těmi PET-negativními, zatímco u pacientů s minimálním poklesem molekulární nádorové nálože byly výsledky výrazně horší (3leté PFS 38 %). Na konci léčby měla ctDNA nejvyšší prognostickou hodnotu (3leté PFS 32 % u ctDNA⁺ vs. 89 % u ctDNA⁻) a v multivariační analýze byl její prognostický vliv silnější než v případě výsledku PET na konci léčby.

LÉČBA RELABUJÍCÍHO/REFRAKTERNÍHO ONEMOCNĚNÍ

V závěrečné části svého sdělení se MUDr. Sýkorová věnovala novým terapeutickým možnostem pro silně předléčené pacienty s relabujícím/refrakterním Hodgkinovým lymfomem (R/R HL), které byly prezentovány během kongresu ASH 2025.

Prvním z nich je experimentální lék 35C (Thiruvengadam et al., ASH 2025, Ab-

strakt 155). Jedná se o konjugát chimérické monoklonální IgG protilátky proti CD30 a léčiva, kterým je inhibitor topoisomerasy 1 odvozený od kamptothecinu. Preklinická data ukázala, že 35C vyvolává cytotoxicitu v HL, a to i v buněčných liniích rezistentních vůči brentuximabu vedotinu, a inhibuje růst nádoru v animálních modelech lymfomu.

Primárním cílem studie fáze 1 bylo ověřit bezpečnost a snášenlivost přípravku 35C u pacientů s relabujícím/refrakterním (R/R) lymfomem, konkrétně s cHL, periferním T-buněčným lymfomem a difúzním velkobuněčným B-lymfomem. Většina pacientů s cHL již absolvovala léčbu brentuximabem vedotinem a inhibitory PD1.

Celková léčebná odpověď (ORR) v celé skupině byla 77 %, kompletní remise (CR) byla dosažena u 25 % pacientů. Imunokonjugát 35C byl ve studovaných dávkách dobře tolerován a měl přijatelný bezpečnostní profil. Jeho protinádorová aktivita byla slibná, a jedná se tedy o potenciální léčebnou možnost u pacientů s R/R lymfomy v monoterapii i kombinované léčbě.

Mezi novinky z kongresu ASH 2025 patřila i dlouhodobá data ze studie fáze 2 CHARLOT, která hodnotí efektivitu autologních CD30.CAR-T buněk u těžce předléčených pacientů s R/R cHL po selhání ≥ 3 linií léčby včetně brentuximabu vedotinu a inhibitorů PD-1 (Ahmed et al., ASH 2025, Abstrakt 1844). Časně výsledky byly velmi povzbudivé – míra ORR dosáhla 75 % a CR 50 %. Klíčovým limitem se ale ukazuje být doba jejich trvání – medián PFS byl 7,1 měsíce a míra dosažení 3letého PFS činila jen 17 %.

Léčba CD30.CAR-T byla dobře tolerována, nebyly pozorovány závažné případy syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) ani syndromu neurotoxicity vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (ICANS).

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm, s.r.o.

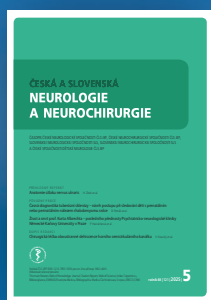
Tento článek neprošel recenzním řízením.

Care Comm s.r.o.

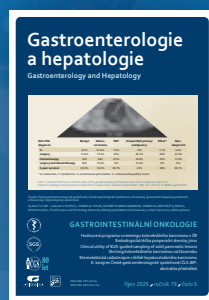
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



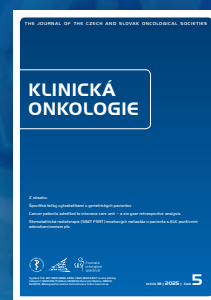
Florence
450 Kč Kč/rok (6 čísel)



Cesk Slov Neurol N
875 Kč/rok (6 čísel)



Gastroent Hepatol
600 Kč/rok (6 čísel)



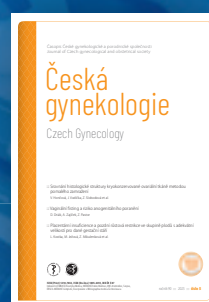
Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



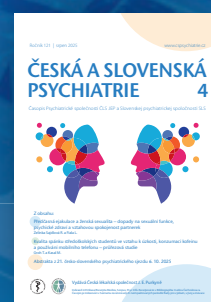
Rozhl Chir
1 440 Kč/rok (12 čísel)



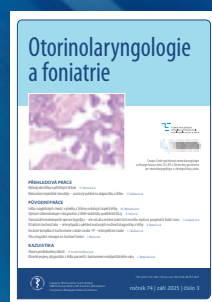
Transfuz Hematol Dnes
550 Kč/rok (4 čísla)



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...

Transfuze a hematologie *dnes*

VEDOUCÍ REDAKTOR

prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc
vit.prochazka@fnol.cz

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.
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

doc. MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

ZA ČESKOU SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

prof. 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 2026

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. Vít Procházka, Ph.D.

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:
predplatne@carecomm.cz

On-line verze časopisu je přístupná na adrese
<https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes>.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje 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/>.
Zaslané příspěvky 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 10. 3. 2026

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.

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 difúzním 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 difúzním 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, tkáň 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, anémie, CRS, trombocytopenie, únava. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, bakteriální infekční onemocnění, infekce nespecifikovaným patogenem, trombocytopenie, febrilní neutropenie, pyrexie, afázie, bolest hlavy, stav zmatenosti, plicní embolie, anémie, krvácení do horního gastrointestinálního traktu a třes. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo vyššího stupně byly neutropenie, trombocytopenie, anémie, lymfopenie, leukopenie, febrilní neutropenie a bakteriální infekce. Podrobné údaje viz SmPC. **Podmínky uchování:** Přípravek musí být uchováván 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 seznámte 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



FABHALTA[®]

iptakopan

**PERORÁLNÍ
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 kojení 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, Merriem 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 | Reimaging Medicine