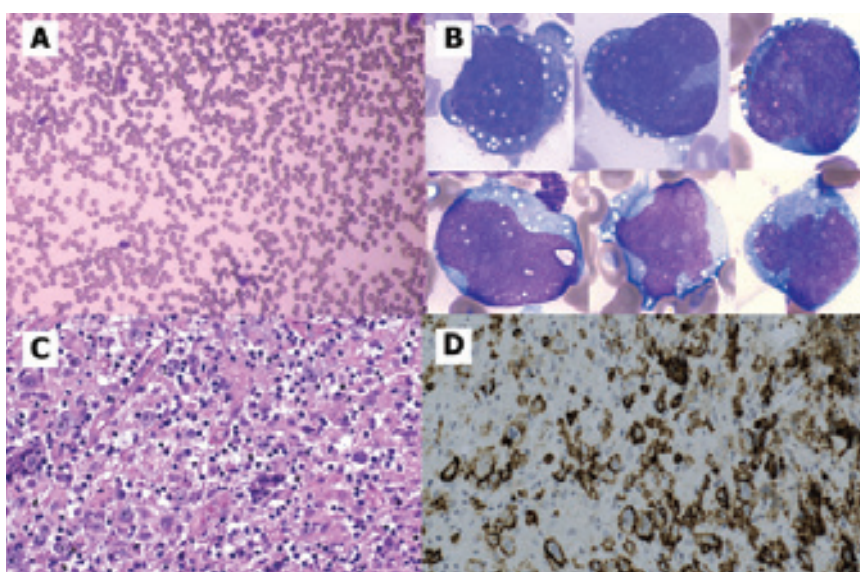


# Transfuze a hematologie *časopis*

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



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

## **Myelomem indukované kardiovaskulární poruchy**

L. Elbl et al.

## **Výsledky 1. linie léčby non-Hodgkinových a Hodgkinových lymfomů v reálné praxi – analýza pacientů léčených na Klinice hematologie Fakultní nemocnice Ostrava v období od 2013 do 2022**

B. Šušolová et al.

## **Diagnostika a léčba peripartálního krvácení, konsenzus mezioborové pracovní skupiny modifikovanou metodou ACCORD**

V. Černý et al.

## **Interdisciplinární doporučení pro testování trombofilie**

E. Drbohlavová et al.





# SCEMBLIX®

## ovlivněte kvalitu života Vašich pacientů včas.

SCEMBLIX® je první a jediný inhibitor specificky zaměřený na ABL1 Myristoylové vazebné místo (STAMP).<sup>1-3</sup>

20 mg 40 mg  
BID  
2x denně

**SCEMBLIX® po téměř dvou letech sledování nadále vykazoval klinicky a statisticky významně vyšší účinnost a lepší snášenlivost ve srovnání s bosutinibem.**<sup>1,3,4</sup>

#### Výsledky studie ASCEMBL s 233 dospělými pacienty s Ph+ CML-CP, dříve léčených $\geq 2$ TKI:

157 pacientů léčeno léčivým přípravkem SCEMBLIX® v dávce 40 mg dvakrát denně a 76 pacientů dostávalo bosutinib v dávce 500 mg jedenkrát denně, dokud nedošlo k nepřijatelné toxicitě nebo selhání léčby.<sup>1</sup>

#### INDIKACE léčivého přípravku SCEMBLIX® (asciminib) tablety<sup>3</sup>

SCEMBLIX® je inhibitor kináz indikovaný k léčbě dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukémií s pozitivním filadelfským chromozomem (Ph+ CML) v chronické fázi (CP), kteří byli dříve léčeni dvěma nebo více inhibitory tyrosinkináz (TKI).

#### Zkrácená informace o přípravku Scemblix® 20 mg potahované tablety Scemblix® 40 mg potahované tablety

**Složení:** *Léčivá látka:* asciminib 20 mg, asciminib 40 mg. **Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma inhibitory tyrosinkináz. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pokud dojde k vynechání dávky o méně než přibližně 6 hodin, je třeba dávku užít a další dávku užít podle plánu. Pokud dojde k vynechání dávky o více než přibližně 6 hodin, je třeba dávku vynechat a další dávku užít podle plánu. Asciminib má být trvale vysazen u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 20 mg dvakrát denně. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užitím asciminibu je třeba vyřešit hypokalémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známčím a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem *torsade de pointes*, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktory CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin, při souběžném podávání asciminibu se substráty BCRP (př. sulfasalazin, methotrexát a rosuvastatin) a při současném podávání asciminibu se substráty P-gp (př. digoxin, dabigatran a kolchicin). **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby se pacienti po užití závratě, únavy nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, dyspnoe, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, edém, horečka. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. **Datum registrace:** 25.8.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.4.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.*

**Reference:** 1. Réa D., Mauro M.J., et al.: A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. 2. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W.: The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020 Nov;98:106458. 3. Souhrn údajů o léčivém přípravku Scemblix® (SPC), datum poslední revize textu 25.4.2025, www.sukl.gov.cz. 4. Hochhaus A., Réa D., Boquimpani C., et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023 Mar;37(3):617-626.

# BRUKINSA (ZANUBRUTINIB)

## BTK INHIBITOR NOVÉ GENERACE SCHVÁLENÝ VE 4 INDIKACÍCH<sup>1,2</sup>

**CLL**  
CHRONICKÁ  
LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

**WM**  
WALDENSTRÖMŮVA  
MAKROGLOBULINEMIE

**MZL**  
LYMFOM  
MARGINÁLNÍ ZÓNY

**FL**  
FOLIKULÁRNÍ  
LYMFOM

**OD 1. 11. 2023 HRAZEN V INDIKACI CLL<sup>3</sup>**



**Reference:** 1. BRUKINSA. European Union Summary of Product Characteristics. BeiGene, Ltd; 2023. 2. Tam CS, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 021;14(11):1329-1344. 3. NPM Rozhodnutí BRUKINSA, Sp. zn. SUKL5120337/2023, sukl.cz.

**Zkratky:** BTK: Brutonova tyrozinová kináza

### Zkrácená informace o léčivém přípravku Brukinsa (zanubrutinibum)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

**Název přípravku:** Brukinsa 80 mg tvrdé tobolky **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg. **Obsah tobolky:** mikrokryсталická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. **Obal tobolky:** 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 chemoterapii. 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 tobolky 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tobolky 80 mg). Léčba přípravkem BRUKINSA má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků nebo současně aplikované léčby jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní populace:** U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo dialýzou je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz SmPC). Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugh) je 80 mg perorálně dvakrát denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater bedlivě sledujte výskyt nežádoucích příhod vyvolaných přípravkem BRUKINSA (viz SmPC). **Způsob podání:** přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykaly tobolky 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 a známky krvácení je proto u nich nutno sledovat. 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 druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). **Fibrilace síní a flutter:** u pacientů s hematologickými malignitami 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 vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčení 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, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir, erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarol, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče) může zvyšovat expozici zanubrutinibu. Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A (karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, rifabutin) může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu. Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou jejich substráty. Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace. **Těhotenství a kojení:** na základě nálezu u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz SmPC). Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby přípravkem BRUKINSA přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, podlitiny, neutropenie, krvácení/hematom, vyrážka, muskuloskeletální bolest, kašel, průjem, pneumonie, zhmožděnin, trombocytopenie, únava, anemie, hypertenze, artralgie, infekce močových cest, zácpa, závratě, 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 uchování:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a obsah balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/21/1576/001 **Datum revize textu:** 15/11/2023. URCENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST. 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 obdržte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 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 (SÚKL): [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html](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 BeiGene Ireland Limited prostřednictvím e-mailu: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com) nebo telefonou: +353 1 566 7660 případně lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o.: [medinfo.czech@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.czech@swixxbiopharma.com)

Datum přípravy zkrácené informace o léčivém přípravku Brukinsa: 11/2023



Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1,  
tel.: +420 242 434 222, [www.swixxbiopharma.com](http://www.swixxbiopharma.com)

PM-CZ-2025-3-1265, Datum přípravy: 3/2025

# Obsah

<b>Souhrnné/edukační práce   Review/Educational Papers</b>	
<b>Myelomem indukované kardiovaskulární poruchy</b>	<b>61</b>
Cardiovascular complications in multiple myeloma Elbl L., Adam Z., Krejčí M., Pour L.	
<b>Automatizovaná digitální cytomorfologie zvyšuje spolehlivost diagnostiky kostní dřeně</b>	<b>66</b>
Automated digital cytomorphology increases the reliability of bone marrow diagnostics Starostka D., Doležilek R., Miczková P., Juránová J., Chasáková K., Koláček D.	
<b>Původní práce   Original Papers</b>	
<b>Výsledky 1. linie léčby non-Hodgkinových a Hodgkinových lymfomů v reálné praxi – analýza pacientů léčených na Klinice hematologie Fakultní nemocnice Ostrava v období od 2013 do 2022</b>	<b>81</b>
Outcomes of first-line treatment of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas in real-world practice – an analysis of patients treated at the Department of Haematology, University Hospital Ostrava, from 2013 to 2022 Šušolová B., Duraš J., Kováčová I., Hradská K., Kaščík M., Navrátil M., Lachnit M., Hájek R.	
<b>Trendy v alogenních transplantacích krvetvorných buněk – analýza činnosti transplantačního centra Fakultní nemocnice Plzeň v období 2001–2021</b>	<b>97</b>
Trends in allogeneic haematopoietic cell transplantation – analysis of the activity of the transplant centre at the University Hospital Plzeň in the period 2001–2021 Turková A., Jindra P., Karas M., Lysák D., Steinerová K., Jungová A., Hrabětová M., Šrámek J., Mohammadová L., Procházka T., Dekojová T., Bergerová V.	
<b>Kazuistiky   Case Reports</b>	
<b>A byla tam trombotická mikroangiopatie?</b>	<b>103</b>
Was there a thrombotic microangiopathy? Stašková Z., Ožanová Š., Balošáková K., Václavík J.	
<b>Úspěšná léčba myelodysplastického syndromu se zvýšeným počtem blastů (MDS-IB2) a chronické lymfocytární leukemie venetoclaxem</b>	<b>108</b>
Successful treatment of MDS-IB2 and chronic lymphocytic leukemia with venetoclax Šafránková E., Bělohávková P., Fátorová I., Kašparová P.	

**Fotografie na obálce: Starostka et al. Postižení kostní dřeně difuzním velkobuněčným B-lymfomem.**

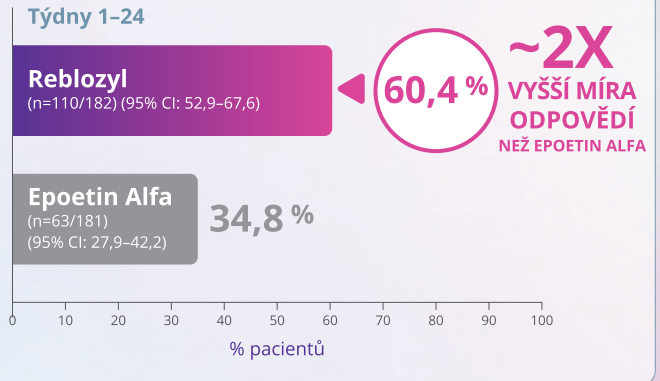
Pro pacienty s anemií  
v důsledku LR-MDS  
s transfuzní závislostí

## Studie luspatercept vs epoetin alfa: Reblozyl – standardní léčba s dlouhodobým účinkem na transfuzní nezávislost

Reblozyl prokázal vyšší míru a delší trvání odpovědi  
než epoetin alfa

### Reblozyl prokázal ~2x vyšší účinnost než epoetin alfa

Primární cíl: RBC-TI po dobu  $\geq 12$  týdnů  
se současným průměrným zvýšením Hb  $\geq 1,5$  g/dl<sup>1</sup>



### 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.<sup>2</sup>

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 erythropoetin.

**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 anemie se závislostí na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika. Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie související s beta-talasiemi se závislostí na transfuzích i bez závislosti na transfuzích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg 1x za 3 týdny. **MDS** - Pokud po nejméně 2 po sobě následujících počátečních dávkách není pacient nezávislý na transfuzích červených krvinek (RBC) nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb)  $\geq 10$  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)  $\geq 10$  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  $\geq 1$  g/dl po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci tranfuzí nejméně 3 týdny po poslední dávce) se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky. Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. **Snížení a odložení dávky** - Při zvýšení hladiny Hb  $> 2$  g/dl během 3 týdnů bez podání transfuze se má dávka snížit o jednu úroveň. Pokud hladina Hb bez transfuzí zůstává vyšší než 12 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, má se dávka odložit, dokud hladina Hb nepoklesne pod 11 g/dl. Pokud současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb ( $> 2$  g/dl během 3 týdnů bez transfuze), po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň. Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (MDS/beta-talasemie se závislostí na transfuzích), zvýšení Hb (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích) nebo snížení transfuzní zátěže včetně nulového zvýšení Hb (MDS), pokud není nalezeno vysvětlení pro selhání odpovědi, nebo pokud se objeví nepřijatelná toxicita. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být sledováni kvůli případné úpravě dávky. Přípravek je pro subkutánní podání a doporučený maximální objem na jedno injekční místo je 1,2 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Stav vyžadující léčbu omezující růst (EMH) tkáně. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U pacientů s beta-talasiemi a MDS byly hlášeny trombembolické příhody; jejich výskyt nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. U pacientů s beta-talasiemi byl pozorován výskyt EMH tkáně a příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně. Před každým podáním je nutno sledovat krevní tlak, protože u pacientů s MDS i beta-talasiemi léčených luspaterceptem bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku. U pacientů s beta-talasiemi léčených luspaterceptem se vyskytly traumatické zlomeniny. Interakce s jinými léčivými přípravky: Studie interakcí nebyly provedeny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test. U těhotných žen nesmí být léčba zahájena. Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** MDS - nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, nauzea, astenie, závrať, periferní edém a bolest zad. Nejčastější účinky  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . stupně byla hyperurikemie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly tromboembolické příhody. **Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest kostí, hlavy, kloubů a zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastějšími nežádoucími účinky  $\geq 3$ . stupně a nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla traumatická zlomenina. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchování:** U chladniče při teplotě 2–8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/20/1452/001-002. **Poslední revize textu:** 02/2025.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích anemie závislá na transfuzích v důsledku MDS nebo související s beta-talasiemi. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, [www.bms.com/cz](http://www.bms.com/cz).

**Souhrn doporučení | Guidelines****Diagnostika a léčba peripartálního krvácení, konsenzus mezioborové pracovní skupiny modifikovanou metodou ACCORD** 113

Diagnosis and treatment of peripartum haemorrhage, consensus of the interdisciplinary working group by the modified ACCORD method

Editori: V. Černý, A. Pařízek

Autorský tým: J. Bláha, J. Blatný, V. Černý, P. Dulíček, J. Gumulec, P. Janků, M. Kacerovský, P. Křepelka, M. Lubušský, J. Mannová, A. Pařízek, D. Seidlová, O. Šimetka, P. Štourač

**Interdisciplinární doporučení pro testování trombofilie** 132

Interdisciplinary recommendations for thrombophilia testing

Drbohlavová E., Gumulec J., Buliková A., Dulíček P., Hirmerová J., Malý R., Zápotocká E., Blatný J., Václavík J., Kessler P.

**Osobní zprávy | Personal News****MUDr. Věra Vozobulová slaví 70 let** 137

P. Jindra

**Komerčně podpořené sdělení – aktualita | Commercially Supported Report – News****Aktualita z Olomouckých hematologických dnů**  
**Liso-cel jako nová CAR-T terapie v léčbě lymfomů v ČR** 139**Aktualita z Olomouckých hematologických dnů**  
**Role avapritinibu v léčbě pokročilé systémové mastocytózy** 143

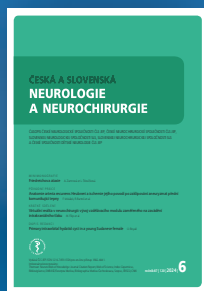
# Care Comm s.r.o.

nabízí předplatné následujících odborných titulů:



**Florence**

450 Kč/rok (6 čísel)



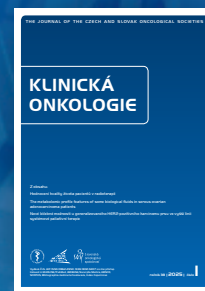
**Cesk Slov  
Neurol N**

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)



**Transfuzní  
Hematol Dnes**

550 Kč/rok (4 čísla)



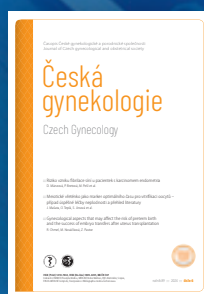
**Otorinolaryngol  
Foniatr**

825 Kč/rok (4 čísla)



**Acta Chir Plast**

957 Kč/rok (4 čísla)



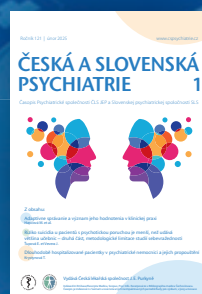
**Ceska Gynekol**

550 Kč/rok (6 čísel)



**Rehabil Fyz Lek**

600 Kč/rok (4 čísla)



**Čes a slov  
Psychiat**

(6 čísel)



**Ces Urol**

(4 čísla)

Předplatné objednávejte na [predplatne@carecomm.cz](mailto:predplatne@carecomm.cz).  
Více informací naleznete na [www.carecomm.cz](http://www.carecomm.cz).



**Care Comm**  
we care...



# Myelomem indukované kardiovaskulární poruchy

## Cardiovascular complications in multiple myeloma

Elbl L.<sup>1,2</sup>, Adam Z.<sup>3</sup>, Krejčí M.<sup>3</sup>, Pour L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Kardiologická ambulance Halasovo náměstí 597, Brno Lesná

<sup>3</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**SOUHRN:** Většina pacientů s mnohočetným myelomem (MM) je starší 50 let, medián věku stanovení diagnózy je skoro 70 let. To je věk, kdy jsou kardiovaskulární nemoci běžné. U pacientů s MM bylo prokázáno, že incidence hypertenze je vyšší než v průměrné stejně staré populaci. Kardiovaskulární choroby jsou přítomné u 69 % pacientů s MM. Myelomové buňky některými patofyziologickými mechanismy negativně působí na kardiovaskulární systém a negativní vliv mají i používané léky. Produkty myelomových buněk mohou poškodit kardiovaskulární systém následujícími mechanismy: poškozením srdce depozity lehkých řetězců v amyloidové či amorfní podobě, hyperviskozitou, hyperkinetickým srdečním selháním při zkratovém oběhu, plicní hypertenzí, negativními vlivy anémie a renálního selhání na kardiovaskulární zdatnost. Pro pacienty je důležité, aby byl jejich lékař obeznámen s těmito fenomény a vhodně upravoval léčbu MM, aby přínos vždy převážil nežádoucí účinky. Přehled sumarizuje současné znalosti patofyziologie kardiovaskulárních komplikací u pacientů se symptomatickým MM.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** hypertenzní nemoc u myelomu – AL-amyloidóza – *light chain deposition disease* – hyperkalcémie – vliv anémie na srdce – QTc interval – srdeční selhání při hyperkinetickém oběhu – plicní hypertenze

**SUMMARY:** Most patients with multiple myeloma (MM) are over 50 years old, with a median age at diagnosis of nearly 70 years. This is an age when cardiovascular diseases are common. It has been shown that the incidence of hypertension in MM patients is higher than in the general population of the same age, and cardiovascular diseases are present in 69% of MM patients. Myeloma cells negatively affect the cardiovascular system through certain pathophysiological mechanisms, and the medications used in treatment also have adverse effects. Products of myeloma cells can damage the cardiovascular system through the following mechanisms: heart damage due to deposits of light chains in either amyloid or amorphous form, hyperviscosity, hyperkinetic heart failure due to shunt circulation, pulmonary hypertension, and the negative effects of anaemia and renal failure on cardiovascular fitness. It is crucial for patients that their physician is familiar with these phenomena and adjusts MM treatment accordingly to ensure that the benefits always outweigh the adverse effects. This review summarises current knowledge on the pathophysiology of cardiovascular complications in patients with symptomatic MM.

**KEY WORDS:** hypertensive disease in myeloma – AL amyloidosis – *light chain deposition disease* – hypercalcaemia – impact of anaemia on the heart – QTc interval – hyperkinetic circulation heart failure – pulmonary hypertension

### ÚVOD

Mnohočetný myelom (MM) je onemocnění kostní dřeni. Plazmatické buňky, které v kostní dřeni fyziologicky sídlí, se transformují do klonální maligní populace, která si ale ještě delší dobu ponechává závislost na kostní dřeni. Teprve s pomocí dalších mutací získávají myelomové buňky nezávislost na kostní dřeni, což jim umožní tvořit ložiska i mimo kostní dřeň. Ačkoli maligní proces zpočátku okupuje pouze kostní dřeň, tak tvoří četné pů-

sobky, které poškozují celý organizmus, a tedy i kardiovaskulární systém. MM má velmi pestré příznaky, jejichž popisu bylo věnováno samostatné supplementum časopisu Vnitřní lékařství [1]. Přes všechny snahy České myelomové skupiny o posunutí diagnostiky k časnějším stádiím MM, k nám pořád přicházejí pacienti s velmi pozdě rozpoznanou chorobou a s těžkým poškozením organismu.

MM postihuje dominantně osoby nad 50 let, přičemž medián věku stanovení

diagnózy MM se pohybuje v jednotlivých analýzách mezi 65–70 lety. To je věk, kdy většina osob již má jednu či více dalších chorob, a věk, kdy mají kardiovaskulární choroby již vysokou frekvenci a arteriosklerotické pláty začínají trápit lidi s hypercholesterolémií. Proto jsou kardiovaskulární choroby u pacientů s MM poměrně časté. Populační studie z Evropy popisuje kardiovaskulární komorbiditu u 69 % pacientů s mnohočetným myelomem v době stanovení diagnózy [2].

Léčit mnohočetný myelom znamená i cíleně pátrat po nových kardiovaskulárních problémech, které nemocný dříve neměl. V následujícím textu se zmíníme patofyziologii kardiovaskulárního poškození, která má původ v biologii MM. Jednotlivé problémy jsme seřadili dle odhadované frekvence výskytu.

## HYPERTENZNÍ NEMOC

Pacienti s MM ve srovnání se stejně starou populací častěji trpí hypertenzí. Incidence hypertenze mezi pacienty s myelomem byla 260/1 000 osob, zatímco u stejně staré průměrné populace jen 178 na 1 000 osob ročně. Prevalence hypertenze byla u pacientů s MM o 30 % vyšší než u průměrné stejně staré populace [3]. Jedním z vysvětlení je poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem anebo jenom volnými lehkými řetězci. Patologické bílkoviny, tvořené myelomovými buňkami, totiž velmi často poškozují ledviny. Poškození ledvin může pak způsobit hypertenzi [3,4].

## NEPOZNANÉ POŠKOZENÍ SRDCE DEPOZITY VOLNÝCH LEHKÝCH ŘETĚZCŮ A/NEBO MONOKLONÁLNÍHO IMUNOGLOBULINU

Depozita volných lehkých řetězců imunoglobulinů (*free light chain* – FLC) ve formě amyloidu jsou tématem samostatného suplementa a textů o amyloidóze [5]. Poškození depozity FLC však nemá ostré hranice typu „je, nebo není“, ale představuje kontinuum od žádného přes malé až po život ohrožující.

U MM se uvádí, že amyloidová depozita mohou být rozpoznána teprve později, a dokonce jedna práce zmiňuje tento typ poškození organismu u 12–15 % pacientů léčených pro symptomatický MM. U těchto osob dominovaly jiné symptomy myelomu (osteolýza, anémie, hyperkalcémie), které byly indikací k léčbě. Průkaz depozit amyloidu následoval později, až při vyšetření cílených na histochemický průkaz amyloidu; tedy u osob, které jsou poškozeny depozity AL-amyloidu, jsou tyto

toxické lambda řetězce v 85–88 % případů produkovány nemaligní gamapatií s četností plazmocytů v kostní dřeni pod 10 % a pouze v 12–15 % případů jsou produkovány maligní gamapatií splňující charakteristiku mnohočetného myelomu.

Poškození srdce depozity amyloidu tedy není jen projevem primární systémové AL-amyloidózy, ale může být přítomno u pacientů s MM, u nichž převládají jiné symptomy nemoci. Rozpoznání ložiska amyloidu a zjištění typu bílkoviny, která jej vytvořila, je velmi náročná kapitola medicíny, jak popisuje Pika [5].

Vzhledem k tomuto faktu je vhodné u nově diagnostikovaného MM vyšetřit také kardiomarkery (NTproBNP a tropoiny) a v případech vysoké hodnoty vyšetřit srdce, zda není poškozené depozity lehkých řetězců imunoglobulinů. Pokud se toto prokáže, tak by cílem léčby měla být eradikace buněk, tvořících amyloidotvorné FLC.

Volné lehké řetězce se mohou ukládat jako amyloidové hmoty s typickou lineární strukturou, anebo jako amorfni hmoty. Ukládání volných lehkých řetězců (obvykle kappa) v amorfni podobě se nazývá „*Light Chain Deposition Disease* – LCDD“. Tento anglický název se obvykle používá i v české literatuře. Popis této jednotky lze najít v knize „Monoklonální gamapatie klinického významu“ [6]. Depozita FLC ve formě amorfni hmot nejčastěji poškozují ledviny, a to bohužel ireverzibilně. Při LCDD se mohou depozita lehkých řetězců v amorfni podobě ukládat také v srdci a poškozovat jej, podobně jako depozita AL-amyloidu. Třetím orgánem v pořadí četnosti poškození v rámci LCDD jsou plíce, po ledvinách a srdci. V plicním parenchymu způsobí amorfni depozita kappa řetězců tvorbu cyst, podobně jako je tomu u histiocytózy z Langerhansových buněk. Detekce těchto drobných cyst je možná při HRCT zobrazení plic a diagnostika jedině thorakoskopickým odběrem vzorku pro imunohistochemické vyšetření.

Amyloidové hmoty jsou většinou tvořené volnými lehkými řetězci lambda,

amorfni depozita zase volnými lehkými řetězci kappa [7,8].

Nerozpoznaná depozita volných lehkých řetězců v ledvinách či v srdci ve formě amorfni hmot anebo AL-amyloidu mohou být jednou z příčin poškození srdce u osob s monoklonální gamapatií. Podezření lze vyslovit na základě zvýšených kardiomarkerů a echokardiografického vyšetření. Pro definitivní diagnózu je třeba provedení endomyokardiální biopsie a následného histologického vyšetření.

## HYPERKALCÉMIE

Hyperkalcémie je jedním z příznaků mnohočetného myelomu, který se dostal do akronymu symptomů myelom CRAB (C = hyperkalcémie, R = renal insuficiency, A = anaemia, B = bone disease).

Hyperkalcémie, postupně vznikající vlivem hyperparatyreózy, je provázená velmi pozvolným vzestupem kalcémie a koncentrace kalcia při hyperparatyreóze nedosahuje tak vysokých hodnot jako hyperkalcémie maligní etiologie. Proto je po mnoho měsíců až roků hlavním laboratorním znakem hyperparatyreózy hyperkalciurie, což poskytuje hodně času pro rozvinutí nefrolitiázy, nefrokalcinózy a hypertenze. Od prvních laboratorních odchylek do stanovení diagnózy hyperparatyreózy obvykle uplyne mnoho a mnoho měsíců až let [9].

Hyperkalcémie u maligních chorob má velmi strmou křivku vzestupu kalcémie v čase, z normální hodnoty před několika týdny po kritické hodnoty, které vyvolávají výrazné symptomy. Proto také u hyperkalcémie maligní etiologie dominují zcela jiné příznaky než u hyperkalcémie při hyperparatyreóze. Rychlý vzestup hyperkalcémie maligní etiologie způsobuje porucha koncentrace moči. Patofyziologie této poruchy se vysvětluje nedostatečnou tvorbou adiuretinu. Jedná se tedy o hyperkalcémii indukovaný diabetes insipidus. To má za následek dehydrataci a prerenální selhání ledvin provázené vzestupem koncentrace dusíkatých látek v krvi. Dehydrataci není možné řešit zvýšením perorálního

příjmu, protože je zpomalena motilita trávicího traktu a omezena aborální evakuace žaludku. Nemocný proto vše vypíté opět vyzvrací.

Klinické symptomy hyperkalcémie lze vždy vysvětlit spoustou dalších možných příčin. Samotná hyperkalcémie nemá jasný diferenciálně diagnostický znak, dle něhož by byla rozpoznatelná. Proto je vhodné a žádoucí, aby každé vyšetření iontů neobsahovalo jen tři ionty, Na, K, Cl, ale také Ca, Mg a fosfáty. Pokud hodnoty bílkovin (celkových bílkovin a albuminu) nejsou v normě, tak je vhodné vyšetřit také ionizované kalcium. Kalcium se váže na bílkoviny, dominantně na albumin, a tak celková koncentrace kalcia souvisí s koncentrací albuminu. Při nízkém albuminu může být celkové kalcium v normě, ale ionizované kalcium již prokáže hyperkalcémií [9]. Zvýšená hodnota kalcémie zásadně ovlivňuje membránové potenciály srdečních buněk, má tedy proarytmogenní působení. Každá hyperkalcémie potencuje vznik srdečních arytmií. Jedním z vysvětlení poruch rytmu, provázejících hyperkalcémií, je zkrácení intervalu QTc [10].

Proto by při poruše srdečního rytmu měly být vyšetřeny ionty vč. kalcémie a naopak, při hyperkalcémii, zvláště pak při závažné hyperkalcémii, by se mělo monitorovat EKG. Na otázku, zda hyperkalcémie má tendenci vyvolávat určité typy tachykardií, jsme nenašli odpověď. Chceme ale cíleně upozornit na publikace, které u osoby s hyperkalcémií popisují vznik závažných ventrikulárních arytmií. Hyperkalcémie při maligní nemoci je akutní komplikací, a proto jsou pacienti s vysokými hodnotami kalcia léčeni na jednotkách intenzivní péče a po dobu léčby hyperkalcémie je monitorován jejich srdeční rytmus [11–14].

## ANÉMIE

Anémie zhoršuje zásobení myokardu kyslíkem a zvyšuje tak riziko vzniku arytmií, ale nejen arytmií, ale také kardiomyopatií a „*high output heart failure* – HOHF“ neboli srdečního selhání při hyperkinetickém oběhu. Anémie snižuje ventrikulární

kontraktilitu a narušuje ventrikulární relaxaci. Anémie také indukuje zvýšení systolického tlaku v plicnici. Proto anémie prohlubuje stávající srdeční selhání a zvyšuje příznaky dalších kardiovaskulárních chorob. Po korekci anémie uvedené změny ustupují. Mechanismus negativního vlivu anémie na srdce je univerzální pro všechny typy anémií, i když nejčastěji jsou tyto změny popisovány u osob s hypochromní anémií [15,16].

U pacientů s kardiálními problémy je tudíž nutné řešit anémii již při menším poklesu hemoglobinu než u lidí se zdravým srdcem. To je nutné mít na paměti při rozhodování o podání transfuze, případně o léčbě erythropoetinem.

## PRODLOUŽENÍ QTc INTERVALU

Prodoužení QTc intervalu se u MM popisuje v době stanovení diagnózy. Tento nálezný je prognosticky nepříznivý a jeho příčina není jasná. Někdy je prodoužení QTc intervalu dáváno do souvislosti s některými léky, např. s panobinostatem, ale i s případným poškozením srdce depozity amyloidu. U pacientů s MM bychom tedy při vyšetření EKG měli věnovat pozornost nejen srdečnímu rytmu, ale i tomuto intervalu [17–20]. QT interval (od začátku kmitu Q do konce vlny T) na EKG je dán trváním akčního potenciálu membrán myocytů. Příčiny prodoužení QT mohou být reverzibilní a ireverzibilní. Interval se fyziologicky mění se srdeční frekvencí (při bradykardii se prodlužuje a při tachykardii naopak zkracuje). Abychom mohli změny QT intervalu porovnávat nezávisle na srdeční frekvenci, stanovujeme korigovaný QT interval (QTc). V onkologii se jako nejpřesnější jeví metoda podle Fridericchiho, kdy  $QTc = QT / (3 \cdot \text{odmocnina z RR intervalu (uváděno v sekundách)})$ . Normální hodnoty QTc jsou 450 ms pro muže a 460 ms pro ženy. Ačkoli není přesně definována závislost mezi prodoužováním QTc a rizikem vzniku maligních arytmií, z literatury víme, že  $QTc \geq 500$  ms nese zhruba 2–3násobné riziko arytmie *Torsade de pointes* (TdP), zatímco pacienti s  $QTc < 500$  ms mají ri-

ziko nízké. Za hranici, která při onkologické léčbě vyžaduje těsnější monitoraci stavu a EKG, se považuje QTc 480ms.

## SRDEČNÍ SELHÁNÍ PŘI HYPERKINETICKÉM OBĚHU (HOHF) SOUVISEJÍCÍ S MM

Kongestivní srdeční selhání je spojené s dušností, únavou, tachypnoí, tachykardií a periferními edémy. Obvykle je spojené s nízkým srdečním výdejem, ale výjimečně může být způsobeno i nadnormálně vysokým srdečním výdejem.

HOHF je výjimečný stav, kdy je zvýšený minutový srdeční výdej, a přesto dochází ke známkám srdečního selhání, obvykle se systémovou kongescí. HOHF je definováno vysokým srdečním výdejem, který je větší než 8 l/min, nebo kardiálním indexem vyšším než 3,9 l/min/m<sup>2</sup>. Normální kardiální index se pohybuje v rozmezí 2,2 až 3,5 l/min/m<sup>2</sup>.

Mezi nejčastější příčiny HOHF patří vasodilatace, případně arteriovenózní zkraty. Arteriovenózní zkraty mohou být jak vrozené, tak získané. Vznik arteriovenózních zkratů je popisován při Pagetově nemoci, hypertyreóze, sepsi a u chronických chorob jater. HOHF je komplikace, která je popisována u více hematologických chorob a mimo jiné také u MM, a to až u 8 % pacientů [21,22]. První popis selhání srdce na podkladě hyperkinetického oběhu byl v časopise *Vnitřní lékařství* publikováno slovenskými autory v roce 1995 [23]. Příčinou jsou arteriovenózní zkraty v ložiscích MM, zvýšená neoangiogeneze a glutaminolýza s následnou hyperamonémií.

HOHF je často diagnostikováno u pacientů s progredujícím MM. Tato komplikace je spojena se signifikantní morbiditou a mortalitou, pokud se nepodaří potlačit progresi základní nemoci. V případech, kdy je příčinou zvýšená angioneogeneze, pomůže léčba antiangiogenní terapií [24,25]. Stanovení diagnózy HOHF je možné s pomocí echokardiografie.

## PLICNÍ HYPERTENZE

Plicní hypertenze je definována zvýšeným tlakem v plicnici; střední tlak v plic-

nici dosáhne či přesáhne 20 mm Hg. Pacienty s prokázanou plicní hypertenzí lze dle příčiny rozdělit do několika skupin:

1. skupina: plicní hypertenze způsobená změnami plicní artérie,
2. skupina: plicní hypertenze způsobená levostranným srdečním selháním,
3. skupina: plicní hypertenze způsobená plicní hypoxií,
4. skupina: plicní hypertenze způsobená chronickým plicním tromboembolismem,
5. skupina: plicní hypertenze multifaktoriálního či neobjasněného původu.

Plicní hypertenze je popisována u části pacientů krevními chorobami; z těch je nejčastější u osob s myeloproliferativními chorobami. Vyskytuje se i u MM a má překvapivě docela vysokou prevalenci ve srovnání s průměrnou populací.

Výskytu plicní hypertenze u nemocných s MM se věnovaly dvě studie. V první byla plicní hypertenze prokázána u 27 % (107 z 390) a měla negativní vliv na prognózu nemocných [26]. V další studii bylo echokardiograficky vyšetřeno 123 osob s MM a plicní hypertenzi našli u 39 z nich (32 %). Autoři této studie však nepopsali negativní vliv zjištěné plicní hypertenze na prognózu nemocných s MM [27].

Plicní hypertenze v běžné populaci je totiž docela vzácná, její výskyt se pohybuje nad či pod 1 % dle definice vyšetřované skupiny osob.

Není jasné, proč mají pacienti s myelomem tak výrazně zvýšenou incidenci plicní hypertenze. Jednou z možných příčin je trombofilie spojená s MM, případně vlivem depozit FLC v srdci, ať již v amyloidové, či amorfni podobě. Vyjma uvedených velkých souborů, v nichž bylo po plicní hypertenzi cíleně pátráno, je v literatuře hodně popisů případů a malých souborů pacientů s myelomem a plicní hypertenzí. Plicní hypertenze u pacientů s MM má obvykle mírný průběh. Pokud se podaří diagnostikovat plicní hypertenzi i stanovit její příčinu, může to vést ke kauzální léčbě [27].

Z uvedených publikací vyplývá, že stanovení diagnózy symptomatického MM by mělo být spojeno i s vyšetřením možných kardiovaskulárních problémů ještě před zahájením léčby. Kardiologové zabývající se touto skupinou pacientů proto vypracovali speciální doporučení pro stanovení kardiovaskulárního rizika a kardiologického monitorování v průběhu léčby MM [28–31]. V našem předchozím článku jsme se zaměřili na vliv antimyelomových léků na kardiovaskulární systém [32].

## ZÁVĚR

Samotný MM jako takový může v některých případech indukovat poruchu kardiovaskulární zdatnosti, v jiných případech zhoršit již stávající problémy. Proto péče o pacienty s MM vyžaduje kompletní internistický přístup a reagování na všechny zdravotní problémy, které pacient má. Téma myelom a srdce pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně podrobně rozebírají Harvanová a další autoři [28–34]. Cílem tohoto textu bylo jen stručně informovat o širší problematice.

## Literatura

1. Adam Z, Bednařík J, Neubauer J, et al. Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu Vnitřní Lék. 2006;52(Suppl 2):9–31.
2. Robinson D Jr., Esseltine D-L, Regnault A, Meunier J, van de Velde H. The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials. Br J Haematol. 2016;174:368–381. doi: 10.1111/bjh.14058.
3. Chari A, Mezzi K, Zhu S, Werther W, Felici D, Lyon AR. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. BMC Cancer. 2016;16(1):912. doi: 10.1186/s12885-016-2955-0.
4. Milan A, Bruno G, Maffei I, et al. Arterial hypertension and multiple myeloma: pathophysiology and cardiovascular risk and 'practical' indications in patients receiving carfilzomib. Curr Hypertens Rev. 2019;15(1):47–53. doi: 10.2174/1573402114666180611110547.
5. Pika T. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy: Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), Myelomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP. Transfuzie Hematol Dnes. 2022;28(Suppl 1):6–40.

6. Adam Z, Harvanová L, Pour L, et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a další nemoci. Praha, Grada 2023, 216 s.
7. 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.
8. Jego P, Paillard F, Ramée MP, et al. Congestive heart failure: revealing light chain deposition disease. Eur J Intern Med. 2000;11(2):101–103. doi: 10.1016/s0953-6205(00)00065-0.
9. Adam Z, Starý K, Kubinyi J, et al. Hyperkalcemie, příznaky, diferenciální diagnostika a léčba aneb důležitost vyšetřování kalcia. Vnitřní Lék. 2016;62(5):370–383.
10. Liu Y, Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, et al. Severe hypercalcemia from multiple myeloma as an acquired cause of short QT. J Electrocardiol. 2018;51(6):939–940. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.07.020.
11. Shiozaki M, Sumiyoshi M, Tabuchi H, et al. A case of J wave syndrome due to severe hypercalcemia with ventricular fibrillation storm and successful treatment of isoproterenol infusion. Int Heart J. 2021;62(4):924–926. doi: 10.1536/ihj.20-798.
12. Ramakumar V, Kothari SS, Seth S, et al. Reversible complete heart block due to hypercalcemia. BMJ Case Rep. 2021;14(1):e238537. doi: 10.1136/bcr-2020-238537.
13. Kolářová Z, Kršek M. Endokrinní onemocnění a jejich vliv na kardiovaskulární systém. Kapitoly z Kardiologie pro Praktické Lékaře. 2016;8(1):22–26.
14. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. Eur J Endocrinol. 2017;177(6):R297–R308. doi: 10.1530/EJE-17-0485.
15. Gan T, Hu J, Liu W, et al. Causal association between anemia and cardiovascular disease: a 2-sample bidirectional Mendelian randomization study. J Am Heart Assoc. 2023;12(12):e029689. doi: 10.1161/JAHA.123.029689.
16. Sutil-Vega M, Rizzo M, Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. Echocardiography. 2019;36(3):585–594. doi: 10.1111/echo.14271.
17. Wang J, An J, Tse G, He P, et al. Prognostic potential of electrocardiographic parameters in patients with multiple myeloma: a retrospective analysis of the multiple myeloma population. Adv Ther. 2020;37(6):2946–2955. doi: 10.1007/s12325-020-01343-9.
18. Passey C, Darbenzio R, Jou YM, et al. Effects of elotuzumab on QTc interval and cardiac safety in patients with multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol. 2016;78(6):1237–1244. doi: 10.1007/s00280-016-3182-8.
19. Jewell RC, Mills RJ, Farrell C, Visser SA. Belantamab mafodotin concentration-QTc relationships in patients with relapsed or refractory multiple myeloma from the DREAMM-1 and -2 studies. Br

J Clin Pharmacol. 2024;90(10):2571–2581. doi: 10.1111/bcp.16133.

20. Gupta N, Huh Y, Hutmacher MM, et al. Integrated nonclinical and clinical risk assessment of the investigational proteasome inhibitor ixazomib on the QTc interval in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(3):507–516. doi: 10.1007/s00280-015-2815-7.

21. Robin J, Fintel B, Pikovskaya O, et al. Multiple myeloma presenting with high-output heart failure and improving with anti-angiogenesis therapy: two case reports and a review of the literature. J Med Case Rep. 2008;2:229. doi: 10.1186/1752-1947-2-229.

22. Carlisi M, Mancuso S, Lo Presti R, et al. High output heart failure in multiple myeloma: pathogenetic considerations. Cancers (Basel). 2022;14(3):610. doi: 10.3390/cancers14030610.

23. Goncalvesová E, Uhliaríková E, Vahančík A, et al. Hypercirkulačné zlyhanie srdca u chorého s plazmocytovou leukémiou Vnitřní Léč. 1995; 41(11):773–776.

24. Marsela E, Hirsch E, Slipczuk L, et al. High-output heart failure in multiple myeloma: novel application of Tc-99m MAA to identify intramedullary shunting. JACC Case Rep. 2024;29(14):102387. doi: 10.1016/j.jaccas.2024.102387.

25. Inanir S, Haznedar R, Atavci S, et al. Arteriovenous shunting in patients with multiple myeloma and high-output failure. J Nucl Med. 1998;39(1):1–3.

26. Bae S, Kim KH, Yoon HJ, et al. Clinical impact of echocardiography-defined pulmonary hypertension on the clinical outcome in patients with multiple myeloma. Medicine (Baltimore). 2020;99(43):e22952. doi: 10.1097/MD.00000000000022952.

27. Sangani RG, Butler M, Kirchner HL, et al. Echocardiography-defined pulmonary hypertension in multiple myeloma: risk factors and impact on outcomes. South Med J. 2016;109(5):282–289. doi:10.14423/SMJ.0000000000000461.

28. Roziaková L, Mlasodievíčová B Úloha kardiálních biomarkerov v monitorovaní kardiotoxicity po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. Vnitř Léč. 2013;59(11):996–1002.

29. Harvanová Ľ, Lábska V, Bojtárková E, et al. Kardiovaskulárne komplikácie u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek – úloha kardiomarkerov. Klin Onkol. 2022;35(6):454–460.

30. Harvanová Ľ, Petříková L, Bojtárová E, et al. Metabolický syndróm u pacientov po alogénnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. Klin Onkol. 2022;35(2):132–138.

31. Harvanová-Roziaková Ľ. Kardiovaskulárne komplikácie mnohopočetného myelomu. 1. vydání, Bratislava HERBA spol. 1921, 128 s.

32. Elbl L, Adam Z, Pour L, Krejčí M. Kardiovaskulární komplikace, které mohou způsobit protimyelomové léky. Transfuzie Hematol Dnes. 2025;31(1):str. doplníme

33. Elbl L. Kardiomyopatie související s protinádorovou léčbou. Cor et Vasa (Brno). 2009;51(9):642–648.

34. Elbl L, Krejčí M, Mayer J, et al. Pozdní kardiální následky po alogenní transplantaci krvotvorné tkáně u nemocných s hematologickou malignitou. Cor et Vasa (Brno). 2004;46(Suppl 4): 17–18.

## PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

Článek vypracovali uvedení čtyři spoluautoři, prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc., do textu vložil po-

hled kardiologa a prof. Zdeněk Adam, prof. Luděk Pour a prof. Marta Krejčí vložili pohled a zkušenosti kliniků léčících mnohočetný myelom.

## 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: 21. 11. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 16. 1. 2025.*

*prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.*

*Interní kardiologická klinika*

*LF MU*

*Kamenice 5*

*625 00 Brno*

*Kardio Elbl s.r.o.*

*Halasovo nám 597/1*

*638 00 Brno*

*e-mail: kardiologie.lesna@seznam.cz*

*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*

# Automatizovaná digitální cytomorfologie zvyšuje spolehlivost diagnostiky kostní dřeně

## Automated digital cytomorphology increases the reliability of bone marrow diagnostics

Starostka D.<sup>1</sup>, Doležilek R.<sup>2</sup>, Miczková P.<sup>1</sup>, Juráňová J.<sup>3</sup>, Chasáková K.<sup>1</sup>, Koláček D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Laboratoř hematonekologie a klinické biochemie, Nemocnice Havířov, p.o.

<sup>2</sup> Oddělení patologie, Nemocnice Havířov, p.o.

<sup>3</sup> Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>4</sup> Oddělení klinické hematologie a hematonekologie, Nemocnice Havířov, p.o.

**SOUHRN:** Expertní cytomorfologická analýza s přirozenou intraexpertní i interexpertní variabilitou zůstává jedním ze základních pilířů multidisciplinární diagnostiky v hematologii. Automatizovaná digitální morfologie s využitím umělé inteligence představuje zásadní transformační evoluční změnu paradigmatu v cytomorfologii kostní dřeně minimalizující subjektivitu a variabilitu hodnocení. Existuje několik analytických platform této metody. Mezi výhody jejich softwaru patří kromě rychlosti a objektivizace analýzy také instruktivní zobrazení celulárního kontextu, nabídka alternativní klasifikace buněk a měření jejich velikosti, možnost vyhodnocení vysokého počtu buněk a detailní hodnocení megakaryopoézy. Zásadními limitacemi metody jsou kvalita zobrazení a chybné klasifikace buněk, jejichž diagnostický a klinický důsledek může být kritický. Rozsáhlá validace analytických zařízení pro digitální cytomorfologii kostní dřeně je nutná zejména pro kavkazskou populaci. I v době převratného technologického rozvoje zůstává expertiza trvale základním kamenem morfologické diagnostiky v hematonekologii.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** automatizovaná digitální morfologie – kostní dřeň – umělá inteligence – klasifikace buněk – diagnostická hematonekologie

**SUMMARY:** Expert cytomorphological analysis with natural intra- and inter-expert variability remains one of the cornerstones of multidisciplinary diagnostics in haematology. Automated digital morphology using artificial intelligence represents a major transformational paradigm shift in bone marrow cytomorphology as it minimises subjectivity and variability in assessments. There are several analytical platforms for this method. In addition to speed and objectification of analysis, software advantages include instructive display of cellular context, offering alternative cell classification and cell size measurement and the ability to evaluate high cell counts and detailed assessment of megakaryopoiesis. Major limitations of this method include the quality of imaging and misclassification of cells, which can have critical diagnostic and clinical implications. Extensive validation of analytical equipment for digital bone marrow cytomorphology is necessary, particularly for the Caucasian population. Even in an era of disruptive technological developments, expertise consistently remains the cornerstone of morphologic diagnosis in haemato-oncology.

**KEY WORDS:** automated digital cytomorphology – bone marrow – artificial intelligence – cell classification – diagnostic haemato-oncology

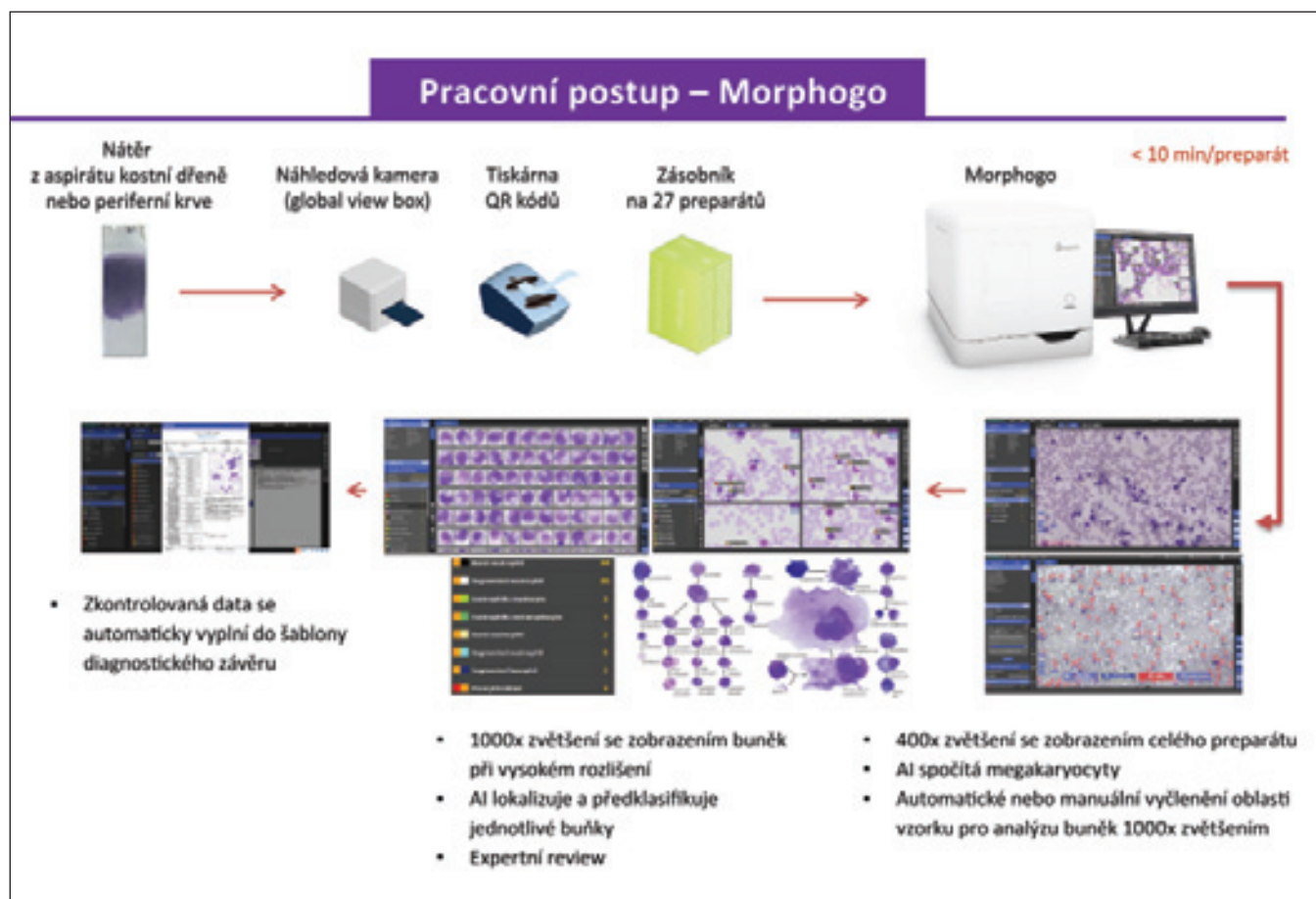
### ÚVOD

Správné cytomorfologické hodnocení a interpretace nátěrů periferní krve (PK) a kostní dřeně (KD) zůstává základem multidisciplinární diagnostiky v hematonekologii [1–3]. Optická mikroskopie je referenční metodou („zlatým standardem“) v cytomorfologické analýze krevních buněk. V hematologii je nutné zobrazení při velkém zvětšení (imerzní objektiv se zvětšením 100×) [1,2,4]. Tato pracná a časově náročná analýza vyža-

duje expertizu vysoce kvalifikovaných a zkušených odborníků a je prováděna přirozenou intraexpertní i interexpertní variabilitou související se subjektivitou hodnocení [1,4,5].

V poslední době došlo k nebyvalému rozvoji v oblasti automatizované klasifikace obrazu a rozhodování s podporou umělé inteligence (AI). Automatizovaná digitální morfologie (ADM) se dosud používala pouze pro nátěry PK. Evoluci ADM představují diagnostické ap-

likace cytomorfologické analýzy buněk KD využívající technologie zobrazování celých preparátů (*whole slide imaging* – WSI) a algoritmů rozpoznávání a klasifikace buněk založených na subdoménách AI, zejména konvolučních neuronových sítích (CNN). Algoritmy AI nejen minimalizují chybnou klasifikaci a identifikují detaily, které by lidskému oku mohly uniknout, ale také otevírají zcela netradiční způsoby interpretace obrazových dat se znalostí skupinového



**Obr. 1. Pracovní postup systému Morphogo.**

Nátěry kostní dřene jsou před automatickým skenováním označeny jedinečným QR kódem. Systém poté provede přehledné zobrazení celého preparátu při zvětšení 400× (*whole slide imaging – WSI*) a zobrazí všechny jaderné buňky a megakaryocyty. Po automatickém nakapání oleje systém plynule přejde na imerzní objektiv, identifikuje jaderné buňky kostní dřene v automaticky vybrané oblasti s cílovým počtem buněk (obvykle standardním počtem 500 buněk podle doporučení ICSH, maximální počet činí 2 000 buněk) a snímá je při zvětšení 1 000×. Možný je také manuální výběr oblasti zájmu (*region of interest – ROI*). Záznam megakaryocytů lze pořídit také při zvětšení 1 000×. Průměrná doba kompletního skenování je u normocelulárního nátěru < 10 min na jedno sklíčko, kapacita skeneru dosahuje až 27 sklíček. U hypocelulárních nátěrů se doba skenování může až násobně prodloužit. Automatická předběžná klasifikace se provádí pomocí sofistikovaného algoritmu trénovaného na rozsáhlém a reprezentativním buněčném datasetu a její provedení trvá pouze několik sekund.

celulárního kontextu analyzovaných populací [1,6–8].

Vzhledem k přirozené subjektivitě konvenčního mikroskopického hodnocení KD a technickým možnostem existuje naléhavá potřeba automatizovaného přístupu k provádění standardizovaného a co neobjektivnějšího myelogramu [9,10]. Přes své výhody není ADM v současné době široce rozšířená v rutinní diagnostice KD. Nedošlo k tomu v důsledku omezených komplexních tréninkových dat a databází, nedostatečné standardizace a validace, systematických chyb a bias a economic-

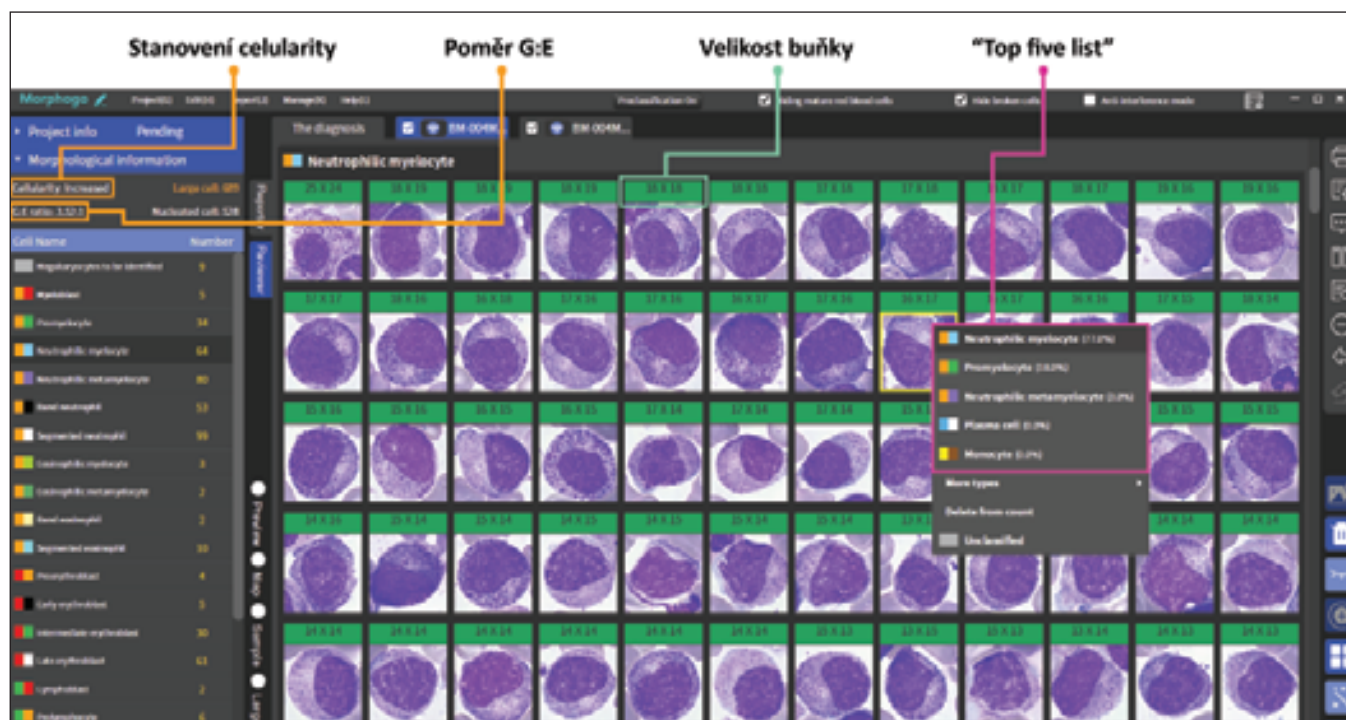
kých aspektů. Vzhledem k těmto zásadním omezením nemůže ADM KD doposud nahradit roli experta v diagnostické hematonekologii [8–10].

### ZÁKLADNÍ PRINCIPY A KOMERČNĚ DOSTUPNÉ PLATFORMY ADM KD Morphogo

Morphogo (Hangzhou Zhiwei Information and Technology Co., Ltd, Čína) je unikátní zařízení ADM s integrovaným skenovacím hardwarem vybaveným kvalitním objektivem se zvětšením 40×, imerzním objektivem se zvětšením 100×

a softwarem řízeným AI a založeným na technologii 27vrstevných CNN. Přístroj dokáže plně skenovat nátěry PK a KD. Inovativní algoritmus rozpoznávání buněk lokalizuje, přesně zaznamenává a předběžně klasifikuje jaderné buňky KD a vydává myelogram [1,5,7]. Software MorphogoReview je velmi intuitivní a má mnoho funkcí a výhod (obr. 1). Přístroj ukládá kompletní informace ve formě digitálních obrázků na svůj mimořádně kapacitní lokální server (obr. 2) [1,5,7].

Rozsáhlé validační studie v Číně prokázaly, že systém Morphogo má vysokou konzistenci v klasifikaci buněk KD, vč. ro-



**Obr. 2. Funkce software MorphoReview.**

Snímek obrazovky s výsledkem ze softwaru MorphoReview. Software MorphoReview má řadu výhod, které zvyšují kvalitu analýzy: objektivizace bunčnosti nátěru KD, uvedení počtu spočítaných buněk, výpočet poměru G : E, měření velikosti buněk. Návrh alternativní klasifikace každé buňky s pěti nejpravděpodobnějšími možnostmi zařazení („top five list“), vč. % pravděpodobnosti, výrazně usnadňuje expertní rozhodování v případě nejasných, hraničních nebo vysoce patologických buněk.

bustní a stabilní shody s profesionálními hematopatologi [5,8,9]. Tento systém je špičkovým zařízením v oboru s významným dopadem na pracovní postupy laboratoře [7]. Na rozdíl od jiných platforem má systém Morpho certifikát CE-IVDR pro diagnostiku KD. Informace, které byly publikovány o používání systému Morpho, se týkají především cytologie KD, vč. potřebných validačních údajů u asijské populace [5–13]. Spolehlivé validační studie pro kavkazskou populaci chybějí a jsou velmi žádoucí.

### CellaVision

Společnost CellaVision (Lund, Švédsko) má 30 let zkušeností s aplikací AI v hematologické ADM a nabízí řadu digitálních morfologických analyzátorů s různou výkonností a různými řešeními softwaru. Její platformy pro ADM PK a tělních tekutin s využitím aplikace CellaVision Peripheral Blood and Body Fluid Applications jsou celosvětově nejpoužívanější



**Obr. 3. Analyzátor CellaVision DC-1 a aplikace CellaVision Peripheral Blood and Body Fluid. S laskavým svolením společnosti CellaVision.**

(obr. 3). Základními kameny technologie CellaVision jsou: umělá inteligence (podporuje rozhodování, zvyšuje rychlost a zdokonaluje kvalitu analýzy), přesná mechanika (dokáže pracovat s mikrometrovou přesností při vysokých rychlostech), pokročilá zobrazovací řešení

(poskytují maximální kvalitu obrazu) a snadno použitelné rozhraní (zprístupňuje sofistikovanou technologii uživateli snadno pochopitelným způsobem). Analyzátoři CellaVision používají technologii Absolute Focus, která je založena na patentované AI, jež najde optimální





Obr. 4. RAL®StainBox (A) a zařízení Sysmex SP-50 (B). S laskavým svolením společností CellaVision a Sysmex CZ.



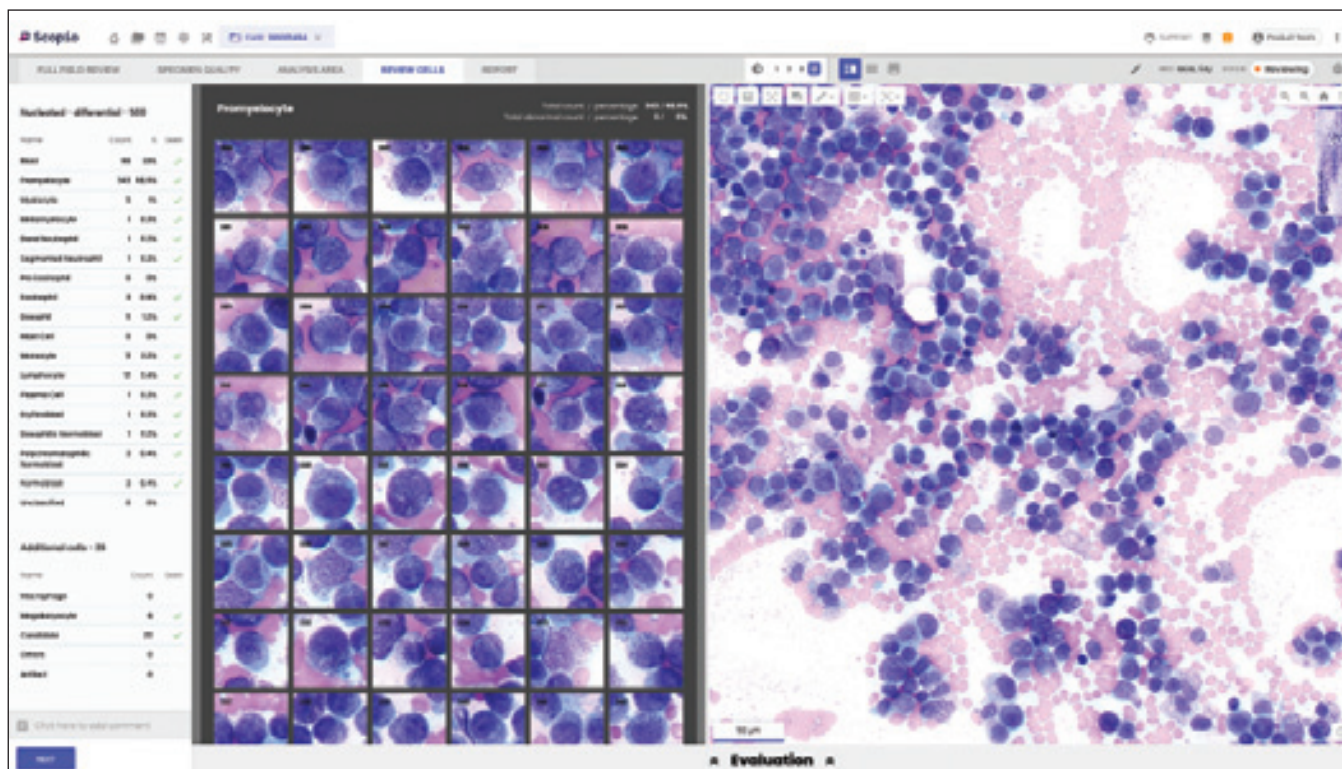
Obr. 5. Dvě velikostní varianty zařízení Scopio. Snímek laskavostí firmy Beckman Coulter.

polohu zaostření snímaného objektu, což zajišťuje vynikající kvalitu obrazu. Kvalitní nátěry a barvení jsou základním předpokladem kvalitní cytologické analýzy. Pro standardizované barvení a zhotovení nátěrů lze použít produkty, jako je RAL® StainBox s bezmetanolovým barvivem MCDh, nebo barvicí automat, jako např. zařízení Sysmex SP-50 (obr. 4). CellaVision Remote Review Software, který je k dispozici již více než 20 let, a řešení Server Software podporují konektivitu a umožňují prohlížet, upravovat a ověřovat diferenciální rozpočty distančním způsobem v libovolném čase. Rozhraní CellaVision usnadňuje spolupráci mezi kolegy a podporuje konzultace odborníků na morfolologii. Společnost CellaVision v současné době vyvíjí software, který umožní analýzu nátěrů z aspirátu kostní dřene a napomůže standardizovanějšímu způsobu provádění myelogramu. Ve vývoji této aplikace zúročila společnost CellaVision své dlouholeté zkušenosti na poli digitální cytomorfolgie. Aplikace CellaVision pro ADM KD byla v ČR prezentována v listopadu 2024. Proces certifikace CE-IVDR této nové platformy aktuálně probíhá.

Najít kvalifikovanou pracovní sílu je stále obtížnější. CellaVision pomáhá školit novou generaci morfoloogů také tím, že nabízí řešení softwaru Proficiency, které pomáhá laboratořím zlepšovat a udržovat morfologické dovednosti pracovníků.

### Scopio

Scopio (Scopio Labs, Izrael) je další pokročilý komerčně dostupný přístroj pro ADM se standardní multilicencí pro vzdálený přístup pomocí internetu. Zařízení má dvě varianty provedení lišící se svou kapacitou (obr. 5). Přístroj je vybaven objektivem se zvětšením 40× a aplikuje rekonstrukci do obrazu s vysokým rozlišením celého pole, které odpovídá rozlišení imerzního objektivu se zvětšením 100× (obr. 6). Výsledky systému jsou dobře zdokumentovány při vyšetření PK pomocí aplikace Full Field PBS [14]. Nová aplikace pro hodnocení KD s ná-



**Obr. 6. Scopia Full Field BMA.**

Na snímku obrazovky softwaru aplikace Scopia Full Field BMA vpravo je digitální záznam části nátěru KD. Vlevo od něj jsou zobrazeny jednotlivé buňky kostní dřeně, které byly přístrojem vyhodnoceny jako promyelocyty. Zcela vlevo se nachází numerický myelogram s absolutním i relativním rozpočtem jaderných buněk KD. Snímek laskavostí firmy Beckman Coulter.

zvem Full Field BMA dokáže zobrazit digitální snímky kostní dřeně po panoptickém barvení a cytochemickém barvení zásob železa (pruská modř). Pro získání vysoce kvalitního obrazu systém pořizuje několik snímků preparátu KD za různých světelných podmínek a umožňuje skenování všech relevantních částí preparátu. Na základě přítomnosti částic a prekurzorových buněk KD Scopia vyhodnotí kvalitu vzorku a dále lokalizuje, předběžně klasifikuje a počítá jaderné buňky. Při hodnocení buněk pomáhá systém AI na podporu rozhodování, přičemž morfolog má průběžně plnou kontrolu nad celým pracovním procesem. Po dokončení analýzy umožňuje Scopia vytvoření zprávy v souladu s doporučeními International Council for Standardisation in Haematology. Účinnost zařízení Scopia s aplikací pro hodnocení KD byla úspěšně ověřena v sofistikované studii srovnávající ADM s manuální analýzou a expertním hodnocením s ohledem na kvalitu vzorků a reprodukovatel-

nost [15–17]. Proces certifikace CE-IVDR aktuálně probíhá.

### Vision Bone Marrow

V oblasti moderní diagnostiky KD představuje modul pro klinické aplikace Vision Bone Marrow (Vision Ultimate, Cell Imaging Analyzer; West Medica, Raskousko; obr. 7) významný krok vpřed. Tento pokročilý modul využívá algoritmy AI k automatickému skenování a klasifikaci širokého spektra buněk aspirátu KD, což výrazně zlepšuje přesnost, rychlost a spolehlivost laboratorních výsledků. Tento modul umožňuje detailní analýzu hematopoetických buněk včetně blastických buněk a megakaryocytů.

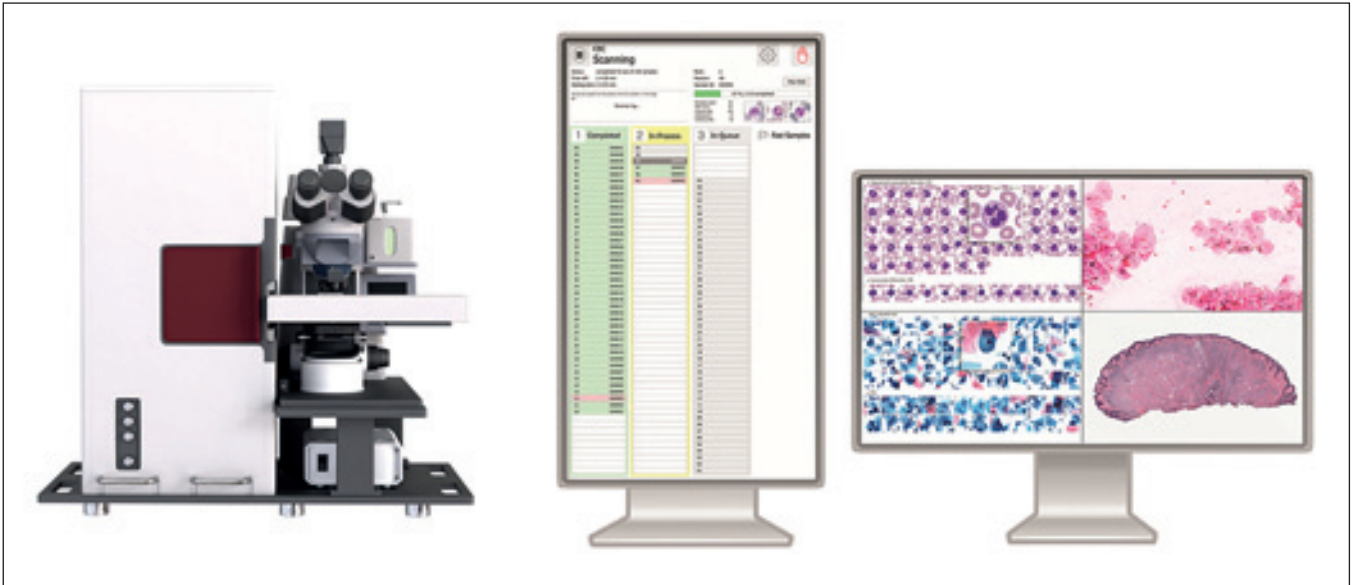
Proces analýzy probíhá ve dvou fázích:

1. skenování s objektivem 10×: detekce oblastí zájmu (ROI), vyhledávání megakaryocytů a abnormálních buněk pomocí pokročilých kalibračních algoritmů;
2. skenování s objektivem 63×/100× a imerzním olejem: detailní analýza

specifických buněčných struktur, automatická předběžná klasifikace buněk a počítání elementů KD pomocí AI.

Aplikační modul je vybaven pokročilými režimy automatického zaostřování (*autofocus mode*), jež zajišťují optimální kvalitu obrazu v průběhu každé fáze analýzy. Tato nastavení zlepšují kvalitu obrazu i přesnost analýzy a umožňují flexibilní přístup k práci s různými typy vzorků.

Integrace AI umožňuje řadu inovací. Minimalizace subjektivity souvisí s možností automatického výběru ROI, který eliminuje variabilitu výsledků způsobenou lidským faktorem. Vzdálený přístup využívající Modul Vision Remote umožňuje distanční přístup k datům a výsledkům, čímž podporuje telemedicínu a spolupráci mezi specialisty. Efektivní správu dat zajišťuje Modul Vision Manager sloužící k centrálnímu řízení dat a analytických procesů. Uložení výsledků je možné pomocí exportu do formátu PDF nebo do la-



Obr. 7. Zařízení Vision Ultimate, Cell Imaging Analyzer. Snímek laskavostí firmy West Medica.

boratorního informačního systému. Důležitá je též digitální archivace; virtuální preparáty neztrácejí kvalitu a lze je trvale využít pro konzultace, výzkum a vzdělávání. Aplikační modul zlepšuje standardizaci diagnostických procesů a zvyšuje efektivitu laboratoře snížením její časové i ekonomické zátěže. Virtuální preparáty se nezhodnocují a mohou být opakovaně použity pro výuku, výzkum či revize výsledků. Proces certifikace CE-IVDR aktuálně probíhá.

Aplikační modul Vision Bone Marrow byl rovněž využit v několika studiích a výsledky byly prezentovány formou posterových sdělení na konferenci International Society of Laboratory Hematology v roce 2019 (Deiteren K. et al. Evaluation of an automated bone marrow slide scanning unit) a na kongresu European Association for Haematopathology v roce 2024 (Brezaniová I. et al. The use of deep learning neural networks in analysis and differentiation of cells in bone marrow aspirate).

### VÝHODY ADM OPROTÍ KONVENČNÍ OPTICKÉ MIKROSKOPII

ADM KD skýtá kromě automatizace, rychlosti, objektivizace a kvalitního zobrazení (obr. 8) řadu dalších předností oproti konvenčnímu hodnocení opti-

kou mikroskopii. Vzhledem k tomu, že autoři mají delší praktické zkušenosti výhradně s analytickou platformou Morphogo, prezentují výhody ADM zejména s využitím příkladů z tohoto zařízení.

#### Objektivní stanovení celularity nátěru KD

Údaj o celularitě nátěru KD je např. součástí softwaru MorphogoReview (obr. 2). Systém dokáže pomocí sofistikovaného algoritmu automaticky vyhodnotit buněčnost v nátěrech kostní dřeně do pěti úrovní. Nejprve s využitím „40× Region Scoring“ hodnotí rozložení buněk v rámci oblastí skenovaných při zvětšení 400× a identifikuje nejlepší místa pro podrobnou analýzu. Poté „40× Cell Analysis“ měří regiony erytrocytů a jaderných buněk ve vybraných oblastech. Nakonec Morphogo vypočítá poměr celkové plochy erytrocytů a jaderných buněk. Tento poměr se porovnává s referenčním standardem odvozeným z tréninkové databáze, přičemž buněčnost KD se kategorizuje do pěti úrovní: výrazně zvýšená, zvýšená, normální, snížená a acelulární.

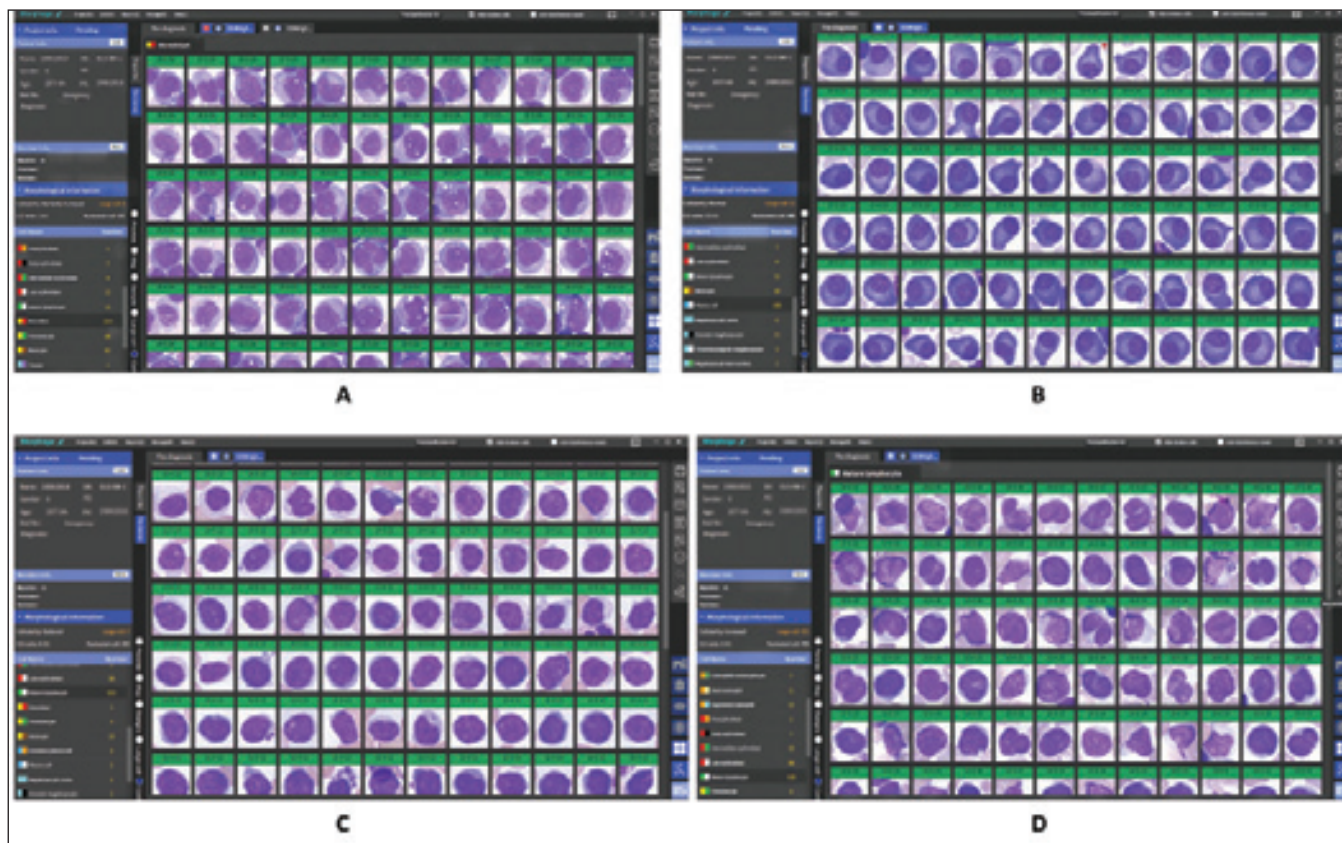
#### Objektivizace kontaminace aspirátu KD periferní krví

Míru kontaminace aspirátu KD lze do jisté míry objektivizovat na základě současné přítomnosti těchto příznaků: snížená ce-

lularita nátěru, zvýšení poměru G:E (automatický výpočet provádí např. MorphogoReview software, obr. 2), výrazné snížení až chybění mladších stádií v jednotlivých vývojových řadách, zvýšené zastoupení neutrofilních segmentů a tyčí, zvýšené zastoupení lymfocytů, zvýšené zastoupení monocytů, snížené zastoupení či absence vývojových stádií buněk KD (megakaryocytů, erytroblastů).

#### Nabídka alternativních možností klasifikace pro každou hodnocenou buňku na základě klasifikační pravděpodobnosti

V případě cytomorfolgie úzce příbuzných či podobných klasifikačních kategorií může být morfologická kategorizace obtížná a zatížená eventualitou konfliktní expertizy [9]. Také rozpoznávací schopnosti systémů ADM jsou zatíženy určitou mírou chybné klasifikace. Je tomu např. u dysplastických nebo vysoce atypických buněčných elementů, které ukazujeme na obr. 9. Návrh alternativní klasifikace každé buňky s pěti nejpravděpodobnějšími možnostmi klasifikace („top five list“ u Morphogo, obr. 2) vč. % pravděpodobnosti výrazně usnadňuje odborné rozhodování v případě nejasných, hraničních nebo vysoce patologických buněk. Identickou funkcí disponuje aplikace pro ADM KD od výrobce CellaVision.



**Obr. 8. Příklady zobrazení patologií kostní dřeně v softwaru Morpho.**

Na snímcích obrazovky software Morpho jsou prezentovány případy akutní myeloidní leukemie (blasty, A), mnohočetného myelomu (neoplastické plazmocyty, B), Waldenströmovy makroglobulinémie (neoplastické lymfocyty, C) a Sézaryho syndromu (neoplastické lymfocyty, D)

### Přehledné a instruktivní zobrazení celulárního kontextu klasifikace

Přehledné zobrazení celulárního kontextu klasifikace je jednou z nejvýznamnějších předností ADM. Současné skupinové zobrazení elementů jednoho buněčného typu usnadňuje kategorizaci obtížně zařaditelných buněk, usnadňuje a zrychluje expertní korekci chybné klasifikace a detailnější charakteristiku cytomorfoloických rysů patologických populací vč. přesnější kvantifikace dysplastických změn. Poskytuje též možnost rozlišení a roztřídění fyziologických a patologických subpopulací v rámci jednoho buněčného vývojového typu na základě společných cytomorfoloických znaků (obr. 10). Proces správné finální expertní kategorizace je též výrazně usnadněn automatickou předběžnou klasifikací hraničních intra-liniových a inter-liniových forem. Přehledné zobrazení celulárního kontextu vč. alternativní kategorizace je mimořádnou a dosud ne-

využitou možností usnadňující správnou klasifikaci buněk KD i špičkovým a vysoce zkušeným morfologům.

### Uvedení údaje o velikosti buňky

Velikost buňky je jedním ze základních cytomorfoloických atributů, její přesné měření se však v rutinní cytomorfologii KD nevyužívá. Automatizované a systematické měření tohoto elementárního celulárního parametru (obr. 2) poskytuje velmi cenné objektivní údaje pro studium hemopoézy a přesnější definici jejich cytopatologických změn. Jako jeden příklad za všechny uvedme definici mikromegakaryocyty.

### Přehledné a kvalitní zobrazení vysokého počtu megakaryocytů a kontextuální zobrazení jejich cytomorfoloických změn

Systematické zobrazení všech megakaryocytů v nátěru kostní dřeně otevírá

nebývalý prostor pro daleko spolehlivější diferenciální diagnostiku reaktivních změn hemopoézy, myeloproliferativních neoplázií a myelodysplastických neoplázií. Přístup založený na AI sloužící ke klasifikaci komplexních cytologických a topografických vlastností megakaryocytů má potenciál významně zpřesnit integrativní diagnostiku jednotlivých typů Ph-negativních myeloproliferativních neoplázií jako doplněk standardní histologie a genetického testování [18–20]. Pro cytomorfoloickou analýzu a hlubší studium megakaryopoézy nikdy v historii nebyl k dispozici tak rozsáhlý a kvalitní materiál (obr. 11).

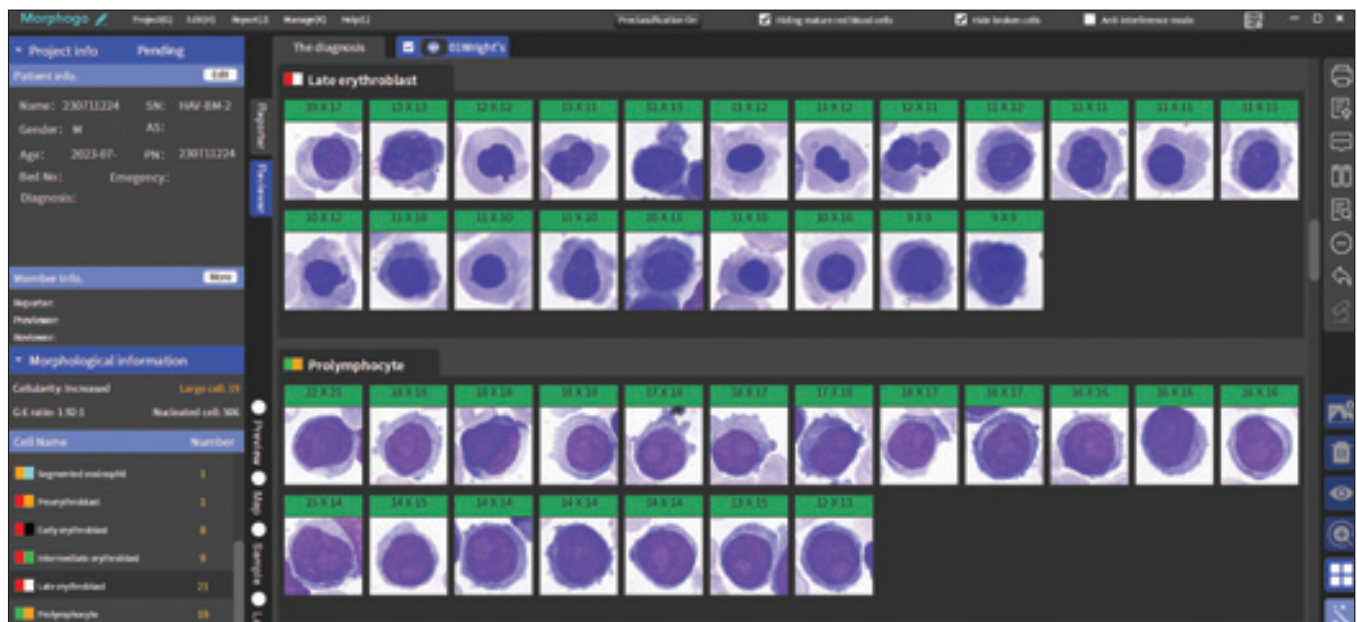
### Vyhodnocení vysokého počtu buněk

Vyhodnocení vysokého počtu buněk umožňuje v řadě případů podat reprezentativní obraz KD. Je tomu zejména v případech méně kvalitních ná-

Buňka	Expertní klasifikace	Preklasifikace Morphogo	Buňka	Expertní klasifikace	Preklasifikace Morphogo
	Myeloblast	Lymfocyt		Atypický lymfocyt	Neklasifikovatelný blast
	Myeloblast	Atypický lymfocyt		Atypický lymfocyt	Neklasifikovatelný blast
	Myeloblast	Promyeloct		Atypický lymfocyt	Neklasifikovatelný blast
	Neutrofilní metamyeloct	Monocyt		Atypický lymfocyt	Polychromní erythroblast
	Neutrofilní tyč	Monocyt		Nezralý plazmocyt	Monocyt
	Eozinofilní myeloct	Promyeloct		Plazmablast	Promyeloct
	Neutrofilní myeloct	Promyeloct		Promonocyt	Neklasifikovatelný blast

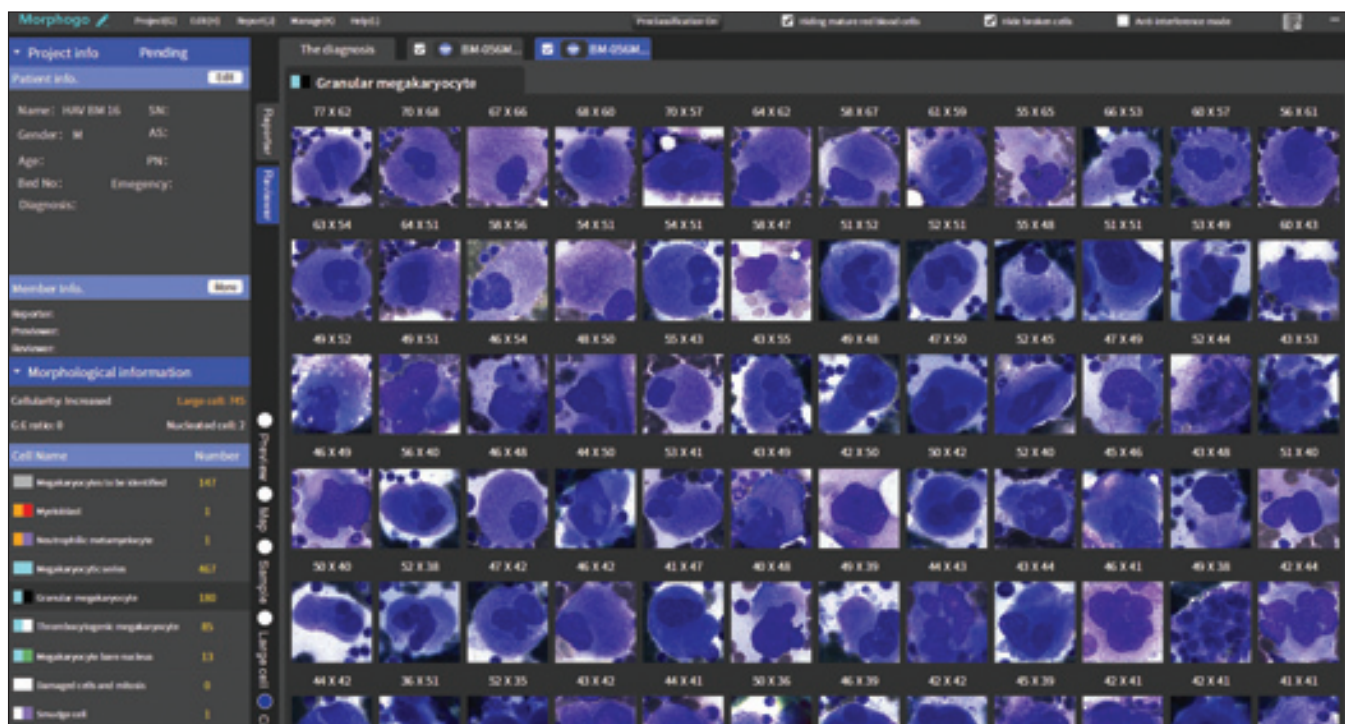
**Obr. 9. Chybné klasifikace při ADM kostní dřeně s využitím Morphogo.**

Příklady chybných klasifikací v myeloidní, lymfocytární, plazmocelulární a monocytární linii jsou uvedeny jako srovnání expertní klasifikace a předběžné klasifikace pomocí Morphogo. Obrázky buněk získány ze softwaru MorphogoReview. Kategorizace některých elementů byla velmi obtížná i pro experta a příklady byly vybrány právě z důvodu zdůraznění této okolnosti s vědomím eventuality konfliktu expertizy. Referenční expertní klasifikace byla výrazně usnadněna zobrazením buněčného kontextu a také pomocí „top five list“. Referenční experty byli MUDr. David Starostka, Ph.D., a Mgr. Petra Miczková; experti vyjádřili shodný názor na klasifikaci prezentovaných buněk.



**Obr. 10. Celulární kontext klasifikace.**

Snímek obrazovky s výsledkem softwaru MorphogoReview. Případ synchronního postižení kostní dřeně splenickým B-lymfomem s prominujícími nukleoly a MDS s nízkým počtem blastů a multilineární dysplázií. Software umožňuje vyčlenění subpopulace atypických lymfocytů, u které tak lépe vyniknou patologické cytomorfolgické rysy. Při kontextuálním zobrazení ortochromních erythroblastů jsou na první pohled zřejmé většinové dysplastické změny.



**Obr. 11. Kvalitní zobrazení vysokého počtu megakaryocytů.**

Snímek obrazovky s výsledkem softwaru MorphoReview. V případě reaktivní hemopoézy bylo v jediném nátěru při velkém zvětšení zobrazeno více než 700 pleomorfních megakaryocytů.

těrů KD, nátěrů KD s nerovnoměrnou buněčností nebo u diskretní infiltrace KD patologickými buňkami. Např. platforma Morphogo umožňuje nasnímat až 2 000 buněk v jednom nátěru KD.

### KAZUISTIKA 1

Pacient, muž ve věku 39 let, byl ambulantně vyšetřován z důvodu výrazných bolestí v dolní části zad. Vyšetření pomocí CT a MRI prokázala 3 ložiska sleziny a mnohočetný lytický proces axiálního skeletu; postižení obratle L1 mělo měkkotkáňovou komponentu zasahující do páteřního kanálu. Výsledky základního laboratorního vyšetření byly fyziologické, až na mírnou hyperurikémii a nevelké zvýšení laktátdehydrogenázy. Byla provedena trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní s aspirací KD. Zodpovědné vyhodnocení hypocelulárních nátěrů bylo s využitím optické mikroskopie pracné a zdlouhavé (obr. 12A). Vyhodnocení 500 buněk trvalo zkušené morfoložce 36 min. Kostní dřeň byla velmi diskretně infiltrována velkými vysoce patologickými blastoidními ele-

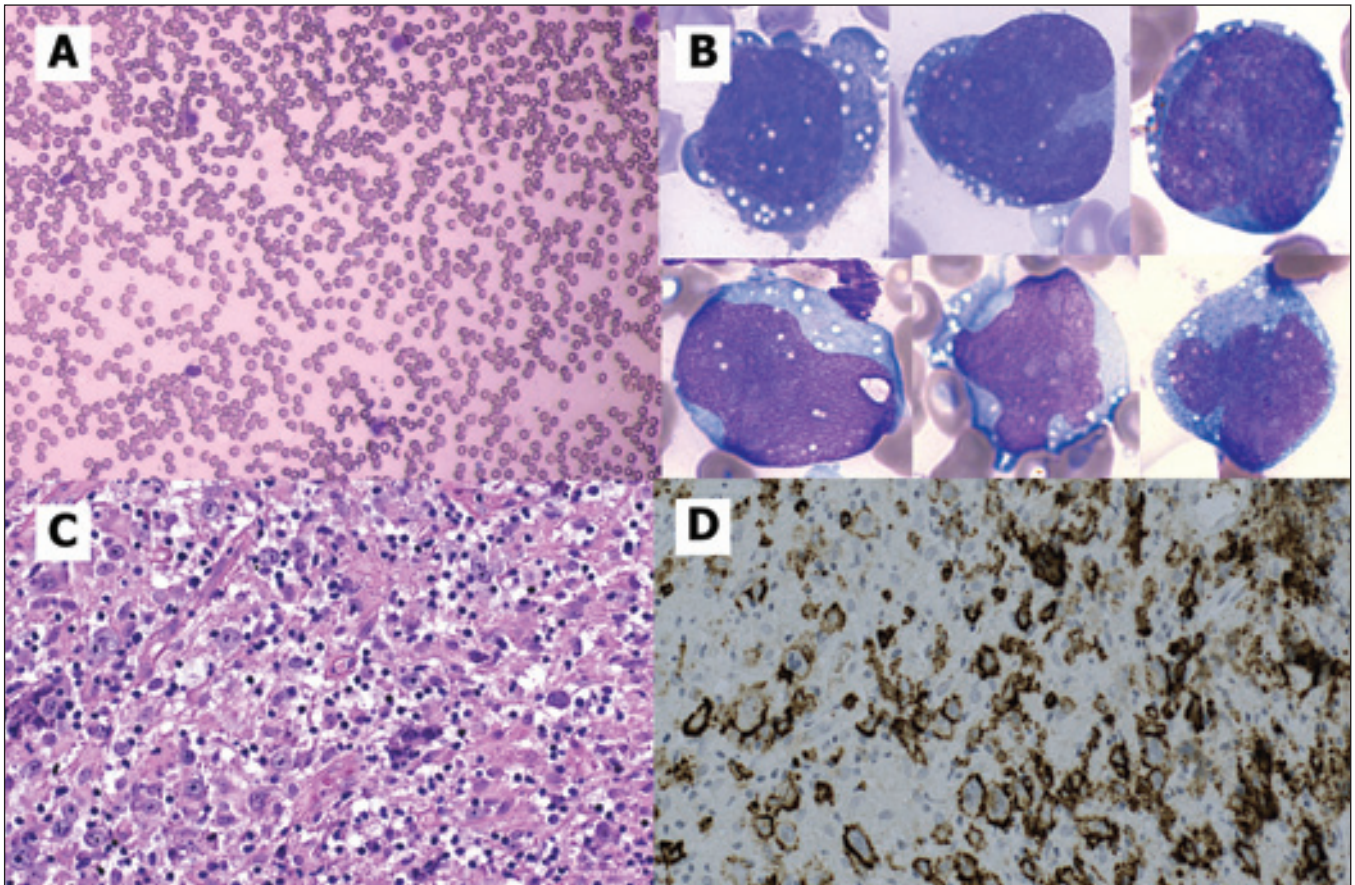
menty v zastoupení 4,2 % (obr. 12B). Průtoková cytometrie prokázala v KD B-lymfocytární klon se zralým non-deskriptivním imunofenotypem. Diferenciální diagnóza zahrnovala difúzní velkobuněčný B-lymfom, Burkittův lymfom a *high-grade* B-lymfom. Histologické vyšetření s imunohistochemií a genetickým testováním potvrdilo difúzní velkobuněčný B-lymfom blíže nespecifikovaný (obr. 12C, D). Při použití ADM *ex post* a vyhodnocení 500 jaderných elementů během 14 minut bylo kvantitativní zastoupení velkých neoplastických lymfocytů 1,6 % (obr. 13A), při cílovém počtu 2 000 buněk trvalo skenování nátěru 34 minuty, kvantita velkých neoplastických lymfocytů byla 2,9 % a morfoložce obraz byl pro detekci neoplastického postižení KD mnohem přesvědčivější (obr. 13B). Popis případu dokumentuje užitečnost ADM KD při rychlosti skenování, analýze hypocelulárních nátěrů KD a diskretním neoplastickým postižení KD a podtrhuje význam hodnocení celulárního kontextu patologických populací.

### KAZUISTIKA 2

Pacient, muž ve věku 80 let, byl ambulantně vyšetřován pro váhový úbytek a nechutenství. Důvodem vyšetření kostní dřeně byla těžká makrocytární anémie, závažná trombocytopenie a leukocytóza s erytroleukemoidním obrazem a monocytózou  $3,97 \times 10^9/l$ . Cytomorfologie kostní dřeně byla zcela příznačná pro chronickou myelomonocytární leukemii. Rozpoznání této nemoci představuje trvalou diagnostickou výzvu zejména z důvodu rozlišení elementů dysplastické monocytární linie a granulopoézy a správné klasifikace klíčových monocytárních prekurzorů (monoblastů a promonocytů). Predběžná klasifikace pomocí ADM, „*top five list*“ a zobrazení buněčného kontextu významně usnadňují správnou kategorizaci těchto buněk (obr. 14).

### DISKUZE

Nedávná italská studie prokázala, že expertní hodnocení digitalizovaných aspirátů KD poskytuje kvantitativní a kvalitativní výsledky srovnatelné s tra-



**Obr. 12. Postižení kostní dřeně difuzním velkobuněčným B-lymfomem.**

Aspirát a nátěry kostní dřeně byly značně hypocelulární (A – nátěr KD barvený MGG při zvětšení 200×). Při pečlivé cytologické analýze byly nalezeny velké patologické blastoidní elementy charakteru imunoblastů s bazofilní vakuolizovanou cytoplazmou. (B) Výřezy jednotlivých buněk, nátěr KD barvený MGG při zvětšení 1 000×. Histologie s imunohistochemií a genetickým vyšetřením prokázala difuzní velkobuněčný B-lymfom (C – trepanobiopsie, hematoxylin-eozin, zvětšení 200×; D – trepanobiopsie, imunohistochemie CD20, zvětšení 200×, CD20 pozitivita imunoblastů).

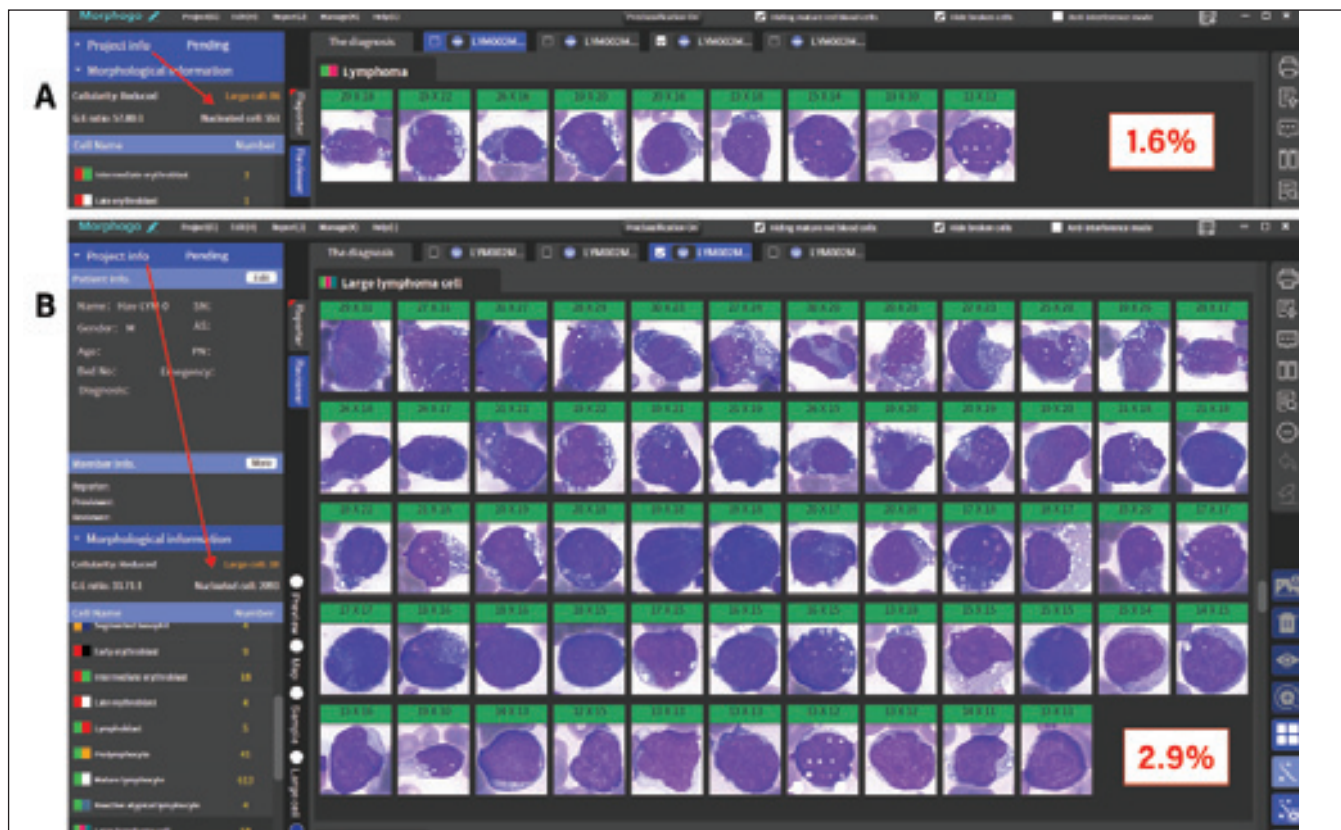
diční mikroskopickou analýzou, aniž by se snížila spolehlivost v rutinní diagnostice [21]. CNN, které jsou reprezentativními algoritmy hlubokého učení, mají široké využití také v klinické medicíně. Vzhledem k výjimečné schopnosti CNN extrahovat obrazové znaky se řada studií soustředila na jejich vývoj a využití v klinických podmínkách při rozpoznávání objektů a klasifikaci obrazu s cílem snížit pracovní zátěž zdravotníků a zvýšit přesnost klinické diagnostiky [7,9,22–25]. ADM představuje inovativní využití CNN také v cytomorfolologii KD.

Mezi výhody ADM založené na WSI a CNN patří bezprecedentní rychlost zpracování, vzdálený přístup, snížení únavy a výrazné zlepšení morfologické

výuky. Automatizace, standardizace a harmonizace procesu mikroskopického vyšetření kostní dřeně eliminuje subjektivitu hodnocení. Digitalizace obrazu přináší také výrazné snížení počtu mikroskopických revizí preparátů PK a s tím související úsporu času a nákladů. Virtuální preparáty se časem nezhoršují, mají minimální nároky na skladování, jsou dostupnější pro recenze, konzultace a publikace. Umožňují též vytváření digitálních obrazových archivů, rozsáhlých databází a knihoven [1,2,4,6,7]. Především je vzhledem k přirozené subjektivitě konvenčního expertního vyšetření optickou mikroskopií uspokojena naléhavá potřeba automatizované, standardizované a objektivní cytomorfologické analýzy [9]. Trénink AI zapojené do ADM

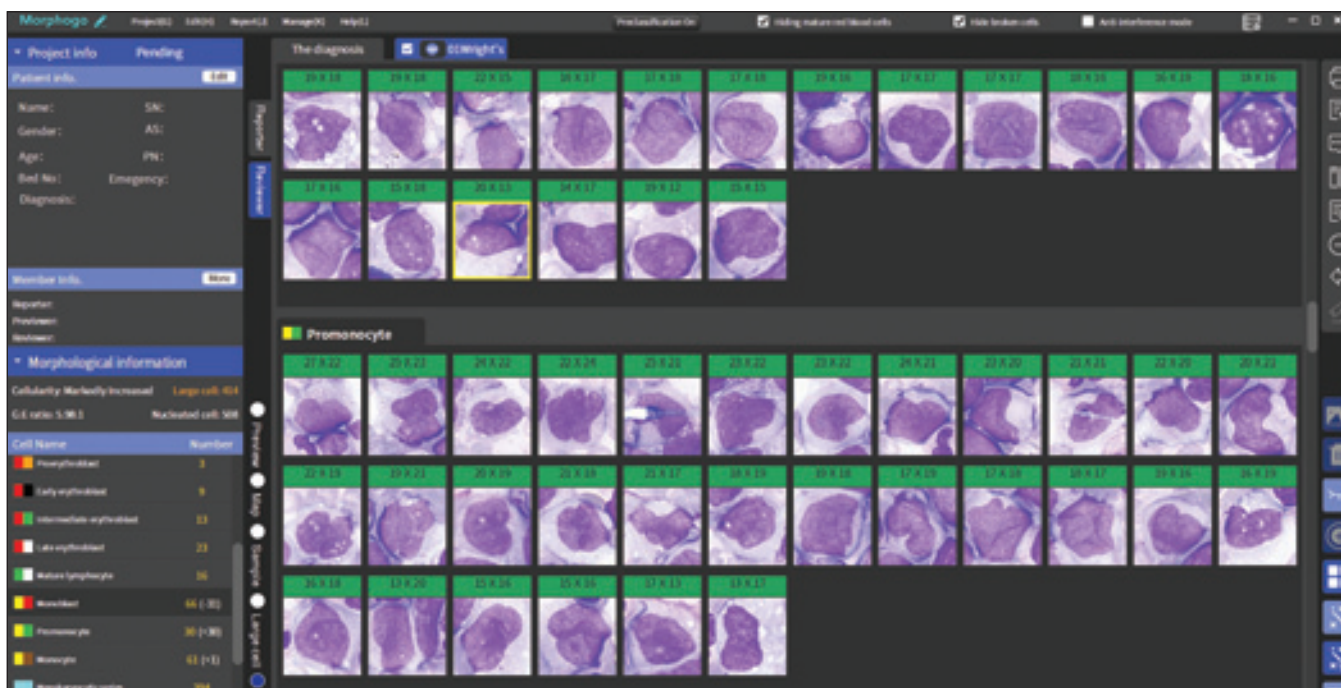
probíhá s využitím rozsáhlých datasetů čítajících miliony buněk s expertní anotací; některé platformy ADM disponují samoučícím modulem využívajícím pro průběžný trénink AI aktuálních klasifikačních dat.

Kvalita cytomorfologického vyšetření KD se mezi laboratořemi liší. Rozsáhlá polská studie porovnávající výsledky externí kontroly kvality cytologického vyšetření KD ze 62 laboratoří po dobu 6 let dokumentovala 89,3 % správných výsledků. Správné výsledky numerického myelogramu poskytlo 77,5 % laboratoří; horších výsledků bylo dosaženo při testování počtu megakaryocytů a identifikaci buněk z fotografií. Nejhorší výsledky byly při hodnocení dysplázie a klinické interpretaci mikroskopického



**Obr. 13. Vyhodnocení vysokého počtu buněk v hypocelulární KD.**

Snímek obrazovky s výsledkem softwaru MorphoReview. Je prezentován případ diskrétního postižení KD difuzním velkobuněčným B-lymfomem s velmi chudými nátěry KD. Zvýšení počtu hodnocených buněk KD přineslo velmi rozdílné výsledky v zastoupení neoplastických lymfocytů, daleko lépe byl zřejmý celulární kontext neoplastické populace. (A, B) Analyzovaný počet buněk je označen šipkou.



**Obr. 14. Chronická myelomonocytární leukemie.**

Snímek obrazovky s výsledkem softwaru MorphoReview. Případ postižení kostní dřeně chronickou myelomonocytární leukemií. Software napomáhá spolehlivějšímu rozlišení monoblastů, promonocytů a dysplastických monocytů.



vyšetření (54,1 %, resp. 58,6 % správných výsledků) [26]. Předchozí studie také dokumentovaly značnou inter-expertní a intra-expertní variabilitu v řadě diagnostických situací vč. rozpoznávání hematolymfoidních neoplázií zahrnujícího manuální analýzu nátěrů PK a KD [27–40]. Tyto rozdíly mezi morfologií mohou mít diagnostické důsledky. Např. morfologické rozlišení mezi normálními a dysplastickými buňkami u MDS je často velmi obtížné, a proto vyžaduje značné zkušenosti. Nejistý úsudek v případě diskrétních změn může být příčinou diagnostických rozdílů mezi pozorovateli a nemocnicemi [27,28]. Specifita dysplastických změn je rozdílná a jejich posouzení je subjektivní [27,29,30]. Rozsáhlá studie s téměř 100 000 buněk ze 499 nátěrů PK prokázala značný rozptyl mezi pozorovateli při hodnocení dysplastických znaků. Mnozí morfologové nerozpoznali cytoplazmatickou hypogranularitu ani v situacích, kdy v neutrofilech chyběla téměř všechna granula; často též byla přehlédnuta pseudo Pelger-Huětova anomálie [27]. Jiné studie u MDS prokázaly, že inter-expertní diskrépance dosahuje 10–33 % podle typu MDS a je významná zejména v případech s unilineární dysplázií [31,32]. Také hranice 2 % blastů v KD nemusí být pro morfologii v reálné praxi snadno reprodukovatelná [30]. U akutních leukemií morfologická diskordance v jedné ze studií dosáhla 19–29 %, u APL dokonce 43 % a u HCL 57 % [33]. Také intra-expertní variabilita může mít klinický význam [28–30,34–40]. Diagnostická variabilita může být snížena za pomoci AI [34–37,39]. Analýzy prováděné moderními automatizovanými přístroji pro hodnocení nátěrů PK vykazují silnou korelaci s manuálním hodnocením s konzistencí předběžné klasifikace od 87 % do 92 %, s vyšší klasifikační konzistencí u běžných typů buněk, ale slabší konzistencí u některých klinicky důležitých buněčných podskupin vč. blastických buněk [14,41–43]. Počítačové modely při vyšetření kostní dřeně eliminují expertní variabilitu při identifikaci oblastí a buněk

díky sofistikované algoritmické analýze mnohem většího počtu oblastí preparátu a buněk. Propracovaný a vysoce standardizovaný proces výběru reprezentativních oblastí nátěru pro analýzu může být v mnoha případech spolehlivější než výběr oblastí při konvenční světelné mikroskopii. Systematická analýza podstatně většího počtu oblastí preparátu a buněk s cílem optimalizace výběru oblastí pro buněčnou klasifikaci snižuje uživatelskou variabilitu a *bias*.

Správná identifikace jednotlivých morfologických kategorií může být obtížná a náročná, zejména u úzce příbuzných klasifikačních kategorií s morfologickou podobností [9]. Expertní nález, který je vždy zatížen určitou mírou subjektivity, nemusí být považován za definitivní a jediný správný, zejména v případech hraniční nebo nejednoznačné buněčné klasifikace, např. u dysplastických nebo vysoce atypických elementů. Systémy ADM překonaly mnohá technická omezení předchozích modelů založených na CNN a prokázaly vysokou schopnost identifikace různých buněčných typů, vč. elementů granulopoézy, erythropoézy, monocytopenie, lymfocytů, plazmatických buněk, megakaryocytů, a dokonce metastatických nádorových buněk u platformy Morphogo [5,8,9–17]. Morphogo je vysoce citlivý systém také pro automatickou detekci cirkulujících plazmatických buněk s potenciálním využitím v počátečním screeningu, predikci prognózy a sledování po léčbě u pacientů s mnohočetným myelomem [44].

V poslední publikované studii dosáhla konzistence buněčné klasifikace systémem Morphogo 99 % a většina buněčných typů KD vykazovala mimořádně vysokou korelaci s hematopatologickou expertizou [10]. Další podobně příznivé výsledky klasifikační konzistence při analýze KD systémem Scopia srovnávací ADM a manuální analýzu byly dosaženy v multicentrických studiích [14–17]. ADM vč. návrhu alternativní kategorizace a zobrazení buněčného kontextu usnadňuje klasifikaci buněk KD i velmi zkušeným expertům.

Někteří z autorů tohoto článku měli příležitost absolvovat studijní pobyt v laboratoři prof. Kvasnický na Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, a vyšetřit v této laboratoři 328 nátěrů kostní dřeně s využitím zařízení Morphogo. Do retrospektivního souboru pacientů z kavkazské populace byly zařazeny rutinní nátěry KD ze dvou diagnostických laboratoří odebrané při stanovení diagnózy. V souboru (54 % mužů a 46 % žen) byli pacienti ve věku 30–90 let (medián = 71 let). U všech pacientů byl hodnocen jeden nátěr KD; žádný z vybraných vzorků nebyl vyřazen z důvodu snížené kvality. Případy byly rozděleny do šesti diagnostických skupin: myelodysplastické neoplázie (15 %), mnohočetný myelom (14 %, vč. leukemie z plazmatických buněk), zralé B/T-lymfocytární neoplázie (13 %), akutní leukemie a chronická myelomonocytární leukemie (9 %), myeloproliferativní neoplázie (8 %) a reaktivní krvetvorba vč. monoklonální gamapatie neurčitěho významu (41 %). Optimistické výsledky této pionýrské práce, poprvé zveřejněné na konferenci International Society of Laboratory Hematology v roce 2024 v Nantes [45], představují první studii o použití metodiky u evropských pacientů a jsou v publikačním procesu. Podobně rozsáhlé údaje o klinické konzistenci a klasifikačních limitech nebyly dosud publikovány pro žádné zařízení pro ADM KD. Naše studie potvrdila citované vynikající výsledky a prokázala vysokou kvalitu obrazu a klasifikační schopnosti systému Morphogo; korelace s expertizou přesáhla 95 % při nezávislém duplicitním a konsenzuálním hodnocení dvěma experty (obr. 9). Navíc jsme poprvé prokázali také vynikající klinickou konzistenci systému přesahující 97 %. Identifikovali jsme kategorie buněk s neuspokojivými výsledky předběžné klasifikace a také případy s vysokou mírou chybné klasifikace buněk a potenciálním kritickým vlivem na cytomorfológickou diagnózu (obr. 9). Mezi nejčastější chybné kategorizované

buňky patřily neoplastické lymfocyty připomínající blasty, malé lymfoblasty a myeloblasty připomínající lymfocyty, granulární monoblasty připomínající promyelocyty, dysplastické monocytární elementy, plazmablasty a nezralé plazmatické buňky. Přestože jsou tyto nepříznivé vlivy plně překonány expertizou, považujeme je v současné době za významnou limitaci absolutní spolehlivosti systému. Pravděpodobnou příčinou relevantního výskytu případů s vysokou mírou chybné klasifikace v naší studii je rozdílné geograficko-populační rozšíření některých hematolymfoidních nádorů (zejména zralých B-lymfocytárních neoplázií), které má za následek limitovaný tréninkový dataset pro AI. Dalším důvodem je vzácnost jedinečných morfologických patologií. V tomto ohledu je třeba zlepšit klasifikační schopnosti systému a provést rozsáhlejší validační studie, zejména u kavkazské populace.

Kromě vynikající konzistence klasifikace přináší ADM řadu dříve detailně popsaných kvalitativních výhod. Tyto zásadní inovace usnadní a zlepší diagnostiku krevních chorob a přispějí k hlubšímu studiu patologických změn hemopoézy, přestože se jednotlivé analytické platformy v řadě ohledů odlišují. To se týká jejich kapacity, způsobu skenování, optických vlastností s cílem co nejkvalitnějšího zobrazení, ukládání a zálohování dat, ale zejména funkcí analytického softwaru.

Existuje mnoho perspektiv pro zdokonalení diskutované vysoce inovativní technologie. Další trénink AI zaměřený na kandidátní typy buněk zlepší rozpoznávací schopnosti AI a klasifikační konzistenci. Nejvhodnějším zdrojem dat pro následující trénink jsou validační studie z referenčních laboratoří, které mohou identifikovat kromě raritních morfologických forem absentujících v primární tréninkové sadě také systémové klasifikační nedostatky, jak tomu bylo v našem souboru. Jinou možností je také již zmíněný *self-learning* AI na základě průběžných analytických dat z rutinního provozu. Lze též předpokládat, že v rámci

zralých lymfoidních novotvarů by další trénink a zdokonalení rozpoznávacích algoritmů systému Morphogo mohly umožnit subklasifikaci do specifických diagnostických jednotek [11]. Systém Morphogo může také identifikovat a rozčlenit elementy megakaryopoézy a detekovat metastatické nádorové buňky [12,13]. Detailní a objektivní hodnocení megakaryopoézy přispěje ke zdokonalení integrativní diagnostiky Ph-negativních MPN [18–20]. Velký prostor zůstává také pro spolehlivé rozpoznání liniových dysplastických změn vč. diagnostického využití zmíněného zobrazování megakaryopoézy s podporou AI [1,46–47]. Z toho všeho vyplývá nezastupitelná role experta též při validaci a dalším systematickém zdokonalování AI.

Další výzvou pro implementaci je standardizace metod barvení, zobrazení a rozpoznávání buněk, stejně jako harmonizace a standardizace analytických procesů a širší komplexní integrace [1,2,4,7]. Přestože postupy pro mikroskopickou cytologickou analýzu KD a automatizovanou digitální morfologii PK jsou v ČR díky aktivitě Laboratorní sekce ČHS ČLS JEP standardizovány, směrnice a laboratorní standardy pro ADM KD zatím chybějí [15].

Ukládání kvalitních digitálních dat klade značné nároky na kapacitu serverů, stejně jako na zálohovací systémy a kybernetickou bezpečnost [1]. Např. lokální server zařízení Morphogo má vysokou úložnou kapacitu 128 TB, což představuje nejméně 10 tisíc digitálních preparátů. Kromě toho systém umožňuje zálohování dat na lokálním digitálním úložišti zdravotnického zařízení.

Vědci a zdravotníci by si měli být vědomi také relativně vysoké ceny popisovaných systémů, která by však neměla být překážkou v rozšíření této slibné a diagnosticky velmi cenné technologie. V této souvislosti je důležité si uvědomit, že náklady na laboratorní diagnostiku představují ve vyspělých zemích jen relativně malou část zdravotnického roz-

počtu. Oproti tomu výsledky laboratorních analýz tvoří základ pro 70–80 % klíčových lékařských rozhodnutí, a proto jsou další investice do tohoto často opomíjeného segmentu zdravotní péče mimořádně efektivní a výhodné, např. z hlediska souvisejícího racionálního a cíleného využití omezených zdrojů na nákladnou léčbu [48].

## ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že ADM s využitím AI představuje zásadní evoluční změnu paradigmatu v cytologii KD. Metoda je připravena k rutinnímu použití a má obrovský potenciál pro inovativní diagnostickou transformaci minimalizující subjektivitu a variabilitu hodnocení. Metoda poskytuje netradiční komplexnější pohled na cytologii KD a významně zvyšuje kvalitu této analýzy. Významnou limitací ADM v analýze KD představuje chybná klasifikace buněk, jejichž diagnostický a klinický důsledek může být kritický. Pro definitivní revizi klasifikace buněk a diagnostickou interpretaci bude tedy vždy nezbytný vysoce kvalifikovaný morfolog, přičemž expertiza zůstává nepochybně a trvale základem kamenem morfologické diagnostiky v hematologii.

## Literatura

1. Starostka D, Dolezilek R, Chasakova K. Artificial intelligence increases reliability in diagnostic hematocytology. *J Clin Transl Pathol.* 2023;3(3):146–147. doi: 10.14218/JCTP.2023.00015.
2. Zini G, Barbagallo O, Scavone F, Béné MC. Digital morphology in hematology diagnosis and education: The experience of the European LeukemiaNet WP10. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(Suppl 1):37–44. doi: 10.1111/ijlh.13908.
3. Xing Y, Liu X, Dai J, et al. Artificial intelligence of digital morphology analyzers improves the efficiency of manual leukocyte differentiation of peripheral blood. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023;23(1):50. doi: 10.1186/s12911-023-02153-z.
4. Kratz A, Lee SH, Zini G, Riedl JA, Hur M, Machin S. International Council for Standardization in Hematology. Digital morphology analyzers in hematology: ICSH review and recommendations. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(4):437–447. doi: 10.1111/ijlh.13042.
5. Jin H, Fu X, Cao X, et al. Developing and preliminary validating an automatic cell clas-

- sification system for bone marrow smears: a pilot study. *J Med Syst.* 2020;74(10):184. doi: 10.1007/s10916-020-01654-y.
6. Walter W, Haferlach C, Nadarajah N, et al. How artificial intelligence might disrupt diagnostics in hematology in the near future. *Oncogene.* 2021;40(25):4271–4280. doi: 10.1038/s41388-021-01861-y.
  7. Lin E, Fuda F, Luu HS, et al. Digital pathology and artificial intelligence as the next chapter in diagnostic hematopathology. *Semin Diagn Pathol.* 2023;40(2):88–94. doi: 10.1053/j.semdp.2023.02.001.
  8. Starostka D, Doležilek R, Chasáková K, Miczková P, Kováč P. Umělá inteligence v cytomorfolologii kostní dřeně: Morphogo a Scopio. *Transfuze Hematol Dnes.* 2024;30(1):49–52.
  9. Fu X, Fu M, Li Q, et al. Morphogo: an automatic bone marrow cell classification system on digital images analyzed by artificial intelligence. *Acta Cytol.* 2020;64(6):588–596. doi: 10.1159/000509524.
  10. Lv Z, Cao X, Jin X, Xu S, Deng H. High-accuracy morphological identification of bone marrow cells using deep learning-based Morphogo system. *Sci Rep.* 2023;13(1):13364. doi: 10.1038/s41598-023-40424-x.
  11. Tang G, Fu X, Wang Z, Chen M. A machine learning tool using digital microscopy (Morphogo) for the identification of abnormal lymphocytes in the bone marrow. *Acta Cytol.* 2021;65(4):354–357. doi: 10.1159/000518382.
  12. Wang X, Wang Y, Qi C, et al. The application of Morphogo in the detection of megakaryocytes from bone marrow digital images with convolutional neural networks. *Technol Cancer Res Treat.* 2023;22:15330338221150069. doi: 10.1177/15330338221150069.
  13. Chen P, Chen Xu R, Chen N, et al. Detection of metastatic tumor cells in the bone marrow aspirate smears by artificial intelligence (AI)-based Morphogo system. *Front Oncol.* 2021;11:742395. doi: 10.3389/fonc.2021.742395.
  14. Katz BZ, Feldman MD, Tessema M, et al. Evaluation of Scopio Labs X100 Full Field PBS: The first high-resolution full field viewing of peripheral blood specimens combined with artificial intelligence-based morphological analysis. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(6):1408–1416. doi: 10.1111/ijlh.13681.
  15. Bagg A, Raess P, Rund D, et al. Performance evaluation study of a novel digital microscopy system for the quantitative analysis of bone marrow aspirates. *Blood.* 2021;138:4000.
  16. Lewis JE, Pozdnyakova O. Digital assessment of peripheral blood and bone marrow aspirate smears. *Int J Lab Hematol.* 2023;45 Suppl 2:50–58. doi: 10.1111/ijlh.14082.
  17. Bagg A, Raess PW, Rund D, et al. Performance evaluation of a novel artificial intelligence-assisted digital microscopy system for the routine analysis of bone marrow aspirates. *Mod Pathol.* 2024;37(9):100542. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100542.
  18. Sirinukunwattana K, Aberdeen A, Theissen H, et al. Artificial intelligence-based morphological fingerprinting of megakaryocytes: a new tool for assessing disease in MPN patients. *Blood Adv.* 2020;4(14):3284–3294. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002230.
  19. Ryou H, Lomas O, Theissen H, Thomas E, Rittscher J, Royston D. Quantitative interpretation of bone marrow biopsies in MPN – What's the point in a molecular age? *Br J Haematol.* 2023;203(4):523–535. doi: 10.1111/bjh.19154.
  20. Belcic T, Cernelc P, Sever M. Artificial intelligence aiding in diagnosis of JAK2 V617F negative patients with WHO defined essential thrombocythemia. *HemaSphere.* 2019;3(S1):998.
  21. Zini G, Chiusolo P, Rossi E, et al. Digital morphology compared to the optical microscope: A validation study on reporting bone marrow aspirates. *Int J Lab Hematol.* 2024;46(3):474–480. doi: 10.1111/ijlh.14238.
  22. Chumachenko K, Iosifidis A, Gabbouj M. Feedforward neural networks initialization based on discriminant learning. *Neural Netw.* 2022;146:220–229.
  23. Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *JAMA.* 2017;318(22):2199–2210. doi: 10.1001/jama.2017.14585.
  24. Wu YY, Huang TC, Ye RH, et al. A hematologist-level deep learning algorithm (BMSNet) for assessing the morphologies of single nuclear balls in bone marrow smears: algorithm development. *JMIR Med Inform.* 2020;8(4):e15963. doi: 10.2196/15963.
  25. Esteve A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;542(7639):115–118. doi: 10.1038/nature21056. Erratum in: *Nature.* 2017;546(7660):686. doi: 10.1038/nature22985.
  26. Lewandowski K, Kurpierz K, Sledzinska A. External bone marrow cytological examination quality assurance (EQAHem)--summary after 6 years in Poland. *Ann Hematol.* 2015;94(10):1741–1748. doi: 10.1007/s00277-015-2434-8.
  27. Sasada K, Yamamoto N, Masuda, et al. Inter-observer variance and the need for standardization in the morphological classification of myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2018;69:54–59. doi: 10.1016/j.leukres.2018.04.003.
  28. Naqvi K, Jabbour E, Bueso-Ramos C, et al. Implications of discrepancy in morphologic diagnosis of myelodysplastic syndrome between referral and tertiary care centers. *Blood.* 2011;118(17):4690–4693. doi: 10.1182/blood-2011-03-342642.
  29. Tohyama K. Present status and perspective of laboratory hematology in Japan: On the standardization of blood cell morphology including myelodysplasia: On behalf of the Japanese Society for Laboratory Hematology. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(Suppl 1):120–125. doi: 10.1111/ijlh.12819.
  30. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification. *Leukemia.* 2007;21:678–686.
  31. Font P, Loscertales J, Soto C, et al. Interobserver variance in myelodysplastic syndromes with less than 5 % bone marrow blasts: unilineage vs. multilineage dysplasia and reproducibility of the threshold of 2 % blasts. *Ann Hematol.* 2015;94(4):565–573. doi: 10.1007/s00277-014-2252-4.
  32. Font P, Loscertales J, Benavente C, et al. Inter-observer variance with the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) following the 2008 WHO classification. *Ann Hematol.* 2013;92(1):19–24. doi: 10.1007/s00277-012-1565-4.
  33. DeLima M, Albitar M, O'Brien S, et al. Comparison of referring and tertiary cancer center physician's diagnoses in patients with leukemia. *Am J Med.* 1998;104(3):246–251. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00032-1.
  34. Ratziv V, Hompesch M, Petitjean M, et al. Artificial intelligence-assisted digital pathology for non-alcoholic steatohepatitis: current status and future directions. *J Hepatol.* 2024;80(2):335–351. doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.015.
  35. Ström P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):222–232. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30738-7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020;21(2):e70. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30032-2.
  36. Jonas RA, Weerakoon S, Fisher R, et al. Interobserver variability among expert readers quantifying plaque volume and plaque characteristics on coronary CT angiography: a CLARIFY trial sub-study. *Clin Imaging.* 2022;91:19–25. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.08.000.
  37. Lee Y, Alam MR, Park H, et al. Improved diagnostic accuracy of thyroid fine-needle aspiration cytology with artificial intelligence technology. *Thyroid.* 2024;34(6):723–734. doi: 10.1089/thy.2023.0384.
  38. Allende D, Elmessiry M, Hao W, et al. Inter-observer and intra-observer variability in the diagnosis of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: correlation of pathological and endoscopic findings. *Colorectal Dis.* 2014;16(9):710–718; discussion 718. doi: 10.1111/codi.12667. Erratum in: *Colorectal Dis.* 2015;17(1):92. Al-Qadasi, M [added].
  39. Marzahl C, Aubreville M, Bertram CA, et al. Deep learning-based quantification of pulmonary hemosiderophages in cytology slides. *Sci Rep.* 2020;10(1):9795. doi: 10.1038/s41598-020-65958-2.
  40. Mühlhofer HM, Lenze U, Lenze F, et al. Inter- and intra-observer variability in biopsy of bone and soft tissue sarcomas. *Anticancer Res.* 2015;35(2):961–966.

41. Briggs C, Longair I, Slavik M, et al. Can automated blood film analysis replace the manual differential? An evaluation of the CellaVision DM96 automated image analysis system. *Int J Lab Hematol.* 2009;31(1):48–60. doi: 10.1111/j.1751-553X.2007.01002.x.
42. Ceelie H, Dinkelaar RB, van Gelder W. Examination of peripheral blood films using automated microscopy; evaluation of Diffmaster Octavia and CellaVision DM96. *J Clin Pathol.* 2007;60(1):72–79.
43. La Gioia A, Fiorini F, Fumi M, et al. A prolonged microscopic observation improves detection of underpopulated cells in peripheral blood smears. *Ann Hematol.* 2017;96(10):1749–1754. doi: 10.1007/s00277-017-3073-z.
44. Chen P, Zhang L, Cao X, et al. Detection of circulating plasma cells in peripheral blood using deep learning-based morphological analysis. *Cancer.* 2024;130(10):1884–1893. doi: 10.1002/cncr.35202.
45. Starostka D, Kvasnicka HM, Dolezilek R, et al. Morphogo: a revolution in bone marrow cytology – first European data. Supplement Article. *Int J Lab Hematol.* 2024;46: 3–121. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14396>.
46. Kimura K, Tabe Y, Ai T, et al. A novel automated image analysis system using deep convolutional neural networks can assist to differentiate MDS and AA. *Sci Rep.* 2019;9(1):13385. doi: 10.1038/s41598-019-49942-z.
47. Brück OE, Lallukka-Brück SE, Hohtari HR, et al. Machine learning of bone marrow histopathology identifies genetic and clinical determinants in patients with MDS. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(3):238–249. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0162.
48. Haferlach T, Pohlkamp Ch, Heo I, et al. Automated peripheral blood cell differentiation using artificial intelligence—a study with more than 10,000 routine samples in a Specialized Leukemia Laboratory. *Blood.* 2021;138(Suppl. 1):103. doi: 10.1182/blood-2021-152447.

#### PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

DS, RD, PM – příprava rukopisu  
JJ, KCH, DK – revize rukopisu

#### 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 ani biomedicínskou firmou.

#### PODĚKOVÁNÍ

Publikace vznikla s podporou institucionálního grantu IGS 2023 Nemocnice Havířov, p.o.

*Do redakce doručeno dne: 20. 10. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 23. 4. 2025.*

*MUDr. David Starostka, Ph.D.*

*Laboratoř hematoonkologie*

*a klinické biochemie*

*Nemocnice Havířov, p.o.*

*Dělnická 1132/24*

*73601 Havířov*

*e-mail: david.starostka@nemhav.cz*

# Výsledky 1. linie léčby non-Hodgkinových a Hodgkinových lymfomů v reálné praxi – analýza pacientů léčených na Klinice hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava v období od 2013 do 2022

Outcomes of first-line treatment of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas in real-world practice – an analysis of patients treated at the Department of Haematooncology, University Hospital Ostrava, from 2013 to 2022

Šušolová B.<sup>1</sup>, Ďuraš J.<sup>1,2</sup>, Kováčová I.<sup>1</sup>, Hradská K.<sup>1,2</sup>, Kaščák M.<sup>1</sup>, Navrátil M.<sup>1,2</sup>, Lachnit M.<sup>1</sup>, Hájek R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika hematoonkologie FN Ostrava

<sup>2</sup> LF OU, Ostrava

**SOUHRN:** Lymfomy jsou heterogenní skupinou nádorů lymfatické tkáně lišící se v histopatologických a imunohistochemických rysech, klinických projevech, prognóze a léčebné strategii. V současné době máme k dispozici množství dat z klinických studií u specifických populací, nicméně doposud bylo publikováno málo prací s výsledky u neselektovaných skupin pacientů z běžné klinické praxe. V této retrospektivní analýze přinášíme výsledky 1. linie léčby 668 pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem (NHL) a 142 pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) v období let 2013 až 2022 na Klinice hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava. Práce se zaměřuje zejména na základní parametry klinického hodnocení (léčebná odpověď – LO, doba do progresu – PFS, celkové přežití – OS) u diagnóz difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), folikulární lymfom (FL) a HL. V subanalýze jsme blíže hodnotili dopad dříve publikovaných známých rizikových faktorů na výsledky léčby. Ve skupině DLBCL bylo 82 % (221/274) pacientů léčeno režimem R-CHOP/„R-CHOP-like“. V této kohortě dosáhlo kompletní remise (CR) 80 % (177/221). Medián PFS i OS byl 122 měsíců a míra 5letého PFS a OS dosahovala 61 %, resp. 66 %. Příznivý vliv na PFS a OS měly nízké IPI riziko a částečně GCB (*germinal center B-cell like*) imunofenotyp. Ze 134 pacientů s FL bylo 60 % (80/134) v 1. linii léčeno chemoterapií v kombinaci s anti-CD20 monoklonální protilátkou s dosažením celkové odpovědi (ORR) v 95 % (76/80) a CR v 76 % (62/80). V celé skupině nebyl dosažen medián PFS a OS. Míra 5letého PFS a OS byla 63 %, resp. 86 %. Lokalizované onemocnění v době diagnózy a nízké FLIPI riziko byly spojeny s trendem k lepšímu přežití. Ze 142 pacientů s HL tvořil 96 % (136/142) klasický HL (cHL). Ve skupině cHL nebyl medián PFS a OS dosažen, 5letý PFS a OS byl 75 %, resp. 86 %. V podskupinách dle GHSG byla míra 5letého PFS a OS 94 % a 100 % u časného, 84 % a 90 % u intermediárního, 68 % a 81 % u pokročilého stádia. Pozorované výsledky léčby pacientů s diagnózou lymfomu mezi lety 2013–2022 při použití standardních léčebných postupů jsou v zásadě porovnatelné s výsledky klinických studií a analýzami jiných autorů z běžné klinické praxe.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** difuzní velkobuněčný B-lymfom – folikulární lymfom – Hodgkinův lymfom – celkové přežití – doba do progresu – prognóza

## ÚVOD

Non-Hodgkinovy lymfomy (NHL) jsou heterogenní skupinou nádorů lymfatické tkáně z B-, T- a NK (*natural killer*)-buněk postihující jak nodální, tak i extranodální lokality [1–3]. Jedná se

o nejčastější hematoonkologickou diagnózu a představuje 4,1 % všech nádorových onemocnění [4]. Medián věku v době diagnózy je 68 let. V České republice počet případů NHL zvolna narůstá, v roce 2021 bylo diagnostikováno

1 806 pacientů, incidence byla 17,2/100 000 a NHL se řadil na 11. místo mezi všemi nově diagnostikovanými nádory. Mortalita byla 5,2/100 000 a 5leté celkové přežití (*overall survival* – OS) mezi lety 2015 a 2019 bylo 69,6 % [5].

**SUMMARY:** Lymphomas are a heterogeneous group of lymphoid tissue tumours that differ in histopathological and immunohistochemical features, clinical presentations, prognosis, and treatment strategies. While a large body of data from clinical trials in specific populations is available, few studies have been published regarding outcomes in unselected patient groups from everyday clinical practice. This retrospective analysis presents the results of first-line treatment in 668 patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and 142 patients with Hodgkin lymphoma (HL) treated between 2013 and 2022 at the Department of Haematology, University Hospital Ostrava. The study primarily focuses on key clinical evaluation parameters, including treatment response (TR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL), and HL. In a subanalysis, we further evaluated the impact of previously published known risk factors on treatment outcomes. In the DLBCL group, 82% (221/274) of patients were treated with the R-CHOP/"R-CHOP-like" regimen, with 80% (177/221) achieving complete remission (CR). The median PFS and OS were 122 months, with 5-year PFS and OS rates of 61% and 66%, respectively. Low IPI risk and, to some extent, the GCB (germinal centre B-cell-like) immunophenotype were associated with favourable PFS and OS. Of the 134 patients with FL, 60% (80/134) received first-line chemotherapy in combination with anti-CD20 monoclonal antibody, achieving an overall response rate (ORR) of 95% (76/80) and CR in 76% (62/80). No median PFS or OS was reached for this group, but the 5-year PFS and OS rates were 63% and 86%, respectively. Localised disease at diagnosis and low FLIPI risk were associated with a trend towards better survival. Of the 142 HL patients, 96% (136/142) had classical HL (cHL). In the cHL group, the median PFS and OS were not reached, but the 5-year PFS and OS were 75% and 86%, respectively. In the GHSG subgroups, the 5-year PFS and OS were 94% and 100% in early-stage disease, 84% and 90% in intermediate-stage disease, and 68% and 81% in advanced-stage disease. The observed treatment outcomes for lymphoma patients between 2013 and 2022, using standard treatment protocols, are generally comparable to the results of clinical trials and analyses by other authors from routine clinical practice.

**KEY WORDS:** diffuse large B-cell lymphoma – follicular lymphoma – Hodgkin lymphoma – overall survival – progression-free survival – prognosis

Hodgkinův lymfom (HL) je vzácné nádorové onemocnění z B buněk germinálního centra, které je charakterizováno přítomností specifických nádorových buněk: tzv. Hodgkinových a Reedové-Sternbergových (HRS) buněk u klasického HL (cHL), resp. *popcorn cells* u nodulárního HL s lymfocytární predominancí (NLPHL) [6]. Poměr nově diagnostikovaných mužů a žen byl v ČR v roce 2021 1,3 : 1 [5]. Průměrný věk v době diagnózy je 20–35 let, druhého nejvyššího vrcholu dosahuje incidenční křivka u dospělých ve věku 60 let [7,8]. Incidence HL v ČR má dlouhodobě klesající charakter, v roce 2021 bylo diagnostikováno s HL 288 jedinců a incidence byla 2,7/100 000. Mortalita v ČR v roce 2021 byla 0,4/100 000, 5leté OS dosahovalo mezi lety 2015 a 2019 hodnoty 89,4 % [5].

V tomto článku prezentujeme retrospektivní analýzu výsledků 1. linie léčby pacientů diagnostikovaných a léčených s NHL a HL na Klinice hematologie Fakultní nemocnice Ostrava mezi lety 2013 a 2022.

## METODIKA

### Pacienti

Pro analýzu byla použita data pacientů léčených v našem centru s datem dia-

gnózy mezi 1. 1. 2013 a 31. 12. 2022 a sledovaných prospektivně v národním databázovém registru pacientů pro NHL (NiHiL) pod správou Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) a od 2. 7. 2013 také v registru pacientů HL (Registr HL) pod správou sdružení Hodgkinova lymfomu. Data byla doplněna o údaje z vlastní databáze kliniky. Registry a databáze shromažďují základní histopatologická a klinická data pacientů, léčebnou strategii a odpověď z většiny hematologických pracovišť v ČR. S daty pacientů bylo nakládáno podle znění a zásad Helsinské deklarace světové lékařské asociace. Informovaný souhlas se zpracováváním a anonymním uložením dat byl pacienty dán písemně v rámci zařazení do registrů před zahájením protinádorové léčby. Z celého hodnoceného souboru byly následně pro podrobnější analýzu vyčleněny 3 skupiny pacientů s nejčastější diagnózou – difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), folikulární lymfom (FL) a HL. Ostatní diagnózy byly zastoupeny minoritně, proto byly vyřazeny z dalšího analytického zpracování.

Diagnóza maligního lymfomu byla stanovena na základě kritérií platné WHO klasifikace nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně v době diagnózy [9,10]. Stážování bylo dle modi-

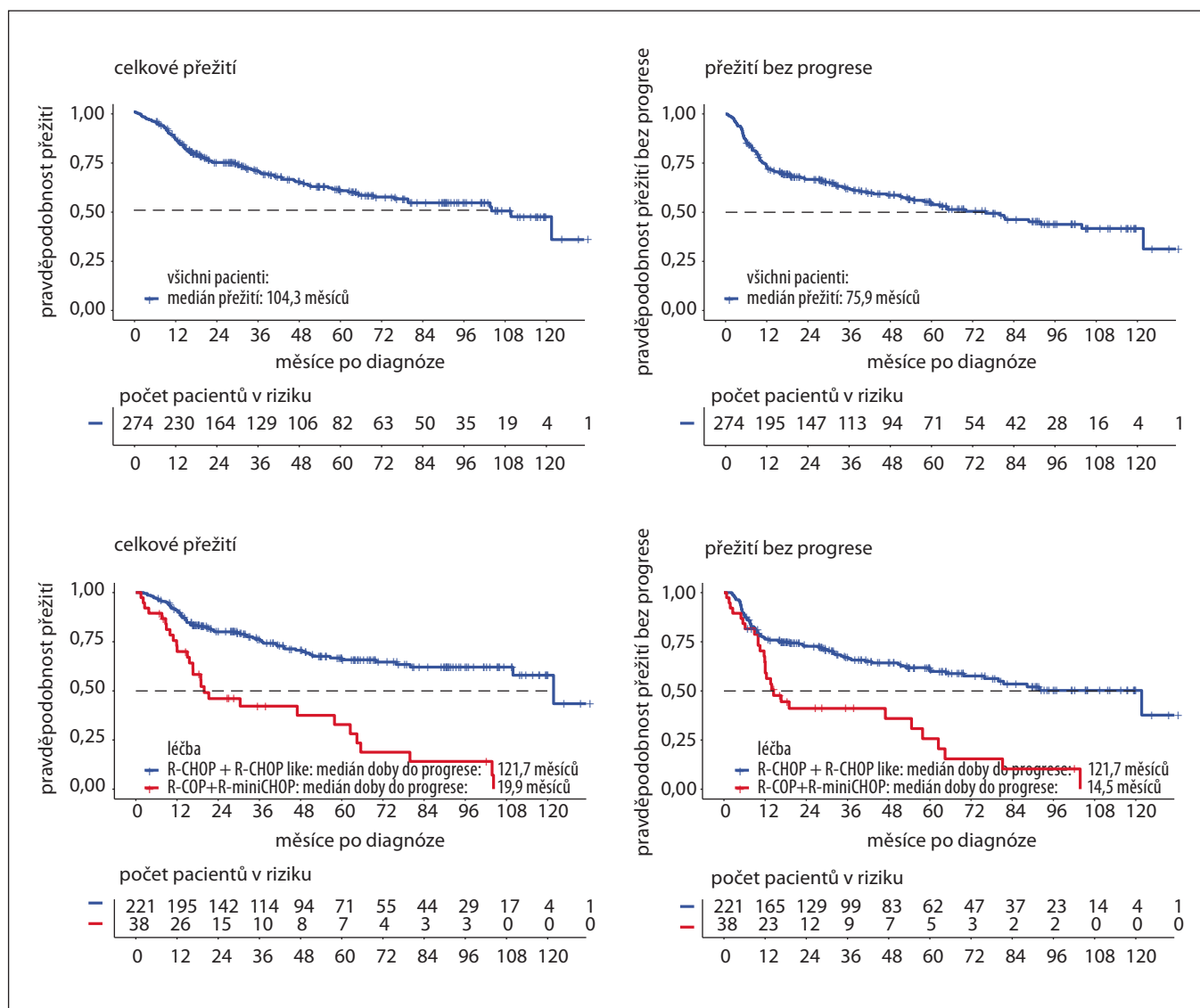
fikované Ann Arbor/Lugano klasifikace z roku 2014 [11]. Pacienti byli léčeni standardně dle aktuálně platných doporučení KLS [12], přičemž intenzita terapie, resp. redukce dávek chemoterapie (CHT) byla volena dle celkového výkonnostního stavu a komorbidit pacienta.

### Strategie léčby difuzního velkobuněčného B-lymfomu

Standardním léčebným režimem pacientů byl režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). Mezi léty 2015 a 2018 byl u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem dle *International prognostic index* (IPI) skóre a zároveň v dobrém celkovém stavu volen intenzivnější režim DA-EPOCH-R (etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab). Od roku 2018 je tento režim na našem pracovišti vymezen pro *high-grade* B-lymfomy s přestavbou genů C-MYC a BCL-2 (tzv. *double hit* lymfomy), DLBCL asociované s HIV a primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom.

### Strategie léčby folikulárního lymfomu

Strategie léčby FL se řídila primárně vstupním rozsahem onemocnění. U lo-



**Obr. 1. Série grafů křivek přežití ve skupině difúzní velkobuněčný B-lymfom.**

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS pro jednotlivé léčebné režimy; (D) PFS pro jednotlivé léčebné skupiny; (E) OS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro jednotlivé skupiny dle IPI indexu; (F) PFS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro jednotlivé skupiny dle IPI indexu; (G) OS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro subtypy imunofenotypu; (H) PFS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro subtypy imunofenotypu

GCB – *germinal centre B-cell*; IPI – *international prognostic index*; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresse; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; „R-CHOP-like“ – DA-EPOCH-R [etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab] nebo R-CHOEP [rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-miniCHOP – redukovaný režim R-CHOP;

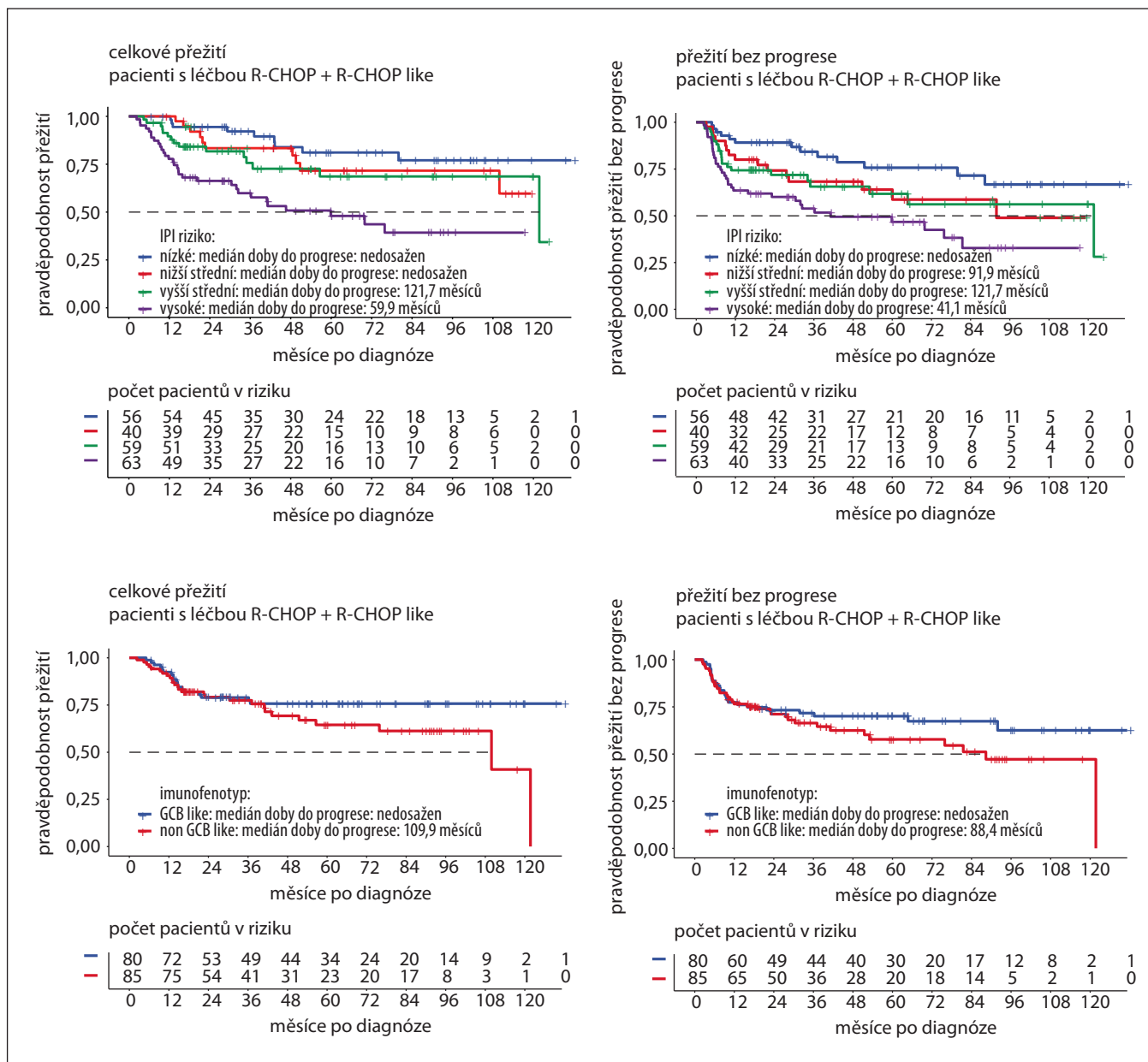
kalizovaných nemocí (klinické stádium I a II dle Lugano klasifikace) byla ve snaze o kurativní přístup zvažována terapie i při absenci symptomů nebo velké nádorové masy. Preferovaným přístupem byla radioterapie (RT) v kombinaci s 4 cykly rituximabu. U pacientů s pokročilou nemocí (klinické stádium III a IV dle Lugano klasifikace) s velkou nádorovou masou byla v případě naplnění GELF (Groupe d'E-

tude des Lymphomes Folliculaires) kritérií [13] indikována léčba imunochemoterapií (ICHT) s následnou udržovací terapií anti-CD20 protilátkou při dosažení minimálně parciální remise (PR). Terapeutický režim (CHOP, bendamustin, COP – cyklofosfamid, vinkristin, prednison) byl volen dle výkonnostního stavu, biologického věku a komorbidit pacienta. U pacientů s pokročilou nemocí a malou nádoro-

vou masou byla individuálně na základě zhodnocení benefitu, rizik a preference pacienta volena strategie *watch & wait* nebo monoterapie rituximabem.

### Strategie léčby Hodgkinova lymfomu

Pacienti s časným stádiem cHL byli léčeni 2× ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) + RT 20 Gy.



**Obr. 1 – pokračování. Série grafů křivek přežití ve skupině difúzní velkobuněčný B-lymfom.**

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS pro jednotlivé léčebné režimy; (D) PFS pro jednotlivé léčebné skupiny; (E) OS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro jednotlivé skupiny dle IPI indexu; (F) PFS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro jednotlivé skupiny dle IPI indexu; (G) OS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro subtypy imunofenotypu; (H) PFS ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ pro subtypy imunofenotypu

GCB – *germinal centre B-cell*; IPI – *international prognostic index*; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresse; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; „R-CHOP-like“ – DA-EPOCH-R [etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab] nebo R-CHOEP [rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-miniCHOP – redukovaný režim R-CHOP;

Mladší pacienti v intermediárním riziku byli v letech 2014 až 2016 preferenčně indikováni k 2x eskalovanému BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prednison, prokarbazin) + 2x ABVD + RT 30 Gy; od roku 2017 do 2021 byl volen PET (pozitronová

emisní tomografie) adaptovaný postup dle EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) studie HD10. Pacienti s negativním výsledkem PET po 2 cyklech CHT (PET2) absolvovali 4x ABVD + RT 30 Gy, v případě PET2 pozitivity 2x ABVD + 2x eskalovaný BEA-

COPP + RT 30 Gy [14]. Od roku 2021 byl volen PET adaptovaný postup dle GHSG studie HD17 [15] s využitím RT pouze při nedosažení PET negativity po léčbě. Pacienti nevhodní k terapii eskalovaným BEACOPP byli indikováni k léčbě 4x ABVD nebo AVD (doxorubicin, vinkristin, dakar-



Tab. 1. Charakteristika souboru difúzní velkobuněčný B-lymfom.

n = 274			
<b>Věk v době 1. diagnózy</b>	medián 68,0 (19–87)	<b>LDH vyšší než norma</b>	162/273*** (59 %)
<b>Pohlaví</b>		<b>IPI riziko</b>	
muž	149/274 (54 %)	nízké	59/270 (22 %)
žena	125/274 (46 %)	nižší střední	46/270 (17 %)
<b>Klinické stadium</b>		vyšší střední	71/270 (26 %)
I	32/274 (12 %)	vysoké	94/270 (35 %)
II	74/274 (27 %)	neznámé	4
III	47/274 (17 %)	<b>Typ protinádorové léčby</b>	
IV	119 / 274 (43 %)	R-CHOP / „R-CHOP-like“	221/271 (82 %)
nelze určit	2 / 274 (1 %)	R-COP	23/271 (8 %)
<b>ECOG výkonnostní stav</b>		R-miniCHOP	15/271 (6 %)
0	73/273 (27 %)	R-CODOX-M/R-IVAC	2/271 (1 %)
1	88/273 (32 %)	MTX based	3/271 (1 %)
2	57/273 (21 %)	R-COEP/R-DHAOx	7/271 (2 %)
3	38/273 (14 %)	nezahájeno	3
4	17/273 (6 %)	<b>Odpověď na léčbu po 1. linii léčby</b>	
neznámé	1	CR	205/263 (78 %)
<b>ECOG výkonnostní stav ≥ 2</b>	112/273* (41 %)	PR	10/263 (4 %)
<b>B-symptomy</b>	124/274 (45 %)	SD	1/263 (0 %)
<b>Bulky postižení ≥ 10 cm</b>	74/234** (32 %)	progrese	47/263 (18 %)
<b>Postižení ≥ 2 extranodálních lokalit</b>	106/274 (39 %)	neznámé	11

\*u 1 pacienta nebyl ECOG výkonnostní stav znám; \*\*u 40 pacientů nebyl vstupní rozměr tumoru znám; \*\*\*u 1 pacienta nebyla hodnota LDH známa

CR – kompletní remise; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IPI – *international prognostic index*; LDH – laktát dehydrogenáza; MTX – metotrexát; PR – parciální remise; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin; „R-CHOP-like“ – DA-EPOCH-R (etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab) nebo R-CHOEP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison); R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-miniCHOP – redukována varianta R-CHOP; R-CODOX – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, cytarabin; R-COEP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, etoposid, prednison; R-DHAOx – rituximab, dexametazon, cytarabin, oxaliplatin; SD – stabilní nemoc

bazin) s následnou RT 30 Gy. U mladších pacientů (<55–60 let) v pokročilém stádiu byl preferenčně volen intenzivní přístup režimem eskalovaný BEACOPP, do roku 2017 v počtu 6 cyklů, od roku 2018 pak PET adaptovaný přístup s 4–6 cykly BEACOPP dle výsledku interim PET po 2. cyklu terapie dle GHSG studie HD18 [16]. U pacientů nevhodných k léčbě tímto režimem pak terapie 6× ABVD nebo AVD, případně u křehkých a komorbidních pacientů režim COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison, prokarbazin).

### Statistické zpracování

Pro statistickou analýzu byl použit program R [17]. Tzv. *lifetime data*, a to doba

do progrese (PFS), definovaná jako čas od data diagnózy do 1. progrese, relapsu nebo úmrtí, a celkové přežití (OS), definované jako čas od data diagnózy do úmrtí nebo ukončení sledování, byly zpracovávány s použitím Kaplan Meierovy metody. Srovnání podskupin bylo provedeno použitím Log-rank testu, Coxova regresního modelu a Waldova testu.

### VÝSLEDKY

Na Klinice hematologie Fakultní nemocnice Ostrava bylo od roku 2013 do konce roku 2022 diagnostikováno 668 pacientů s NHL a 142 pacientů s HL. Nejčastějšími diagnózami ve sku-

pině NHL byly DLBCL (41 %, 274/668), FL (20 %, 134/668) a MCL (8 %, 51/668), podrobné zastoupení jednotlivých subtypů NHL uvádí obr. 1. Ve skupině HL významně převažoval cHL (96 %, 136/142) nad NLPHL (4 %, 6/142).

### Difúzní velkobuněčný B-lymfom

Ve skupině 274 pacientů s DLBCL byl medián věku 68 let (19–87), z hlediska pohlaví mírně převažovali muži (54 %). Stratifikace dle IPI rizika pro celou kohortu byla: nízké riziko 22 % (59/270), nižší střední riziko 17 % (46/270), vyšší střední riziko 26 % (71/270) a vysoké riziko 35 % (94/270). U 4 pacientů IPI skóre nebylo známo, a to z důvodu chybějící

Tab. 2. 5letý OS a PFS ve skupině difúzní velkobuněčný B-lymfom.

	5letý OS	p-hodnota	5letý PFS	p-hodnota
<b>Celý soubor</b>	60 %		55 %	
<b>Imunofenotyp</b>				
nonGCB-like	56 %		49 %	
GCB-like	73 %		66 %	
<b>IPI riziko</b>				
nízké	81 %		73 %	
nižší střední	70 %		64 %	
vyšší střední	64 %		59 %	
vysoké	39 %		36 %	
<b>Léčebný režim</b>				
R-COP + R-miniCHOP	33 %		26 %	
R-CHOP/„R-CHOP-like“	66 %	<0,001	61 %	p <0,001
<b>R-CHOP/„R-CHOP-like“</b>				
<b>Imunofenotyp</b>				
nonGCB like	64 %		58 %	
GCB like	76 %	0,01	70 %	0,02
<b>IPI riziko</b>				
nízké	81 %		76 %	
středně nízké	72 %	0,3	64 %	0,02
středně vysoké	69 %	0,1	62 %	0,05
vysoké	48 %	< 0,001	47 %	< 0,001

GCB – *germinal centre B-cell*; IPI – *international prognostic index*; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-miniCHOP – redukována varianta R-CHOP; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin; „R-CHOP-like“ – DA-EPOCH-R (etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, rituximab) nebo R-CHOEP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison)

vstupní laboratorní hodnoty LDH. Bližší klinické charakteristiky shrnuje tab. 1. K 1. linii léčby nebyli indikováni 3 pacienti z důvodu úmrtí v průběhu iniciační diagnostiky nebo kvůli nepříznivému celkovému zdravotnímu stavu v době diagnózy. Nejčastěji zvoleným léčebným režimem byl R-CHOP/„R-CHOP-like“ (DA-EPOCH nebo R-CHOEP [rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison]), který byl indikován u 82 % pacientů (221/271). Režim R-COP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison) a R-miniCHOP (redukována varianta R-CHOP) byl indikován u 8 % (23/271), resp. u 6 % (15/271) pacientů. Bližší zastoupení léčeb-

ných režimů v souboru uvádí tab. 1. Léčebná odpověď (LO) nebyla zhodnocena u 3 pacientů, kteří nezahájili léčbu, a u 8 pacientů byla neznámá z důvodu nedokončení léčebného plánu pro intolerance nebo pro úmrtí v průběhu léčby (nejčastěji z infekční příčiny). Z pacientů s hodnotitelnou LO na terapii 1. linie celkově odpovědělo 82 % (215/263) pacientů, z toho 78 % (205/263) kompletní remisí (CR), pouze jeden pacient odpověděl stabilní nemocí (SD). Naopak progresu (PD) po 1. linii léčby byla zaznamenána u 18 % (47/263). V subkohortě R-CHOP/„R-CHOP-like“ dosáhlo celkové odpovědi (ORR) 85 % (184/217) pacientů, z toho CR 82 % (177/217).

U 26 % (57/217) pacientů jsme pozorovali relaps nebo refrakterní chorobu (RR DLBCL), přičemž medián doby do relapsu byl 7 měsíců (2–91). Ze sledovaného souboru k 20. dubnu 2024 zemřelo 30 % pacientů (67/221), medián doby do úmrtí byl 15 měsíců (2–121) a přibližně v polovině případů byla hlavní příčinou základní diagnóza lymfomu. Podrobnější informace o těchto pacientech uvádí tab. 1.

V celém souboru DLBCL byl medián PFS 76 měsíců (55, nedosaženo), medián OS 104,3 měsíců (76, nedosaženo). Při mediánu sledování 32 měsíců byl ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ medián PFS až 122 měsíců (76, nedosaženo) a odhad 5letého PFS byl 61 %. PFS v imunohistochemicky stanovené GCB (*germinal center B-cell like*) podskupině (5leté PFS 70 %, medián nedosažen) se ve srovnání s nonGCB subtypem (5leté PFS 58 %, medián 58 měsíců) významně statisticky nelišilo ( $p = 0,2$ ; HR 0,7; 95 % CI [0,42–1,18]). Ve skupině s nízkým, nižším středním, vyšším středním a vysokým rizikem dosáhlo 5leté PFS 76 % vs. 64 % vs. 62 % vs. 47 %. Pozorovaný rozdíl byl při srovnání s nízkým rizikem statisticky významný u vyššího středního ( $p = 0,05$ ; HR 1,98; 95 % CI [0,99–3,96]) a zejména u vysokého rizika ( $p < 0,001$ ; HR 3,18; 95 % CI [1,67–6,05]). Ve skupině R-CHOP/„R-CHOP-like“ byl medián OS 122 měsíců (110, nedosaženo) a odhadované 5leté OS 66 %. GCB subtyp byl spojen s trendem k lepšímu OS ve srovnání s nonGCB subtypem (5leté OS 76 %, medián OS nedosažen vs. 5leté OS 64 %, medián OS 80 měsíců;  $p = 0,1$ ; HR 0,630; 95 % CI [0,34–1,15]). 5leté OS u pacientů s nízkým, nižším středním, vyšším středním a vysokým rizikem dle IPI bylo 81 % vs. 72 % vs. 69 % vs. 48 %. Ve srovnání se skupinou s nízkým rizikem byl rozdíl statisticky významný ve skupině s vysokým rizikem ( $p < 0,001$ ; HR 4,35; 95 % CI [2,06–9,19]) (tab. 2 a obr. 1).

### Folikulární lymfom

Ve skupině 134 pacientů s FL byl medián věku 62 let (24–85) a 58 % pacientů

Tab. 3. Charakteristika souboru folikulární lymfom.

n = 134			
<b>Věk v době diagnózy</b>	medián 62,0 (24–85)	vysoké riziko	46/133 (34 %)
<b>Pohlaví</b>		neznámé	1
muž	57/134 (42 %)	<b>FLIPI-2</b>	
žena	77/134 (58 %)	nízké riziko	20/125 (16 %)
<b>Klinické stadium</b>		<b>střední riziko</b>	67/125 (55 %)
I	14/133 (10 %)	vysoké riziko	38/125 (30 %)
II	17/133 (13 %)	neznámé	9
III	33/133 (25 %)	<b>PRIMA-PI</b>	
IV	69/133 (52 %)	nízké riziko	71/128 (55 %)
neznámé	1	střední riziko	29/128 (23 %)
<b>ECOG výkonnostní stav</b>		vysoké riziko	28/128 (22 %)
0	82/134 (61 %)	neznámé	6
1	42/134 (31 %)	<b>Typ protinádorové léčby</b>	
2	6/134 (5 %)	watch and wait	12/134 (9 %)
3	4/134 (3 %)	imunochemoterapie	80/134 (60 %)
ECOG výkonnostní stav ≥ 2	10/134 (8 %)	rituximab	30/134 (22 %)
B-symptomy	34/134 (25 %)	RT nebo RT + rituximab	11/134 (8 %)
<b>Extranodální postižení</b>	82/134 (61 %)	jiný	1/134 (1 %)
<b>LDH vyšší než norma</b>	29/134 (22 %)	<b>Léčebná odpověď po 1.linii léčby</b>	
<b>β2m vyšší než norma</b>	56/130* (43 %)	CR	89/122 (73 %)
<b>Infiltrace kostní dřeně</b>	44/132** (33 %)	PR	25/122 (21 %)
<b>FLIPI</b>		SD	1/122 (1 %)
<b>nízké riziko</b>	37/133 (28 %)	progrese	7/122 (5 %)
střední riziko	50/133 (38 %)	neznámé	12

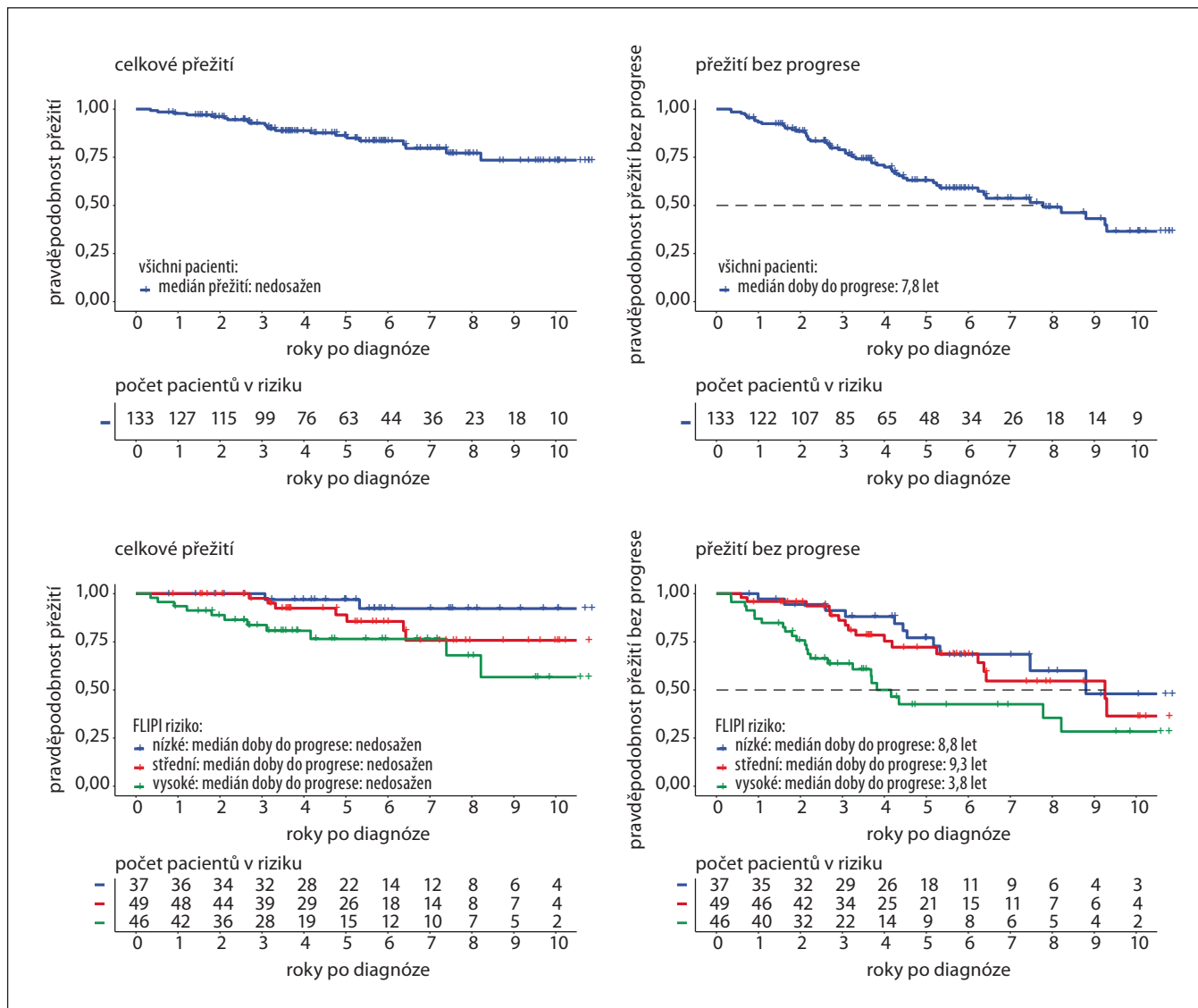
\*u 4 pacientů nebyla hodnota β2m známa; \*\*u 2 pacientů nebyl stav kostní dřeně znám

CR – kompletní remise; β2m – beta-2-mikroglobulin; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; FLIPI – *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; LDH – laktát dehydrogenáza; PR – parciální remise; PRIMA-PI – *PRIMA-prognostic index*; SD – stabilní nemoc

bylo ženského pohlaví. Stratifikace dle prognostického indexu FLIPI byla následující: nízké riziko 28 % (37/133), střední riziko 38 % (50/133) a vysoké riziko 4 % (46/133), u 1 pacienta nebyl údaj znám. V podskupině pacientů léčených CHT v kombinaci s anti-CD20 protilátkou bylo rozdělení dle PRIMA-PI: nízké riziko 41 % (32/78), střední riziko 27 % (21/78) a vysoké riziko 32 % (25/78), ve dvou případech nebylo riziko známo. Vstupně bylo s lokalizovaným onemocněním diagnostikováno 23 % (31/133) pacientů a s pokročilým onemocněním 77 % (102/133) pacientů. Další klinické charakteristiky a informace o typu léčby 1. linie jsou uvedeny v tab. 3. U 9 % (12/134) asymptomatických pa-

cientů s malou nádorovou masou nebyla k 20. dubnu 2024 léčba doposud zahájena. K léčbě bylo ihned po stanovení diagnózy indikováno 83 % pacientů (111/134). Po přechodném období sledování (strategie *watch & wait*) bylo k léčbě indikováno 8 % pacientů (11/134), z toho u 27 % (3/11) došlo ke změně klinického stádia na vyšší stupeň a u 45 % (5/11) bylo přehodnoceno FLIPI na vyšší riziko. Průměrná délka sledování bez léčby (*watch & wait*) byla v této skupině 34,9 (6–97,2) měsíců. Pacienti s lokalizovaným onemocněním byli zpravidla léčeni RT nebo kombinací RT a anti-CD20 protilátky rituximabu (8 %, 11/134) s dosažením ORR i CR u 100 % (11/11). U 22 % (30/134)

pacientů s pokročilým stádiem nemoci s malou nádorovou masou nebo nevhodných k léčbě CHT byl použit rituximab v monoterapii. Na tuto léčbu odpovědělo 87 % (26/30) pacientů, z toho CR 53 % (16/30). Nejvíce pacientů (60 %; 80/134) bylo v 1. linii léčeno kombinací CHT s anti-CD20 protilátkou (s rituximabem u 76 pacientů, s obinutuzumabem u 4 pacientů). V této podskupině bylo dosaženo ORR u 95 % (76/80) pacientů, CR u 76 % (62/80). K udržovací terapii anti-CD20 protilátkou bylo indikováno 90 % (72/80) pacientů a k 20. dubnu 2024 ji ukončilo 83 % (66/80). Ze všech pacientů léčených ICHT mělo 26 % (21/80) refrakterní onemocnění nebo relaps po 1. linii léčby (RR FL), v 9 % (7/80) se jed-



**Obr. 2. Série grafů křivek přežití ve skupině folikulární lymfom.**

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS ve skupinách dle FLIPI; (D) PFS ve skupinách dle FLIPI; (E) OS ve skupinách dle PRIMA-PI; (F) PFS ve skupinách dle PRIMA-PI; (G) OS ve skupinách dle intenzity léčebného postupu; (H) PFS ve skupinách dle intenzity léčebného postupu

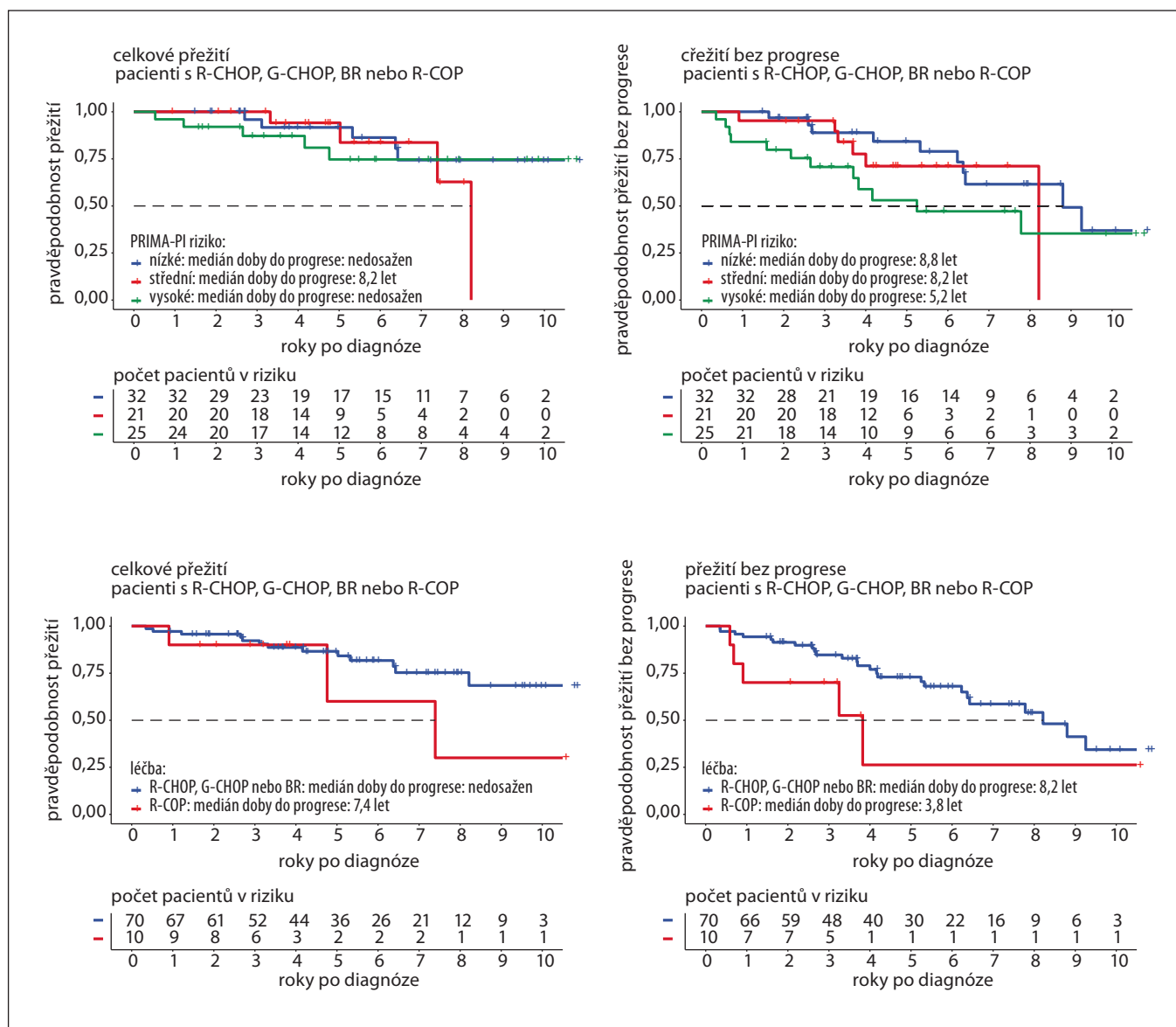
BR – bendamustin, rituximab; FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresce; PRIMA-PI – PRIMA-Prognostic Index; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison

nalo o progresi nemoci do 24 měsíců od diagnózy (POD24). U 20 % případů (16/80) jsme za sledované období zaznamenali úmrtí, přičemž medián doby do úmrtí byl 36,5 měsíců (4–98), podrobněji viz tab. 3. V celém souboru FL se transformace do DLBCL vyskytla ve 3 % případů (4/164), z toho u dvou pacientů, kteří podstoupili ICHT.

Ve skupině pacientů s FL při mediánu délky sledování 57 měsíců nebyl me-

dián PFS ani OS dosažen, míra 5letého PFS a OS v celém souboru činila 63 %, resp. 86 %. Ve skupině nízkého, středního a vysokého rizika dle FLIPI indexu bylo odhadované 5leté PFS 77 vs. 72 vs. 48 %. Rozdíl byl statisticky významný mezi skupinami vysokého rizika a nízkého rizika ( $p = 0,008$ ; HR 2,63; 95 % CI [1,28–5,38]). Odhadované 5leté OS ve výše uvedených skupinách bylo 97 vs. 89 vs. 76 %, opět se statisticky význam-

ným rozdílem mezi skupinou s vysokým a nízkým rizikem ( $p = 0,02$ ; HR 6,10; 95 % CI [1,35–27,61]). U pacientů léčených ICHT bylo ve skupině nízkého, středního a vysokého rizika dle PRIMA-PI indexu odhadované 5leté PFS 84 % vs. 71 % vs. 53 %, odhadované 5leté OS 92 % vs. 94 % vs. 75 %, v obou případech bez statistické významnosti (obr. 2 a tab. 4). U pacientů s lokalizovaným onemocněním (stádium I–II) léčených lokoregionální RT



**Obr. 2 – pokračování. Série grafů křivek přežití ve skupině folikulární lymfom.**

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS ve skupinách dle FLIPI; (D) PFS ve skupinách dle FLIPI; (E) OS ve skupinách dle PRIMA-PI; (F) PFS ve skupinách dle PRIMA-PI; (G) OS ve skupinách dle intenzity léčebného postupu; (H) PFS ve skupinách dle intenzity léčebného postupu

BR – bendamustin, rituximab; FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresse; PRIMA-PI – PRIMA-Prognostic Index; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison

nebo kombinací RT s rituximabem bylo 5leté PFS 82 % a OS 91 %. U pacientů léčených systémovou ICHT antracyklinovým režimem nebo režimem BR (bendamustin, rituximab) jsme zaznamenali numerický lepší 5letý PFS a 5letý OS ve srovnání s pacienty léčenými režimem R-COP, statisticky rozdíl ale nebyl signifikantní (5leté PFS 73 vs. 26 %;  $p = 0,2$ ; resp. 5leté OS 87 vs. 60 %;  $p = 0,1$ ). Pří-

znivější odhadovaný 5letý PFS a 5letý OS byl pozorován při terapii režimem R-CHOP ve srovnání s režimem BR (5leté PFS 74 vs. 68 %;  $p = 0,05$ ; resp. 5leté OS 93 vs. 74 %;  $p = 0,07$ ).

### Hodgkinův lymfom

Ve skupině 142 pacientů s HL byl medián věku v době diagnózy 43 let (18–82) a 61 % byli muži. V 96 % (136/142) se

jednalo o cHL, NLPHL se vyskytl v 6 případech. Nadpoloviční většina (65 %, 89/136) pacientů s cHL měla v době diagnózy pokročilé stádium dle GHSG, intermediární stádium mělo 21 % (29/136) a časně stádium mělo 13 % (18/136). Bližší charakteristiky pacientů s HL uvádí tab. 5. Všichni pacienti v časném stádiu byli léčeni 2× ABVD a RT 20–30 Gy. Z pacientů s intermediárním stádiem bylo

Tab. 4. 5letý OS a PFS ve skupině folikulární lymfom.

	5letý OS	p-hodnota	5letý PFS	p-hodnota
<b>FLIPI</b>				
nízké riziko	97 %		77 %	
střední riziko	89 %	0,19	72 %	0,525
vysoké riziko	76 %	0,02	43 %	0,008
<b>PRIMA-PI</b>				
nízké riziko	91 %		74 %	
střední riziko	96 %	0,6	56 %	0,26
vysoké riziko	77 %	0,3	50 %	0,07
<b>R-CHOP, G-CHOP nebo BR</b>				
<b>FLIPI</b>				
nízké riziko	100 %		90 %	
střední riziko	91 %	0,5	82 %	0,5
vysoké riziko	77 %	0,3	57 %	0,3
<b>PRIMA-PI</b>				
nízké riziko	91 %		84 %	
střední riziko	94 %	0,8	75 %	0,6
vysoké riziko	77 %	0,6	58 %	0,2
<b>Léčebný režim</b>				
R-COP	60 %		26 %	
R-CHOP, G-CHOP nebo BR	87 %	0,2	73 %	0,1

BR – bendamustine, rituximab; FLIPI – *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; G-CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; PRIMA-PI – *PRIMA-prognostic index*; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison

59 % (17/29) léčeno režimem 2× eskalovaný BEACOPP + 2× ABVD s následnou RT 30 Gy u 14 pacientů, 31 % (9/29) bylo léčeno režimem 4× ABVD (s případným vynecháním bleomycinu) a RT 30 Gy a 3 pacienti pouze režimem ABVD (4–6 cyklů). U pacientů v pokročilém stádiu byl u 66 % (59/89) použit režim eskalovaný BEACOPP, z nichž u 8 pacientů byla léčba po 1–3 cyklech z důvodu významné toxicity redukována na režim ABVD; u ostatních pacientů bylo podáno 4–6 cyklů terapie. U 27 % (24/89) pacientů s pokročilým stádiem byla volena léčba založená primárně na režimu ABVD nebo AVD. U 7 % (6/89) pacientů byla s ohledem na horší celkový stav a komorbiditu volena pouze nízké intenzivní terapie na bázi COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin,

prednison). K radioterapii v rámci konsolidace po 1. linii léčby bylo indikováno 16 % (14/89) pacientů s PET pozitivním reziduem po CHT. ORR i CR dosáhlo 100 % (18/18) pacientů v časném stádiu, resp. 100 % (29/29) v intermediálním stádiu. Ve skupině s pokročilým stádiem dosáhlo ORR 91 % (81/89) a CR 87 % (77/89) pacientů. V celém souboru cHL jsme zaznamenali relaps nebo refrakterní chorobu (RR HL) ve 13 % (17/136), s výjimkou 1 pacienta šlo o pokročilá onemocnění. Za sledované období zemřelo 13 % (17/136) pacientů s cHL, podrobněji v tab. 5.

V celém souboru cHL při mediánu délky sledování 58 měsíců nebyl medián PFS ani OS dosažen, odhadovaný 5letý PFS a 5letý OS byl 75 %, resp. 86 %. V podskupinách dle GHSG činila

míra 5letého PFS a OS u časného stádia 94 %, resp. 100 %, u intermediárního stádia 84 %, resp. 90 %, u pokročilého stádia 68 %, resp. 81 %. V souboru pacientů v pokročilém stádiu a léčených režimem eskalovaný BEACOPP dosáhl 5letý PFS 78 % a 5letý OS 88 % (obr. 3 a tab. 6).

## DISKUZE

Lymfomy představují velkou heterogenní skupinu onemocnění lymfatických uzlin a orgánů s původem v lymfoidní řadě krvetvorných buněk, avšak s rozdílnými molekulárními, imunohistochemickými, histologickými, klinickými i prognostickými charakteristikami. V ČR se NHL dlouhodobě řadí mezi nejčastější hematologické diagnózy [5], obdobný trend v dospělé populaci lze sledovat i ve světě [18,19]. Naopak v případě HL se jedná o onemocnění s nízkou incidencí [20]. Naše rozsáhlá analýza přináší data o výsledcích léčby lymfomů na Klinice hematologie FNO za deset let se zaměřením na DLBCL, FL a HL.

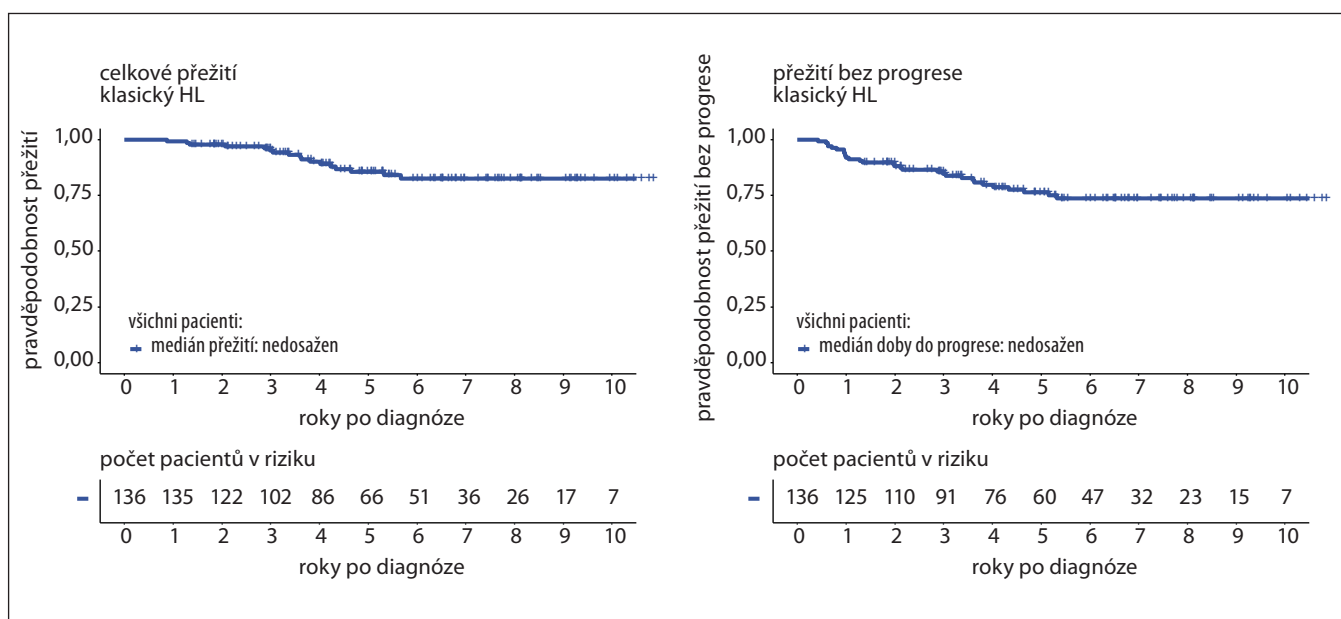
Limity naší práce spočívají zejména v heterogenitě souboru pacientů, která z části vyplývá z retrospektivní povahy analýzy (kupříkladu změna léčebné strategie pro HL mezi lety 2013 až 2022 reflektující vývoj léčebných doporučení). Další limitaci ze stejného důvodu vidíme v tom, že v zájmu zachování přehlednosti souboru byli do celkové analýzy zahrnuti i pacienti, u nichž v průběhu léčby došlo ke změně dávek cytostatik (z důvodu toxicity, změny výkonnosti stavu apod.). Zároveň jsou však dostupná data z běžné klinické praxe omezená, proto je často možné pouze dílčí srovnání našich výsledků s jinými pracemi.

V roce 2024 je standardním léčebným režimem pro pacienty s DLBCL s IPI 3–5 již režim Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, prednison). Naše analýza zahrnuje pacienty léčené ještě v éře R-CHOP – v době před zavedením režimu Pola-R-CHP do rutinní praxe. V reálné praxi bylo možné v našich podmínkách léčbu antracyklinovým režimem

Tab. 5. Charakteristika souboru Hodgkinův lymfom.

n = 142			
<b>Věk v době diagnózy</b>	43,0 (18–82)	bohatý na lymfocyty (LR)	11/136 (8 %)
<b>Pohlaví</b>		lymfocytární deplece (LD)	4/136 (3 %)
žena	55/142 (39 %)	nelze určit	2/136 (1 %)
muž	87/142 (61 %)	<b>stádium dle GHSG</b>	
<b>Histologický subtyp</b>		časné	18/136 (13 %)
cHL	136/142 (96 %)	intermediární	29/136 (21 %)
NLPHL	6/142 (4 %)	pokročilé	89/136 (66 %)
<b>KLASICKÝ HL</b>	<b>n = 136</b>	<b>ECOG výkonnostní stav ≥ 2</b>	21/136 (15 %)
<b>Histologický podtyp</b>		<b>B symptomy</b>	76/136 (55 %)
NS	69/136 (51 %)	<b>Extranodální postižení</b>	49/136 (36 %)
smíšená buněčnost (MC)	50/136 (37 %)	<b>MMT</b>	36/136 (26 %)

cHL – klasický HL; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GHSG – German Hodgkin Study Group; HL – Hodgkinův lymfom; LD – lymfocytární deplece; LR – bohatý na lymfocyty; MC – smíšená buněčnost; MMT – masivní mediastinální tumor ( $\geq 1/3$  hrudní apertury nebo  $\geq 10$  cm); NLPHL – nodulárního HL s lymfocytární predominancí; NS – nodulární skleróza



Obr. 3. Série grafů křivek přežití ve skupině klasický Hodgkinův lymfom.

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS ve skupinách dle stádia GHSG; (D) PFS ve skupinách dle stádia GHSG; (E) OS pro pokročilé stádium dle GHSG a současně léčbu eskalovaný BEACOPP; (F) PFS pro pokročilé stádium dle GHSG a současně léčbu eskalovaný BEACOPP

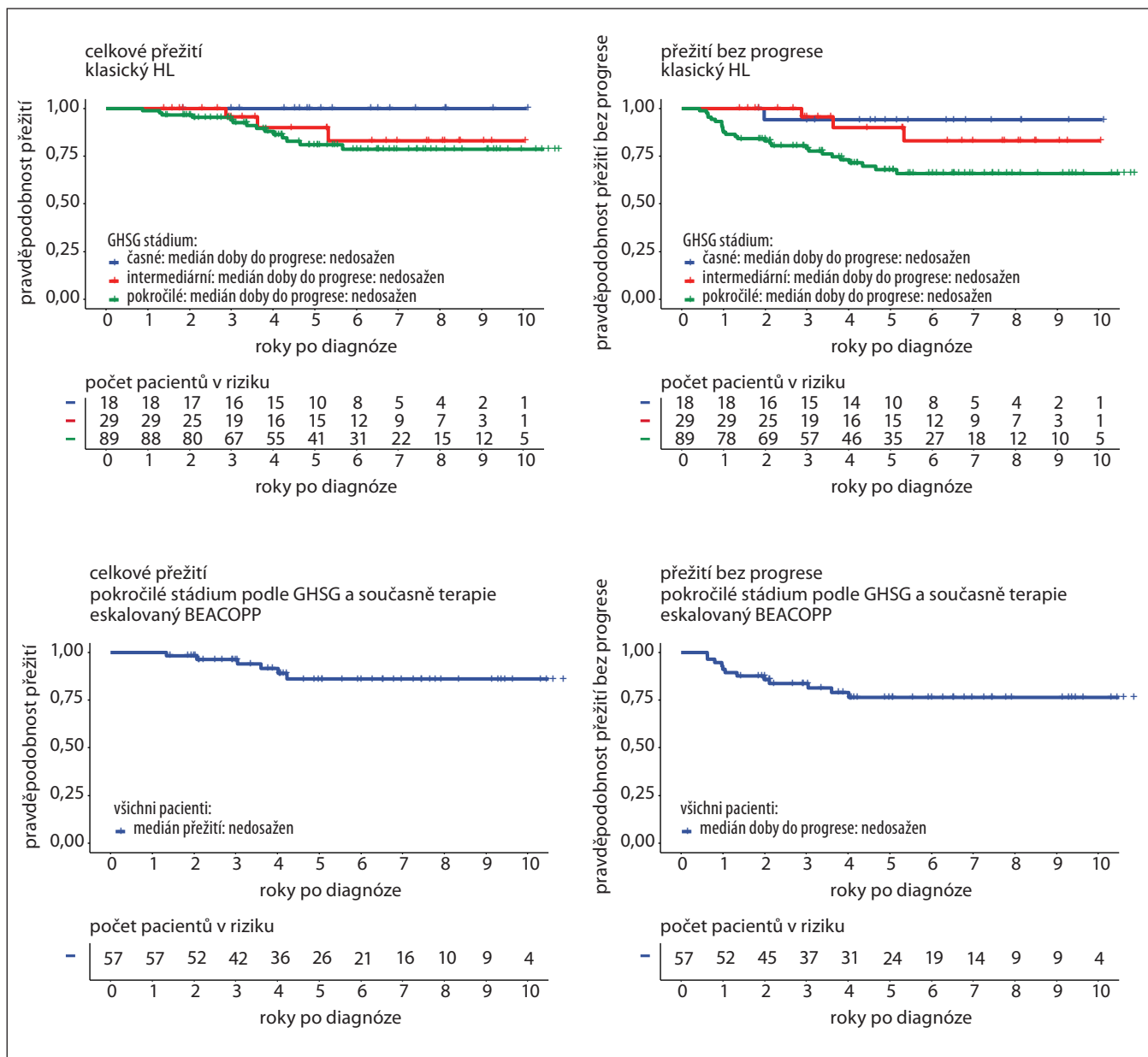
BEACOPP – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison; GHSG – German Hodgkin Study Group; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresu

nabídnout až 82 % (221/271) pacientů, pouze 14 % (38/271) bylo léčeno níže intenzivními režimy R-COP nebo R-miniCHOP. V podskupině pacientů léčených režimem R-CHOP/„R-CHOP-like“ byla dosažená míra CR 82 % v zásadě porovnatelná s daty z iniciálních klinic-

kých studií Coiffier et al. nebo Pfreundschuh et al. [21,22]. Výskyt RR DLBCL byl v našem souboru přibližně 20 %, což se shoduje s incidencí udávanou v dostupné literatuře [23–26].

Medián OS 104,3 měsíců a 5letý OS 60 % v našem celém souboru pacientů

s DLBCL jsou srovnatelné s mediánem OS 96 měsíců a 5letý OS 60 % uváděné Borchmann et al. v práci německých autorů [27]. Pozorovaná míra 5letého OS 81 vs. 72 vs. 69 vs. 48 % u pacientů s nízkým, nižším středním, vyšším středním a vysokým rizikem léčených režimem R-



**Obr. 3 – pokračování. Série grafů křivek přežití ve skupině klasický Hodgkinův lymfom.**

(A) OS v celé skupině; (B) PFS v celé skupině; (C) OS ve skupinách dle stádia GHSG; (D) PFS ve skupinách dle stádia GHSG; (E) OS pro pokročilé stádium dle GHSG a současně léčbu eskalovaný BEACOPP; (F) PFS pro pokročilé stádium dle GHSG a současně léčbu eskalovaný BEACOPP

BEACOPP – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison; GHSG – German Hodgkin Study Group; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresse

-CHOP/„R-CHOP-like“ přibližně odpovídá hodnotám uváděným pro IPI index v původní práci autorů z Britské Kolumbie (4leté OS 82 vs. 81 vs. 59 vs. 49 %), kdy výsledky pro nízké a vysoké riziko jsou porovnatelné. Proti závěrům této práce se prognóza pacientů s nižším středním i vyšším středním rizikem v našem souboru vzájemně výrazně neliší [28]. Vý-

sledky 5letého OS v jednotlivých podskupinách v našem souboru odpovídají i výsledkům 86 vs. 67 vs. 58 vs. 45 % pro nízké, nižší střední, vyšší střední a vysoké riziko v analýze z běžné klinické praxe od Horvat et al. [29].

Pětileté PFS 76 vs. 64 vs. 62 vs. 47 % u pacientů s nízkým, nižším středním, vyšším středním a vysokým rizikem lé-

čených režimem R-CHOP/„R-CHOP-like“ je opět porovnatelné s výsledky autorů z Britské Kolumbie pro vyšší střední a vysoké riziko [28]. Výsledky u nízkého, nižšího středního rizika se z pohledu PFS jeví v našem souboru mírně horší (5leté PFS 85 vs. 80 vs. 57 vs. 51 %) ve srovnání s daty publikovanými Horvat et al. [29] (5leté OS 87 vs. 82 vs. 75 vs. 71 %). Pří-



činami můžou být pravděpodobně rozdíly v dalších charakteristikách souborů (zejména věk, ECOG, komorbidit), případně i rozdílná míra redukce dávek cytostatik z důvodu věku a komorbidit. Na rozdíl od jiných publikací [30–34], které prezentují pozitivní dopad GCB imunofenotypu na prognózu onemocnění, nebyl tento vliv v našem souboru jednoznačně prokázán stejně jako v práci Benešová et al. nebo Ott et al. [35,36]. V podmínkách našeho pracoviště nebyl krátký interval od data diagnózy (biopsie) do zahájení terapie identifikován jako rizikový faktor asociovaný s prognózou nově diagnostikovaných DLBCL na rozdíl od jiných publikovaných prací [37,38]. Důvodem může být pravděpodobně odlišnost v dostupnosti diagnostické a léčebné péče v různých regionech.

FL je typickým indolentním lymfomem. Lokalizovaná stádia (méně než 25 % pacientů) jsou léčena RT, případně kombinací RT a anti-CD20 protilátky. U pokročilých stádií (75–80 % pacientů) je v případě asymptomatické nemoci s malou nádorovou masou možné pouze sledování, v opačném případě je obvykle indikována imunochemoterapie (ICHT) s následnou udržovací terapií anti-CD20 protilátkou u pacientů odpovídajících na léčbu [39,40]. FL je obecně spojován s příznivou prognózou s vysokou mírou léčebných odpovědí po 1. linii terapie a zároveň i s dlouhým přežitím. U asi 20 % nemocných dochází k časně progresi nebo relapsu nemoci (progrese nebo relaps do 24 měsíců od data diagnózy). V této skupině je pak prognóza signifikantně horší [41,42]. Naše výsledky potvrzují excelentní prognózu pacientů s lokalizovaným stádiem FL s ORR 100 %, CR 100 %, 5leté PFS 82 %, 5leté OS 91 % a jsou srovnatelné s pracemi dalších autorů [43,44].

Vzhledem k časovému období analýzy byla v našem souboru většina pacientů s pokročilým stádiem nemoci léčených ICHT léčená rituximabem. Obinutuzumab byl v 1. linii použit pouze u 5 % (4/80). Pozorovaná míra 5letého OS a PFS 87 %, resp. 73 % u pacientů lé-

**Tab. 6. 5letý OS a PFS ve skupině Hodgkinův lymfom.**

	5letý OS	p-hodnota	5letý PFS	p-hodnota
<b>Celý soubor</b>	86 %		76 %	
<b>Stádium dle GHSG</b>				
časné	100 %		94 %	
intermediární	90 %	0,17	90 %	0,53
pokročilé	81 %	0,06	68 %	0,02
<b>Pokročilé stádium dle GHSG a současně terapie eskalovaný BEACOPP</b>	86 %		76 %	

BR – bendamustine, rituximab; FLIPI – *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; G-CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; PRIMA-PI – *PRIMA-prognostic index*; R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison

čených ICHT (R-CHOP, G-CHOP nebo BR) je v zásadě porovnatelná s výsledky studie GALLIUM (5leté OS 90 vs. 89 % a 5leté PFS 71 vs. 63 % v ramenu s obinutuzumabem vs. rituximabem [45]). Casulo et al. ve svém souboru 588 pacientů s klinickým stádiem II–IV zaznamenali míru 5letého OS 90 % po 1. linii léčby režimem R-CHOP, pokud nedošlo k progresi do 2 let [42]. Přestože v řadě publikací můžeme pozorovat zlepšení PFS i OS u pacientů s FL léčených režimem BR v rámci 1. linie léčby ve srovnání s antracyklinovými režimy [41,46–49], v naší práci byl R-CHOP režimem s příznivější prognózou (5leté PFS 74 vs. 68 %, resp. 5leté OS 93 vs. 74 %). Avšak srovnání v našem souboru je pravděpodobně ovlivněno početně rozdílnými kohortami pacientů pro režim BR a R-CHOP a odlišnými charakteristikami podskupin, kdy byl režim BR často volen u pacientů s kardiální komorbiditou, diabetem nebo významnou neuropatií, představujícími překážku pro léčbu režimem R-CHOP. POD24 ve skupině 80 pacientů léčených ICHT byl 9 %, tedy téměř 2× nižší než publikované výsledky v práci Jurinovic et al., kde v kohortě 151 pacientů léčených R-CHOP dosahoval 15 % a v kohortě 107 pacientů léčených R-COP dosahoval 18 % [50]. Tento rozdíl je dán zejména variabilním zastoupením režimů v naší analyzované skupině (tab. 3). Individuální zhodnocení POD24 pro jednotlivé režimy ne-

bylo provedeno z důvodu rizika statistického zkreslení. Progrese FL do DLBCL se v jiných dříve publikovaných pracích pohybuje od 3,3 % do 5,5 % [51–53], čemuž odpovídají i naše výsledky.

HL se v ČR řadí mezi diagnózy s nižší incidencí [5] a oproti NHL je příznačný nižší věk v době diagnózy (medián věku v našem souboru byl 43 let). Výrazně nerovnoměrné rozdělení pacientů dle GHSG rizika v naší kohortě s až 2/3 pacientů v pokročilém stádiu onemocnění v době diagnózy je dáno pravděpodobně centralizací pacientů s pokročilým onemocněním, často s velkou mediastinální masou, indikovaných k intenzivnější léčbě (režim eskalovaný BEACOPP). HL je považován za diagnózu s dobrou prognózou. Pozorované mírně nižší 5leté OS 86 % ve srovnání s publikovaným 5letým OS 89 % dle Leukemia and Lymphoma Society [54] lze vysvětlit vysokou mírou pacientů s pokročilým stádiem nemoci v našem souboru pacientů.

5leté PFS a OS 94 %, resp. 100 % u časného stádia HL a 90 %, resp. 90 % u intermediárního stádia HL odpovídají publikovaným datům z klinických studií pro časné a intermediární stádia HL [55–57]. Horší výsledky v pokročilém stádiu s pozorovaným 5letým PFS a OS 68 %, resp. 81 % ve srovnání se studii jsou pravděpodobně v důsledku vyššího zastoupení starších, komorbidních pacientů

s výkonnostním stavem neumožňujícím plně intenzivní léčbu. Pozorované 5leté PFS 76 % a OS 86 % u pacientů léčených intenzivním režimem eskalovaný BEACOPP je při srovnání s publikovanými daty z GHSG studií HD15 a HD18 rovněž nižší [58,59]. Důvodem je pravděpodobně taktéž horší výkonnostní stav a vyšší míra komorbidit spojené s nižší tolerancí a nutností redukce dávek CHT – až u 8 z 59 pacientů této podskupiny byla po 1–3 cyklech léčba z důvodu intolerance redukována z režimu eskalovaný BEACOPP na ABVD.

Výskyt RR HL po 1. linii terapie v našem souboru byl 13 %, což je ve shodě s robustní GHSG analýzou za období 15 let [60].

## ZÁVĚR

V této retrospektivní práci byly analyzovány léčebné výsledky u pacientů s maligními lymfomy ve FN Ostrava v letech 2013–2022 při použití standardních léčebných postupů dle KLS. Naše výsledky u klíčových diagnóz (DLBCL, FL a HL) jsou porovnatelné s publikovanými daty z běžné klinické praxe i s daty ze základních klinických studií uvedenými v diskuzi. Prezentovaná data navíc potvrzují excelentní prognózu u časných a intermediálních stádií cHL, obecně příznivé výsledky u lokalizovaných stádií FL, resp. u pacientů s nízkým rizikem dle FLIPI nebo PRIMA-PI indexu. Léčebnou výzvou nadále zůstávají pacienti s DLBCL léčení R-CHOP, kde léčba selhává až u 1/3 případů, pacienti s FL s vysokým rizikem a pacienti s pokročilým stádiem cHL nevhodní k intenzivní terapii eskalovaným BEACOPP, resp. BEACOPDac. Ke zlepšení léčebných výsledků a prognózy pacientů mohou přispět nové terapeutické přístupy zkoumané v rámci klinických studií, lepší porozumění molekulárně genetickým mechanismům patogeneze a perzistenci nemoci a inkorporace sofistikovaných metod genetického vyšetřování do běžné klinické praxe jako základního předpokladu pro individuální terapii šitou na míru.

## Literatura

1. Chu Y, Liu Y, Fang X, et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front Oncol.* 2023;13:1059914. doi:10.3389/fonc.2023.1059914.
2. Lopez CA. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Online. In: Leukemia and lymphoma society. Dostupné z: <https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma>
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. Correction: "The 5th edition of The World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms". *Leukemia.* 2022;36(7):1720–1748. *Leukemia.* 2023;37(9):1944–1951. doi:10.1038/s41375-023-01962-5.
4. Vinjaram S. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Online. In: Medscape. 28.5.2024. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/203399-overview?form=fpf#a1>.
5. Krejčí D, Mužik J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Online. In: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Dokument ve formátu PDF. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
6. The WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. *Haematolymphoid Tumours: WHO Classification of Tumours*. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2024.
7. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed November 20, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>.
8. Kořen J, Trněný M. [Hodgkin's lymphoma – the treatment approaches development and current trends]. *Klin Onkol.* 2015;28(Suppl 3):3587–3594. doi:10.14735/amko20153s87.
9. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. International agency for research on cancer; 2008.
10. Weltgesundheitsorganisation. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th edition. (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.). International Agency for Research on Cancer; 2017.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
12. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. Třinácté (10. tištěné) vydání. HK Credit, s.r.o.; 2023.
13. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednisone, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 1997;15(3):1110–1117. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.1110.
14. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786–1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394.
15. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):223–234. doi:10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
16. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10114):2790–2802. doi:10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
17. Program R, Core Team R. *A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
18. cdc. Centers for Disease Control and Prevention. May 29, 2024. <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no30-hematologic-incidence-surv-prev.htm>.
19. What is diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)? Online. In: Blood cancer UK. Dostupné z: <https://bloodcancer.org.uk/understanding-blood-cancer/lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/what-is-dlbcl/>.
20. Huang J, Pang WS, Lok V, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):57. doi:10.1186/s13045-022-01281-9.
21. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040–2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246.
22. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379–391. doi:10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
23. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842–858. doi:10.1056/NEJMra2027612.
24. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology.* 2011;2011(1):498–505. doi:10.1182/asheducation-2011.1.498.
25. Fabbri N, Mussetti A, Suredda A. Second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Evolution of options. *Semin Hematol.* 2023;60(5):305–312. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.12.001.

26. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, et al. Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden. *Blood Cancer J*. 2021;11(1):9. doi:10.1038/s41408-020-00460-1.
27. Borchmann P, Heger JM, Mahlich J, Papadimitriou MS, Riou S, Werner B. Survival outcomes of patients newly diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma: real-world evidence from a German claims database. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(10):7091–7101. doi:10.1007/s00432-023-04660-y.
28. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857–1861. doi:10.1182/blood-2006-08-038257.
29. Horvat M, Zadnik V, Južnič Šetina T, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world clinical experience with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Oncol Lett*. 2018;15(3):3602–3609. doi:10.3892/ol.2018.7774.
30. Huang H, Fan L, Fu D, Lin Q, Shen J. Clinical characteristics and outcomes of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP-like or CHOP-like regimens: an 8-year experience from a single center. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):1442–1452. doi:10.21037/apm-19-589.
31. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–511. doi:10.1038/3500501.
32. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937–1947. doi:10.1056/NEJMoa012914.
33. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4587–4594. doi:10.1200/JCO.2007.15.9277.
34. Robinson SD, Gabriel J, Webb A, et al. Immunohistochemical prognostication in diffuse large B-cell lymphoma: a single center 6-year retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2975–2977. doi:10.3109/10428194.2015.1011158.
35. Benesova K, Forsterova K, Votavova H, et al. The Hans algorithm failed to predict outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Neoplasma*. 2012;60(01):68–73. doi:10.4149/neo\_2013\_010.
36. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2010;116(23):4916–4925. doi:10.1182/blood-2010-03-276766.
37. Vodicka P, Masar M, Klanova M, et al. Diagnosis to treatment interval is the most significant prognostic factor compared to symptoms to treatment as well as to contact to treatment intervals in DLBCL patients. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):4510–4510. doi:10.1182/blood-2023-186467.
38. Maurer MJ, Ghesquières H, Link BK, et al. Diagnosis-to-treatment interval is an important clinical factor in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma and has implication for bias in clinical trials. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1603–1610. doi:10.1200/JCO.2017.76.5198.
39. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298–308. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.008.
40. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines® insights: B-cell lymphomas, version 6.2023: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(11):1118–1131. doi:10.6004/jnccn.2023.0057.
41. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944–2952. doi:10.1182/blood-2013-11-531327.
42. Casulo C. Response-adapted therapy in follicular lymphoma: at the threshold of a precision approach. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):698–701. doi:10.1200/JCO.21.02477.
43. Gospodarowicz M. Radiotherapy in non-Hodgkin lymphomas. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 4):iv47–iv50. doi:10.1093/annonc/mdn195.
44. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Low-grade non-hodgkin lymphomas. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(3):198–205. doi:10.1016/j.semradonc.2007.02.006.
45. Townsend W, Buske C, Cartron G, et al. EP1170 Sustained clinical benefit of obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: updated results from the GALLIUM study. *EHA25 Virtual Congress*, 2020 Jun 12. Presented at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293659/william.townsend.sustained.clinical.benefit.of.obinutuzumab.plus.chemotherapy.html>.
46. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, et al. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with follicular lymphoma grade 3A: evidence from a multicenter, retrospective study. *The Oncologist*. 2018;23(4):454–460. doi:10.1634/theoncologist.2017-0037.
47. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;381(9873):1203–1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
48. Baron MK, Anto E, Esther J, Pappas LM, Shah H. Real world outcomes in patients with follicular lymphoma treated with RCHOP vs BR. *J Clin Oncol*. 2024;42(16\_suppl):e19038–e19038. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.e19038.
49. Suleman A, Aktar SJ, Ante Z, et al. Outcomes of patients with indolent lymphoma treated with bendamustine plus rituximab compared to rituximab plus CVP or CHOP chemotherapy in Ontario. *Br J Haematol*. 2023;202(6):1104–1118. doi:10.1111/bjh.18972.
50. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, et al. Clinico-genetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood*. 2016;128(8):1112–1120. doi:10.1182/blood-2016-05-717355.
51. Zheng W, Liu M, Guan L, Wang S. Outcomes of the transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: A population-based study. *Cancer Med*. 2024;13(8):e7120. doi:10.1002/cam4.7120.
52. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 2015;126(7):851–857. doi:10.1182/blood-2015-01-621375.
53. Vaughn JL, Epperla N. Survival of patients with transformed follicular lymphoma in the United States: a multiple cohort study. *Biomark Res*. 2023;11(1):84. doi:10.1186/s40364-023-00525-1.
54. Facts and Statistics Overview. Online. In: Leukemia and lymphoma society. Dostupné z: [https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview#Hodgkin%20\(HL\)%20and%20Non-Hodgkin%20\(NHL\)%20Lymphoma](https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview#Hodgkin%20(HL)%20and%20Non-Hodgkin%20(NHL)%20Lymphoma).
55. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640–652. doi:10.1056/NEJMoa100067.
56. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2835–2845. doi:10.1200/JCO.19.00964.
57. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786–1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394.
58. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial.

Lancet Lond Engl. 2012;379(9828):1791–1799.  
doi:10.1016/S0140-6736(11)61940-5.

59. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(6):e398–e409. doi:10.1016/S2352-3026(21)00101-0.

60. Bröckelmann PJ, Müller H, Gillissen S, et al. Clinical outcomes of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma patients after contemporary first-line treatment: a German Hodgkin Study Group analysis. Leukemia. 2022;36(3):772–780. doi:10.1038/s41375-021-01442-8.

### PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

BŠ – příprava rukopisu, organizace sběru dat, kontrola dat

JĎ – organizace sběru dat, připomínkování rukopisu, konečná kontrola rukopisu

IK – statistické zpracování dat

KH, MN, MK, ML – organizace sběru dat, připomínkování rukopisu

RH – konečná kontrola rukopisu

### PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

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.

*Do redakce doručeno dne: 21. 11. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 4. 3. 2025.*

*MUDr. Barbora Šušolová*

*Klinika hematologie*

*FN Ostrava*

*17. listopadu 1790/5*

*708 00 Ostrava*

*e-mail: barbora.susolova@fno.cz*

# Trendy v alogenních transplantacích krevetvorných buněk – analýza činnosti transplantačního centra Fakultní nemocnice Plzeň v období 2001–2021

Trends in allogeneic haematopoietic cell transplantation – analysis of the activity of the transplant centre at the University Hospital Plzeň in the period 2001–2021

Turková A., Jindra P., Karas M., Lysák D., Steinerová K., Jungová A., Hrabětová M., Šrámek J., Mohammadová L., Procházka T., Dekojová T., Bergerová V.

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

**SOUHRN:** Alogenní transplantace krevetvorných buněk se vyvíjí jak stran indikací, tak vlastního provedení. Tento vývoj jsme retrospektivně hodnotili na 855 pacientech konsekutivně transplantovaných v letech 2001–2021, a to srovnáním 3 sedmiletých časových period: 2001–2007 (n = 257, období/kohorta A), 2008–2014 (n = 304, období/kohorta B) a 2015–2021 (n = 294, období/kohorta C). V průběhu sledovaných period došlo k významnému nárůstu mediánu věku pacientů – 50 let (rozmezí 20–68) vs. 53 let (19–71) vs. 55 let (20–74);  $p < 0,0001$ . Podobně se zvýšil podíl pacientů  $\geq 70$  let z 0 v A na 23 (8 %) v C;  $p < 0,0001$ . To reflektuje pokles používání myeloablativního režimu (43 % v A oproti 24 %/28 % v B/C;  $p < 0,0001$ ). Zásadní byly změny v typu dárců, kdy zaznamenáváme nárůst haploidentických dárců v období C: 27 % oproti 1 %/0 % v B/A ( $p < 0,0001$ ). Souběžně klesal podíl shodných sourozenců (41 % na 26 %, resp. 9 %;  $p < 0,0001$ ), podíl nepříbuzných dárců zůstal stacionární (60 % vs. 73 % vs. 64 %). Kostní dřev jako zdroj krevetvorných buněk stoupla z 11 % na 20 % v B ( $p = 0,0049$ ), pak již stacionární (18 %;  $p = 0,943$ ). Calcineurinový inhibitor / metotrexát jako profylaxe GVHD byla základem u všech typů transplantací s výjimkou haploidentických, kde se používal výhradně potransplantační cyklofosamid. Významně vzrostlo použití antithymocytárního globulinu (z 22 % na recentních 55 %;  $p < 0,0001$ ). Ve všech obdobích byly hlavní indikací myeloidní malignity (AML/MDS/MPN), jejichž podíl trvale rostl (39 % v A vs. 62 % v C;  $p < 0,0001$ ). Naopak CML a CLL zaznamenaly významný pokles (11 %, 4 % a 1 %;  $p < 0,0001$ , respektive 14 %, 13 % a 3 %;  $p < 0,0001$ ). Podíl ostatních indikací – ALL, NHL, MM, MH, MPN – zůstal stejný s nevýznamnými výkyvy (např. ALL 9 %, 13 % a 9 %;  $p = 0,1608$ ). Analýza dokumentuje trend transplantovat stále starší pacienty a převahu nepříbuzenských či haploidentických transplantací. Dominantní indikací zůstávají myeloidní malignity.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** alogenní transplantace kostní dřevě – přípravný režim – GvHD profylaxe – zdroj krevetvorných buněk – dárcé

## ÚVOD

Alogenní transplantace krevetvorných buněk (aloHCT) je etablovanou léčbou řady maligních i nemaligních onemocnění jak hematologických, tak nehematologických [1,2]. Jedná se o komplexní proceduru, která prochází permanentním vývojem, pokud jde o jednotlivé indikace, výběr dárců či vlastní transplantační postupy. Pokroky v podpůrné

léčbě, imunogenetice (přesnější HLA typizace) a etablování nemyeloablativních přípravných režimů rozšířily únosnost aloHCT i na starší pacienty [3]. Inovace v profylaxi nemoci štěpu proti hostiteli (GvHD), jmenovitě koncept potransplantačního cyklofosmidu (PTCY), rozšířila potenciální dárcé i na haploidentické příbuzné [4]. Souběžně s tím došlo k rozvoji registrů nepříbuzných dárců, což zvý-

šilo šance na nalezení shodného nepříbuzného dárce. Na druhou stranu vývoj nových léků s možností cílené léčby významně mění léčebné algoritmy pro některé hematologické malignity, kdy aloHCT již není jediným kurativním postupem. V naší analýze hodnotíme odraz těchto změn v rutinní transplantační praxi Hematologicko-onkologického oddělení FN v Plzni v letech 2001–2021.

**SUMMARY:** Allogeneic haematopoietic cell transplantation has evolved both in terms of indications and procedural execution. We retrospectively evaluated this development in 855 patients who underwent consecutive transplantation between 2001 and 2021 by comparing three seven-year time periods: 2001–2007 (N = 257, period/cohort A), 2008–2014 (N = 304, period/cohort B), and 2015–2021 (N = 294, period/cohort C). Over the observed periods, there was a significant increase in the median age of patients – from 50 years (range 20–68) to 53 years (19–71) and then to 55 years (20–74);  $P < 0.0001$ . Similarly, the proportion of patients aged  $\geq 70$  years increased from 0 in cohort A to 23 (8%) in cohort C;  $P < 0.0001$ . This reflects a decline in the use of myeloablative conditioning regimens (43% in A compared to 24%/28% in B/C;  $P < 0.0001$ ). There were significant changes in donor types, with an increase in haploidentical donors in period C: 27% compared to 1%/0% in B/A ( $P < 0.0001$ ). At the same time, the proportion of matched sibling donors declined (from 41% to 26%, and then 9%;  $P < 0.0001$ ), while the proportion of unrelated donors remained stable (60% vs. 73% vs. 64%). The use of bone marrow as a source of haematopoietic cells increased from 11% to 20% in cohort B ( $P = 0.0049$ ) and then remained stable (18%;  $P = 0.943$ ). Calcineurin inhibitor/metotrexate was the standard GVHD prophylaxis for all transplant types, except for haploidentical transplants, where post-transplant cyclophosphamide was exclusively used. The use of anti-thymocyte globulin increased significantly (from 22% to a recent 55%;  $P < 0.0001$ ). Throughout all periods, myeloid malignancies (AML/MDS/MPN) remained the primary indication for transplantation, with their proportion steadily increasing (39% in A vs. 62% in C;  $P < 0.0001$ ). In contrast, CML and CLL showed a significant decline (11%, 4%, and 1%;  $P < 0.0001$ , respectively 14%, 13%, and 3%;  $P < 0.0001$ ). The proportions of other indications – ALL, NHL, MM, HL, MPN – remained stable with no significant fluctuations (e.g., ALL 9%, 13%, and 9%;  $P = 0.1608$ ). This analysis highlights the trend towards transplanting increasingly older patients and the predominance of unrelated and haploidentical transplantations. Myeloid malignancies remain the dominant indication for transplantation.

**KEY WORDS:** allogeneic stem cell transplantation – conditioning regimen – GvHD prophylaxis – source of hematopoietic stem cell – donor

## METODY

Jde o retrospektivní analýzu konsekutivně alogenně transplantovaných dospělých pacientů, kteří podstoupili 1. aloHCT na Hematologicko-onkologickém oddělení FN Plzeň. Zahrnuje období 01/01/2001–31/12/2021. Pro potřeby analýzy byli tito pacienti rozděleni do 3 period po 7 letech. Pro srovnání jednotlivých období byla použita jednoduchá deskriptivní statistika.

Vyhodnocení statisticky významných dat bylo realizováno pomocí Chi-square testu, resp.

Fisher's exact test, dále software GraphPad Prism.

## VÝSLEDKY

Soubor obsahuje celkem 855 dospělých alogenně transplantovaných pacientů, které jsme pro potřeby analýzy rozdělili do 3 kohort na základě 7leté periody dle data transplantace (kohorta A transplantovaná v letech 2001–2007, kohorta B v letech 2008–2014 a kohorta C v letech 2015–2021). Detailní charakteristiky souboru i jednotlivých kohort jsou shrnuty v tab. 1.

### Věk příjemců

V průběhu sledovaného období jsme zaznamenali signifikantní nárůst věku

transplantovaných (tab. 1). Jestliže v kohortě A byl medián věku 50 let (rozmezí 20–68), pak v kohortě B 53 let (19–71) a v C 55 let (20–74) ( $p < 0,0001$ ). Evidentní je nárůst pacientů starších 60 let, jejichž relativní podíl kontinuálně rostl ve všech obdobích: v periodě A 36 pacientů (14 %) vs. B se 73 pacienty (24 %;  $p = 0,0037$ ) a C se 104 transplantovanými (35 %;  $p < 0,0001$ ). Dále je signifikantní vzestup pacientů starších 70 let: zatímco v kohortě A nebyl žádný takový pacient, v následující byl 1 pacient ( $< 1$  %), v posledním období jsme zaznamenali již 23 (8 %) těchto pacientů ( $p < 0,0001$ ). Stacionární jsou počty transplantovaných ve skupině 41–60 let, a naopak relativně klesají počty jedinců indikovaných k aloHCT v nejmladší skupině 18–40 let ( $p = 0,00007$ ) (graf 1).

### Dárci

Statisticky významné změny ve sledovaném období jsme pozorovali v podílu jednotlivých typů dárců (tab. 1). Ve všech periodách průběžně významně klesal podíl HLA-shodných sourozenců (A vs. B vs. C – 41 % vs. 26 % vs. 9 %;  $p < 0,0001$ ). Souběžně pozorovaným opačným trendem byl kontinuální růst podílu shodných nepříbuzných dárců (*matched unrelated donor* – MUD) z 33 % v prv-

ním období na 49 % v posledním období ( $p = 0,0009$ ). V druhém hodnoceném období (perioda B) byly poprvé provedeny transplantace s haploidentickým dárcem, které významně vzrostly v posledním období (1 % v periodě B oproti 27 % v periodě C;  $p < 0,0001$ ). Vzestup haploidentických dárců v periodě C byl doprovázen relativním poklesem podílu částečně shodných nepříbuzných dárců (MMUD), tudíž celkový podíl všech nepříbuzných dárců (shodných i neshodných) již v poslední periodě stagnoval (graf 2).

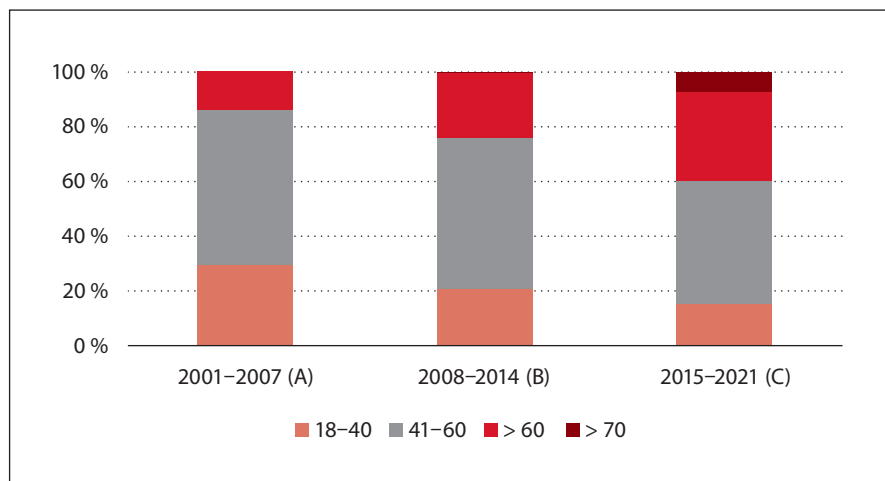
### Transplantační postupy – příprava, GvHD profylaxe

S rostoucím věkem transplantovaných logicky klesal podíl myeloablativních přípravkových režimů oproti redukovaným. Jestliže v periodě A byla myeloablativní příprava využita u 43 % pacientů ( $n = 111$ ), v následujících obdobích tento podíl klesl na 24 % (perioda B,  $n = 73$ ), respektive na 28 % ( $n = 83$ ) v periodě C ( $p < 0,0001$ ). Využití kostní dřeně jako zdroje krvetvorných buněk bylo nejnižší v prvním období (11 %,  $n = 27$ ), následně mírně významně stoupl na 20 %, respektive 18 % ( $p = 0,0121$ ). GvHD profylaxe částečně reflektovala změny v typu dárců – tedy nástup haploidentických dárců ve

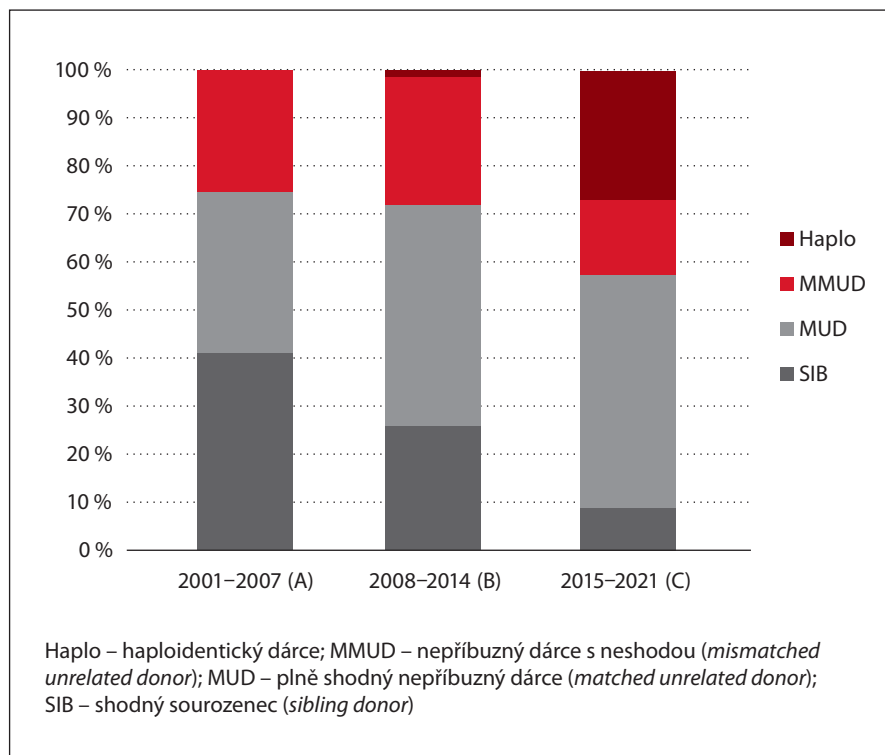
Tab. 1. Charakteristika souboru.

	2001–	%	2008–	%	2015–	%	p overall	Signifikance (p)		
	2007 (A)		2014 (B)		2021 (C)			A vs. B	A vs. C	B vs. C
n	257		304		294					
muži/ženy	145/112		177/127		178/116		0,6147	0,6695	0,3411	0,6174
medián věku (roky)	50		53		55		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
rozmezí (roky)	20–68		19–71		20–74					
18–40	76	30	63	21	48	16	0,0007	0,0407	0,0008	0,173
41–60	145	56	168	55	142	48	0,1094	0,7985	0,1633	0,2342
> 60	36	14	73	24	104	35	< 0,0001	0,0037	< 0,0001	0,0098
> 70	0	0	1	<1	23	8	< 0,0001	0,963	< 0,0001	< 0,0001
<b>PŘÍPRAVA</b>										
myeloablativní	111	43	73	24	83	28	< 0,0001	< 0,0001	0,0012	0,5018
RIC	146	57	231	76	211	72				
<b>DÁRCE</b>										
SIB	106	41	79	26	26	9	< 0,0001	0,0002	< 0,0001	0,0004
UD celkem	151	59	221	73	189	64				
MUD	86	33	140	46	143	49	0,0009	0,253	0,0013	0,027
MMUD	65	25	81	27	46	15				
Haplo	0		4	1	79	27	< 0,0001	0,1289	< 0,0001	< 0,0001
<b>ZDROJ</b>										
BM	27	11	60	20	53	18	0,0121	0,0049	0,0439	0,943
PBSC	230	89	254	80	241	82				
<b>GvHD profylaxe</b>										
MTX/CSA	257	100	300	99	235	80	< 0,0001	0,1289	< 0,0001	< 0,0001
MTX/CSA+ATG	56	22	92	30	162	55	< 0,0001	0,0269	< 0,0001	< 0,0001
PTCY	0		4	1	59	20	< 0,0001	0,1289	< 0,0001	< 0,0001
<b>DIAGNÓZY</b>										
AML/MDS	101	39	167	55	181	62	< 0,0001	0,0003	< 0,0001	0,2591
ALL	24	9	41	13	27	9	0,1608	0,1457	0,998	0,2533
NHL	28	11	17	6	30	10	0,0487	0,0281	0,9659	0,1114
CLL	37	14	40	13	8	3	< 0,0001	0,7125	< 0,0001	< 0,0001
MPN	7	3	8	3	12	4	0,5342	1	0,684	0,615
CML	28	11	11	4	3	1	< 0,0001	0,0008	< 0,0001	0,1101
MM	15	6	9	3	19	6	0,0042	0,0991	0,9547	0,1283
MH	7	3	8	3	5	2	0,6687	1	0,714	0,7375
SAA	10	4	3	1	5	2	0,0484	0,026	0,2888	0,7494
jiné					4	1	0,0216	NA	0,1719	0,1247

ALL – akutní lymfoblastická leukemie; AML – akutní myeloidní leukemie; ATG – antithymocytární globulin; BM – kostní dřeň (*bone marrow*); CLL – chronická lymfocytární leukémie; CML – chronická myeloidní leukemie; CSA – cyklosporin A; GvHD – reakce štěpu proti hostiteli (*graft versus host disease*); MDS – myelodysplastické syndromy; MH – morbus Hodgkin; MM – mnohočetný myelom; MMUD – nepřibuzný dárce s neshodou (*mismatched unrelated donor*); Haplo – haploidentický dárce; MPN – myeloproliferativní neoplázie; MTX – methotrexát; MUD – plně shodný nepřibuzný dárce (*matched unrelated donor*); NHL – nonhodgkinské lymphomy; PBSC – periferní kmenové buňky (*peripheral blood stem cells*); PTCY – potransplantační cyklofosfamid; RIC – přípravný režim se sníženou intenzitou (*reduced intensity conditioning*); SAA – těžká aplastická anémie (*severe aplastic anemia*); SIB – shodný sourozenec (*sibling donor*); UD – nepřibuzný dárce (*unrelated donors*)



Graf 1. Vývoj věku transplantovaných.



Graf 2. Dárci dle typu.

2. a především 3. sledovaném období, kdy podíl PTCY jako profylaxe GvHD stoupl z nuly přes 1 % v periodě B, na 20 % v periodě C ( $p < 0,0001$ ) (graf 3). Statisticky významný byl rovněž průběžný nárůst použití antithymocytárního globulinu (ATG; 22 % vs. 30 % vs. 55 %;  $p < 0,0001$ ).

### Indikace transplantace

Změny v jednotlivých indikacích k alogenní transplantaci shrnuje graf 4. Hlavní

indikací představovaly myeloidní malignity (AML/MDS), a to ve všech periodách, přičemž jejich relativní podíl současně průběžně rostl (z 39 % v A na 62 % v C;  $p < 0,0001$ ). Na druhou stranu signifikantně ubylo transplantací pro diagnózu CML (11 %, 4 % a 1 %;  $p < 0,0001$ ) a CLL (14 %, 13 % a 3 %;  $p < 0,0001$ ). Podíl ostatních indikací (ALL, NHL, MM, MH, MPN) zůstal v podstatě stacionární bez signifikantních změn v průběhu

všech kohort (např. ALL 9 %, 13 % a 9 %;  $p = 0,1608$ ).

### DISKUZE

Výsledky naší analýzy vcelku nepřekvapivě reflektují trendy evropských i amerických dat. Např. ve shodě s EBMT daty z roku 2022 pozorujeme identické trendy jak při výběru dárců, tak i v indikacích k transplantaci [5]. Zásadním globálním trendem je průběžně se zvyšující podíl alogenně transplantovaných pacientů ve vyšších věkových kategoriích, a to nejen nad 60 let, ale v posledním období i nad 70 let. Tento vývoj dokumentují EBMT data [5,6], kdy v roce 2021 pacienti ve věku  $> 65$  let představují 29 % z celkově 7 163 transplantovaných pacientů oproti např. roku 2010, kde takových pacientů byly pouze 4 % ( $n = 5 121$ ). Obdobně Muffly et al. ve své retrospektivní studii hodnotící užití aloHCT u celkem 1 106 pacientů  $\geq 70$  let doložili v této kohortě výrazný nárůst, a to z 5 pacientů v roce 2000 na 283 v roce 2013 [7]. Identický vývoj věku příjemců jsme zaznamenali i v našem centru, což dokládá průběžný nárůst transplantovaných pacientů starších 60 let, který byl nejvýraznější právě v poslední sledované periodě. Tento vývoj není překvapením, vezmeme-li v úvahu, že hlavní indikací k aloHCT jsou myeloidní malignity, které se častěji vyskytují ve starším věku. V současné době máme pro tyto pacienty k dispozici jednak nové léky, které je dovedou k transplantaci (např. kombinace azacitidinu a venetoclaxu [8]), dále redukováné protokoly s nižší toxicitou a lepší podpurnou léčbou, např. při prevenci infekcí nebo v terapii GvHD.

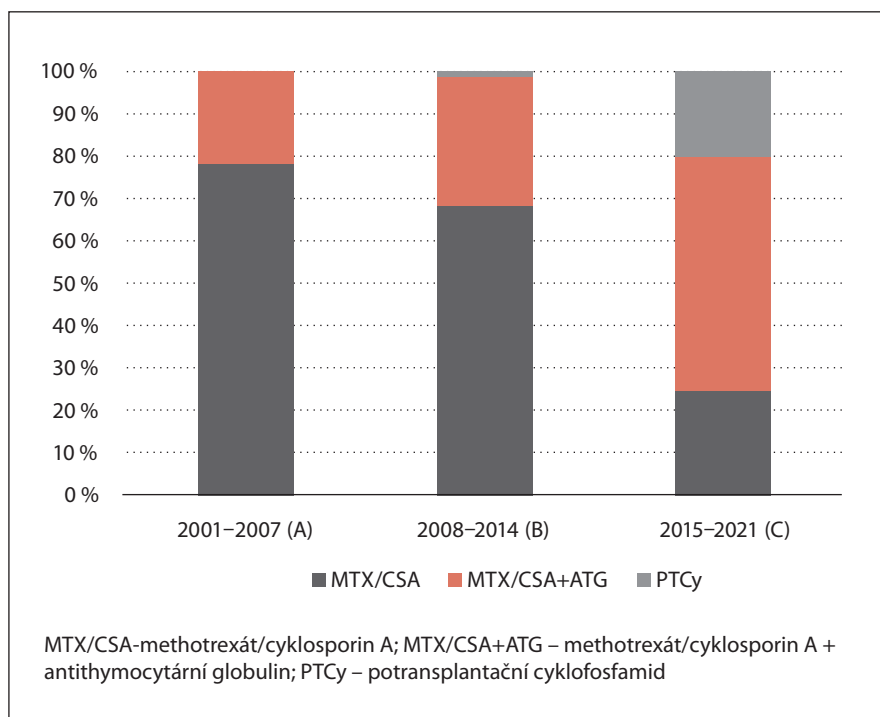
Dalším parametrem s výraznou proměnou ve sledovaném období je typ dárců, kdy na úkor HLA-identických sourozenců nyní převažují především nepříbuzní dárci a částečně pak haploidentičtí dárci. Tento posun je dán několika faktory. Především je to rozvoj registrů nepříbuzných dárců, který spolu s pokroky v HLA typizaci umožňuje relativně rychle najít dobře shodného nepříbuzného dárci pro většinu nemocných.



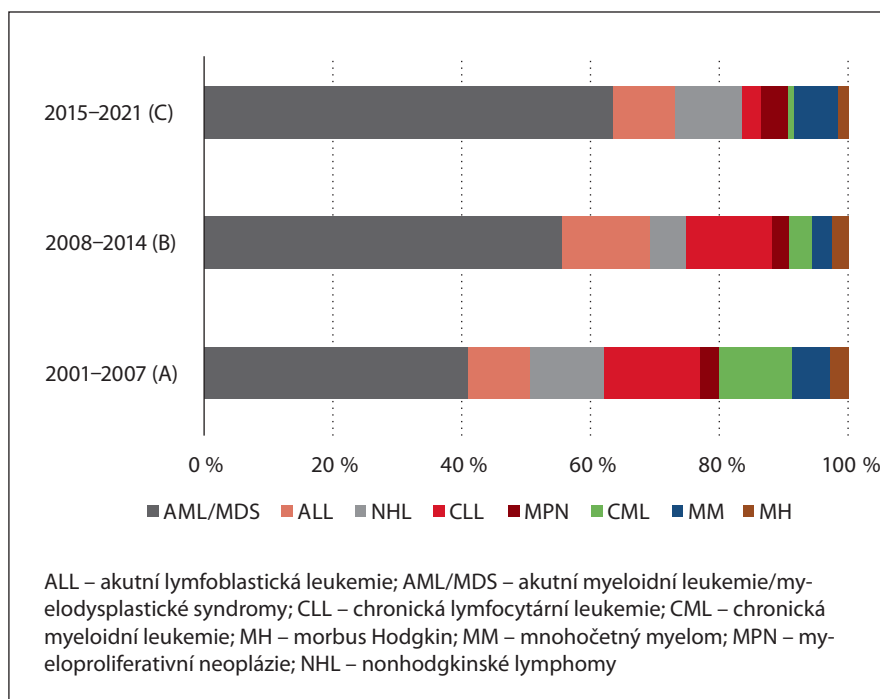
Dále je to koncept PTCy jako GvHD profylaxe [4], který umožnil transplantace především s haploidentickými, ale současně zlepšil výsledky transplantace i s částečně HLA neshodnými nepříbuznými dárči. A v neposlední řadě je důvodem i rostoucí věk transplantovaných, který je logicky spojen s vyšším věkem jejich sourozenců, což je limitací jejich únosnosti k darování krevetvorných buněk. V současné době nalezneme dárce prakticky pro každého pacienta, přičemž volba mezi nepříbuzným a haploidentickým je spíše dána urgentností transplantace, kdy rychlá dostupnost haploidentického dárce je hlavní výhodou. V Evropě v posledních letech také dominují nepříbuzní dárči, i přes patrný mírný pokles v celkových počtech všech typů dárců [5].

Celkem unikátní je v našem centru trávající relativně vysoký podíl kostní dřeně jako zdroje krevetvorných buněk, kdy se v posledních 2 obdobích pohybuje kolem 20 %, což je více než uvádí data EBMT nebo CIBMTR [5,6,9] a zřejmě i více než mají ostatní centra v České republice. S odběry kostní dřeně má naše centrum dlouholeté zkušenosti, disponujeme vlastním odběrovým týmem a díky tomu sami realizujeme celý proces. Dalším, dle našeho soudu podceňovaným benefitem kostní dřeně jako štěpu, je snížení rizika chronické GvHD [10], což je zvláště podstatné a žádoucí u populace starších transplantovaných, kteří tvoří v našem centru většinu. Např. Lee et al. dokládají, že příjemci nepříbuzenské kostní dřeně měli po 5 letech od transplantace vyšší kvalitu života s méně zatěžujícími symptomy chronické GvHD oproti pacientům transplantovaných pomocí periferních buněk [11]. V našem centru neužíváme jako zdroj pupečnickovou krev [5,6,9], což je dáno dostupností nepříbuzných či haploidentických dárců a také tím, že transplantujeme výhradně dospělě nemocné.

Shodným parametrem s evropskými i americkými daty jsou hlavní indikace k aloHCT [12]. Myeloidní malignity zůstávají v popředí hlavních indikací na-



Graf 3. GvHD profylaxe.



Graf 4. Indikace k aloHCT – diagnózy.

příč všemi periodami a stále zaznamenáváme další nárůst. Vzhledem ke stárnutí populace jsou myeloidní malignity častější a aloHCT často představuje jedinou kurativní metodu nebo možnost navození dlouhodobé remise. Naopak v souvislosti s vývojem nových

léků (inhibitorů tyrosinové kinázy a Brutonovy tyrosinové kinázy) zaznamenaly některé diagnózy – především CML a CLL – zásadní ústup v indikování k aloHCT. Terapie pomocí T buněk s chimerním antigenním receptorem (CAR-T) bude jistě ovlivňovat indikaci alogen-

ních transplantací u lymfoidních malignit, nicméně vzhledem ke sledované periodě do konce roku 2021 není toto v našich datech ještě promítnuto. Závěrem lze říci, že ve většině analyzovaných parametrech naše výsledky korelují se světovými trendy a doporučeními. Naše data dokládají, že aloHCT je nyní dostupnější a bezpečnější procedurou i pro starší pacienty a že s vývojem nových léků i podpůrné léčby se u některých diagnóz pozice aloHCT výrazně mění, ať již ve smyslu ústupu indikace (CLL, CML), či naopak vzestupu v důsledku rozšíření potenciálně transplantabilní populace (AML/MDS).

### Literatura

1. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic stem cell transplantation: a historical and scientific overview. *Cancer Res.* 2016;76(22):6445–6451.
2. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):e177–e182. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.013
3. Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, et al. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. *Haematologica.* 2013;98(8):1282–1290.
4. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol.* 2012;39(6):683–693.
5. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(6):803–812.
6. Passweg J, Baldomero H, Ciceri F, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(6):647–658.
7. Muffly L, Pasquini MC, Martens M, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood.* 2017;130(9):1156–1164.
8. 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.
9. Cusatis R, Litovich C, Feng Z, et al. Current trends and outcomes in cellular therapy activity in the United States, including prospective patient-reported outcomes data collection in the Center for International Blood and Marrow Transplant Research Registry. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(9): 917.e1–917.e12. doi:10.1016/j.jtct.2024.06.021.
10. Alousi A, Wang T, Hemmer MT, et al. Peripheral blood versus bone marrow from unrelated donors: Bone marrow allografts have improved long-term overall and graft-versus-host disease-free, relapse-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):270–278. doi:10.1016/j.bbmt.2018.09.004.
11. Lee SJ, Logan B, Westervelt P, et al. Comparison of patient-reported outcomes in 5-year survivors who received bone marrow vs peripheral blood unrelated donor transplantation. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1583. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2520.
12. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217–1239. doi:10.1038/s41409-022-01691-w.

### PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

AT – příprava rukopisu, psaní manuskriptu, finální editorství

PJ – koncept publikace, psaní manuskriptu, příprava grafů, revize a finální editorství

KS – léčba pacientů, statistická analýza dat

MK, DL, AJ, MH, JŠ, LM, TP, TD, VB – léčba pacientů

### PROHLÁŠENÍ O STŘETU ZÁJMŮ

Autoři nemají ve vztahu k rukopisu žádný konflikt zájmů.

### PODĚKOVÁNÍ (GRANTOVÁ PODPORA)

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806.“

*Do redakce doručeno dne: 3. 2. 2025.*

*Přijato po recenzi dne: 17. 2. 2025.*

*MUDr. Adéla Turková*

*Hematologicko-onkologické oddělení*

*FN Plzeň*

*Alej Svobody 923/80*

*32300 Plzeň 1*

*e-mail: turkova@fnplzen.cz*

# A byla tam trombotická mikroangiopatie?

## Was there a thrombotic microangiopathy?

Stašková Z.<sup>1,2</sup>, Ožanová Š.<sup>1,2</sup>, Balošáková K.<sup>1,2</sup>, Václavík J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

<sup>2</sup> Katedra interních oborů, LF OU, Ostrava

**SOUHRN:** Trombotické mikroangiopatie (TMA) představují heterogenní skupinu onemocnění různé etiologie, jejichž společným rysem je poškození endotelu drobných cév. Typickým nálezem v laboratorních odběrech jsou trombocytopenie a mikroangiopatická hemolytická anémie spolu se známkami orgánového poškození (nejčastěji ledvin). V diferenciální diagnostice je nutno odlišit mimo jiné autoimunitní onemocnění s multiorgánovým selháním. Kazuistika prezentuje případ mladé ženy, u které došlo k rozvoji multiorgánového selhání v časném postpartálním období. U pacientky se jednalo o první manifestaci systémového lupus erythematos. I přes rychlou diagnostiku a léčbu byl průběh hospitalizace komplikovaný, a to pro základní onemocnění a dále pro závažné infekce s nutností úpravy imunosupresivní terapie. Pacientka byla propuštěna do ambulantní péče po téměř 4 měsících intenzivní péče, její stav se nadále zlepšuje.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** trombotické mikroangiopatie – systémový lupus erythematos – multiorgánové selhání

**SUMMARY:** Thrombotic microangiopathies represent a heterogeneous group of diseases of various aetiology, whose common feature is damage to the endothelium of small blood vessels. Typical laboratory findings include thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia, along with signs of organ damage (most commonly affecting the kidneys). In the differential diagnosis, it is necessary to differentiate, among other conditions, autoimmune diseases with multi-organ failure. This case report presents a case of the young woman who developed multi-organ failure in the early postpartum period. For this patient, it was the first manifestation of systemic lupus erythematosus. Despite prompt diagnosis and treatment, the course of hospitalization was complicated – both due to the underlying disease and due to severe infections, that required adjustments to her immunosuppressive therapy. The patient was discharged to outpatient care after nearly four months of intensive treatment, and her condition continues to improve.

**KEY WORDS:** thrombotic microangiopathies – systemic lupus erythematosus – multi-organ failure

### ÚVOD

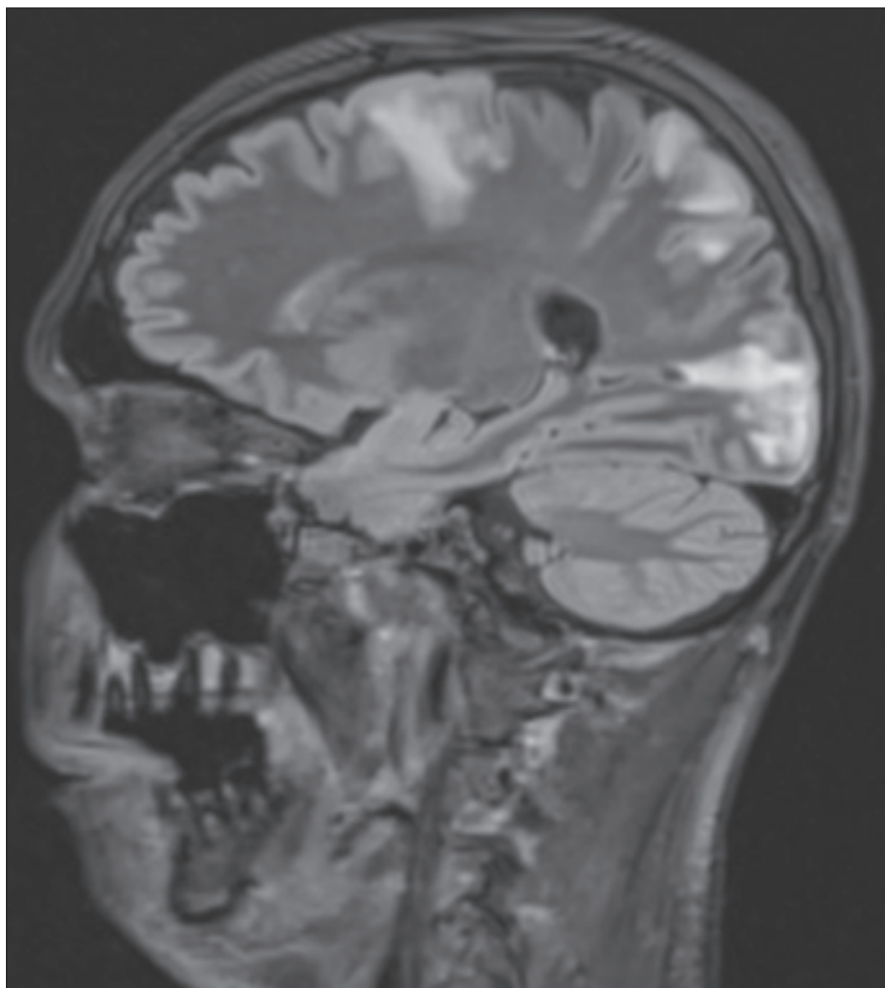
Trombotické mikroangiopatie (TMA) představují závažný a potenciálně život ohrožující stav. Porod a časné poporodní období jsou známé jako rizikové pro jejich rozvoj [1]. Laboratorně se projevují zejména triádou hemolytická anémie, trombocytopenie a porucha orgánových funkcí [2]. Rychlá diagnostika a včasná léčba jsou základním předpokladem k zvládnutí kritického stavu pacientů. V rámci diferenciální diagnostiky TMA je nutné vyloučit také autoimunitní onemocnění. V naší kazuistice prezentujeme případ pacientky s rozvojem multiorgánového selhání při první manifestaci systémového lupus erythematos (SLE) v postpartálním období.

### POPIS PŘÍPADU

Prezentujeme případ 31leté normotenzní pacientky, do té doby s nevýznamnou osobní i farmakologickou anamnézou (pouze užívání železa pro sideropenii). Gynekologická anamnéza byla bez pozoruhodností, spontánní či indukované potraty nebyly zaznamenány.

Pacientka rodila koncem srpna 2023. Porod byl indukovaný, komplikován rozvojem vaginálního hematomu. Hematom v úvodu řešen konzervativně, pacientka propuštěna po porodu domů. Avšak v odstupě několika dní byla pacientka pro febrilii od 3. 9. 2023 hospitalizována na spádovém gynekologickém oddělení. Bylo rozhodnuto o chirurgické revizi hematomu po podezření na jeho

infekci. V úvodu byl stav hodnocen jako sepsa a byla nasazena antibiotická terapie (ATB) dle výsledků kulturačního vyšetření moče (*Pseudomonas aeruginosa*). Po operaci ale docházelo k dalšímu zhoršování stavu, progredovala dušnost a laboratorně došlo k poklesu hemoglobinu i trombocytů. Pacientka byla přeložena k další péči na anesteziologicko-resuscitační oddělení regionální nemocnice. Echokardiografické vyšetření prokázalo sníženou ejekční frakci levé komory (EF LK) 35–40 %, v moči byla přítomna až nefrotická proteinurie. Na základě těchto závažných nálezů byla pacientka po konzultaci přeložena na Klinikum anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) Fakultní nemocnice Ostrava (FNO).



**Obr. 1. MR mozku, provedeno 13. 9. 2023 – nález charakteru vaskulitidy při SLE s mnohočetnými ložisky edému převážně kortikoiuxtakortikálně F-P bilat., T-O vpravo, O vlevo, ve spleniu corp. callosi vpravo a drobně v zadní jámě bilat. (Publikováno s laskavým svolením vedení Ústavu radiodiagnostického FNO).**

Při překladu dne 9. 9. 2023 byla pacientka oběhově stabilní, ventilačně jí k uspokojivé oxygenaci postačovala nízkoprůtoková oxygenoterapie. Jevila známky retence tekutin v extravazálním prostoru s otoky dolních končetin, městnáním v malém oběhu a pleurálními výpotky. V laboratorním nálezu při překladu dominovala pancytopenie: normocytární anémie s hemoglobinem 98 g/l, trombocytopenie  $58 \times 10^9/l$  a leukopenie  $2 \times 10^9/l$  s absolutním počtem neutrofilů (APN)  $1,52 \times 10^9/l$ . Z biochemických nálezů: sérová hladina albuminu 20 g/l, kreatinin 92  $\mu\text{mol/l}$  s odhadovanou glomerulární filtrací 1,2 ml/s, C-reaktivní protein i prokalcitonin v normě, základní jaterní testy bez

pozoruhodnosti. V moči bílkovina 3+ a krev 3+.

V den přijetí do FNO bylo doplněno hematologické konzilium, stav uzavřen jako postpartální multiorgánové selhání. Pro nález exantému v dekoltu v rámci diferenciální diagnostiky pomýšleno i na první ataku peripartálního vzplanutí systémového lupusu. Hematologem indikována komplexní laboratorní analýza a pro riziko z prodlení zahájena výměnná plazmaferéza (TPEX), menší pulzy glukokortikoidů spolu s paralelní ATB terapií.

V průběhu následujících dnů byly postupně získány komplexní výsledky laboratorní analýzy. Při normální hladině metaloproteinázy ADAMTS13 byla vyloučena trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Z ukazatelů hemolýzy byla v úvodu normální hladina schistocytů, hemopexinu i haptoglobinu, LDH byla diskrétně elevována na 5,2  $\mu\text{kat/l}$ . Významným nálezem byla vysoká pozitivita antinukleárních protilátek (ANA) 1 : 10 000. V typizaci protilátek dominovala pozitivita anti-dsDNA a anti-nukleozomů – protilátek typických pro SLE spolu se sníženou hladinou složek komplementu C3 a C4. Dále nalezeny protilátky vázané na erythrocyty a trombocyty metodou přímého anti-globulinového testu a tzv. monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen (MAIPA). Stran vylučování antifosfolipidového syndromu stojí za zmínku negativní protilátky proti  $\beta$ 2-glykoproteinu ve třídě IgG i IgM a jenom hraniční pozitivita protilátek proti kardiolipinu ve třídě IgG. Lupus antikoagulans vyšetřen nebyl, aPTT bylo v normě.

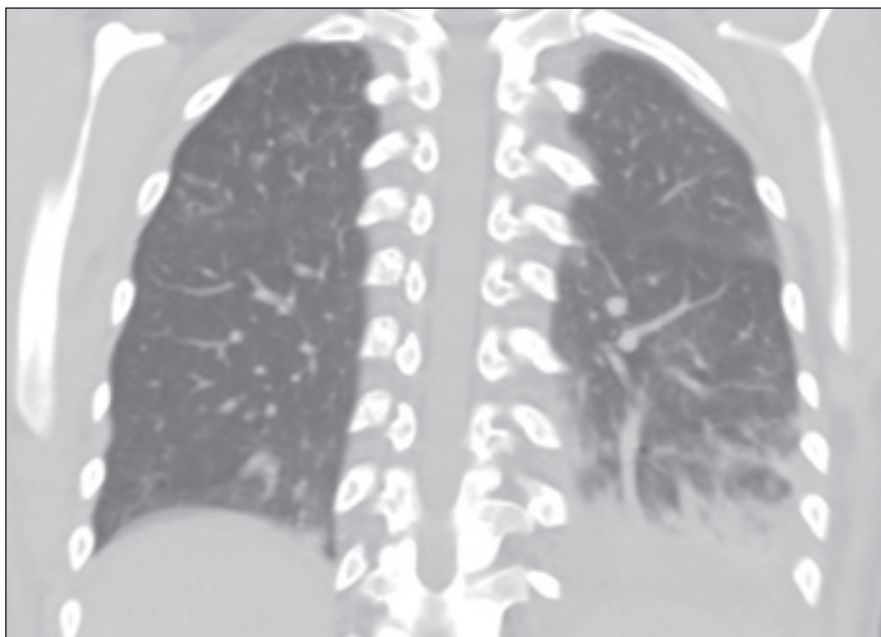
V mezidobí se klinický stav pacientky zhoršil, progredovala kvalitativní porucha vědomí a respirační selhání. Byla nutná punkce i drenáž pleurálních výpotků a pacientka byla napojena na umělou plicní ventilaci (UPV). S výsledky imunologie byl konzultován revmatolog, který stav uzavírá jako SLE a indikuje vysokodávkované pulzy glukokortikoidů (methylprednisolon-sukcinát 1g intravenózně 3 dny po sobě), hydroxychlorochin, intravenózní imunoglobuliny (IVIg) v dávce 0,4 g/kg 5 dní po sobě a podání prvního pulzu cyklofosfamidu (v dávce 800 mg).

Paralelně bylo došetřováno orgánové postižení při SLE. Na magnetické rezonanci (MR) mozku byl popsán obraz charakteru vaskulitidy při SLE s mnohočetnými ložisky edému bilaterálně s dominancí v okcipitální a frontoparietální oblasti (obr. 1). Nález tedy vykazoval spíše charakteristiku PRES (syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci), která se ještě zvýraznila při kontrolním vyšetření po týdnu. Tento nález klinicky koreloval s obtížně léčitelnou hypertenzí. Pro kritický stav pacientky bylo upuštěno od lumbální punkce a kontraindikována biopsie ledvin. Na výpočetní

tomografii (CT) plic byla popsána oboustranná pneumonie, ale s ohledem na základní diagnózu a negativní zánětlivé parametry byl nález na plicích uzavřen jako pneumonitida, jakožto další orgánová manifestace SLE (obr. 2). Dle kontrolního echokardiografického došlo ke zlepšení EF LK na 55–60 %, perikardiální výpotek nebyl významný.

Pacientku se však i přes intenzifikovanou terapii základního onemocnění nedařilo odpojit od UPV. Stav zkomplikovala nekróza trachey v místě tracheostomie s opakovaným zakrvácením do plic s desaturací. Krvácení a odpojování od UPV bylo spojeno s výraznou sympatikotonií, extrémními hypertenzními špičkami. Pro zvládnutí epizod hypertenze bylo nutné k sedaci přidat kombinaci sedmi hypotenziv. V krevním obrazu se objevují schistocyty a stoupá i hladina bilirubinu, i když nepřekračuje hranice normy, ostatní markery hemolýzy zůstávají v normě (tab. 1), trvá pancytopenie. Po 14 dnech od prvního byl podán druhý pulz cyklofosfamidu ve stejné dávce a stav pacientky se začal pozvolna zlepšovat.

Po téměř měsíc trvající hospitalizaci došlo k rozvoji infekčních komplikací. Pacientka se ventilačně opět zhoršila, spolu s elevací zánětlivých parametrů a RTG nálezem byla potvrzena bilaterální pneumonie. Dominantním etiologickým agens byl cytomegalovirus (CMV), vedle kterého byly verifikovány i další bakteriální agens. Progredovala pancytopenie, která si vyžádala podání četných erytrocytárních i trombocytárních koncentrátů. Tato neutěšená situace trvala prakticky další měsíc, než se pacientku



**Obr. 2. CT hrudníku, provedeno 12. 9. 2023 – pneumonie bilaterálně, v horním laloku vpravo spíše charakteru pozánětlivých reziduálních změn. (Publikováno s laskavým svolením vedení Ústavu radiodiagnostického FNO).**

podařilo přeléčit ATB a na pátý pokus odpojit od UPV. V té době byly v rámci imunosuprese podávány pouze glukokortikoidy, hydroxychlorochin a IVIG jako imunomodulans v infekčním terénu. Další pulz cyklofosfamidu nebyl podán, po odpojení pacientky z UPV byl do léčby přidán mykofenolát mofetil.

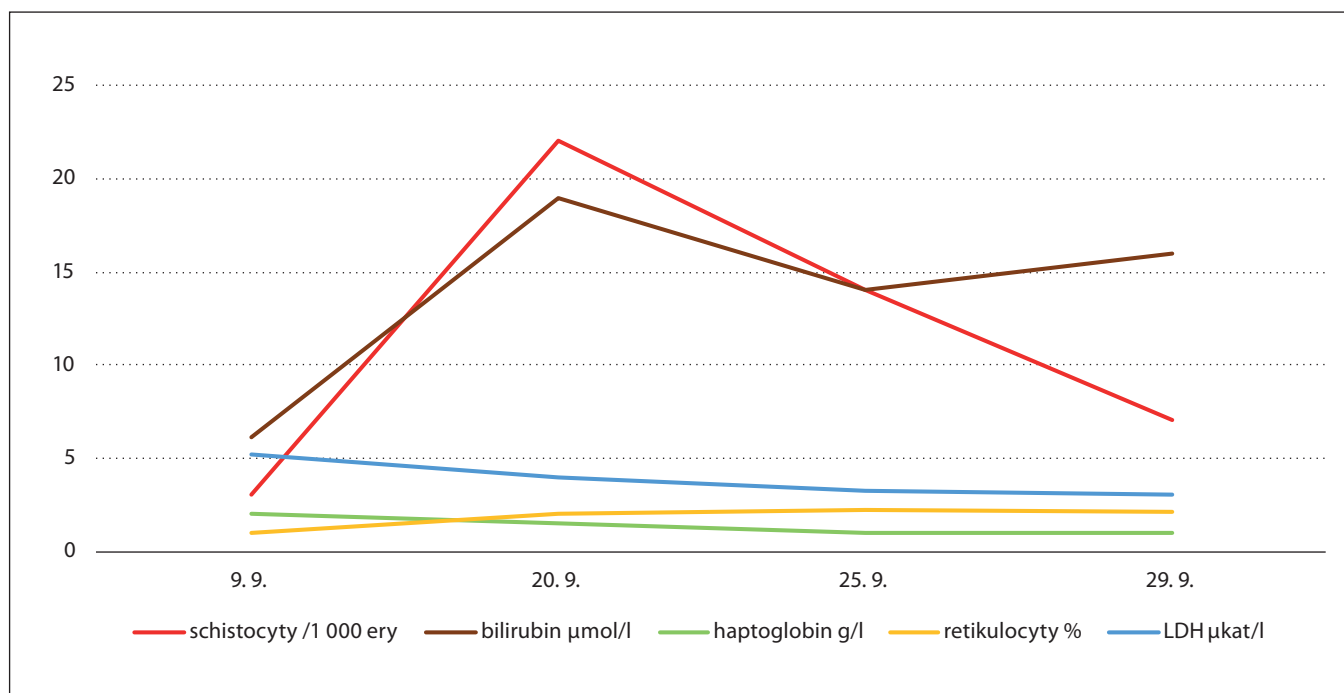
V polovině listopadu byla pacientka přeložena ve stabilizovaném stavu a spontánně ventilující na metabolickou jednotku intenzivní péče (JIP). Zde bylo v úvodu pokračováno v komplexní terapii, rehabilitaci. Vedlejším nálezem k řešení zůstala iatrogení arterio-venózní fistula v pravém třísele po předchozích punkcích centrální žily. Pro vysoké průtoky zkratem bylo indikováno operační

řešení fistuly, operace v regionální anestezii proběhla nekomplikovaně, avšak v časném pooperačním období došlo k zakrvácení do mozkových plen a k fulminantní recidivě nozokomiální pneumonie. Ta si v úvodu pro hypoxickou srdeční zástavu vyžádala i krátkou kardiopulmonální resuscitaci a pacientka byla na UPV opět přeložena na KARIM. Tentokrát se zánětlivou komplikací vč. odpojení pacientky od UPV podařilo zvládnout v průběhu týdne a následně byla pacientka přeložena ve stabilizovaném stavu na JIP Interní kliniky.

Následující průběh hospitalizace byl nekomplikovaný. Probíhala intenzivní rehabilitace, podpůrná terapie vč. nastavení pacientky na perorální léčbu.

**Tab. 1. Vývoj parametrů hemolýzy. Tučně zvýrazněny patologicky zvýšené hodnoty sledovaných proměnných.**

Datum	9. 9.	20. 9.	25. 9.	29. 9.
schistocyty (v počtu na 1 000 ery)	3	<b>22</b>	<b>14</b>	7
bilirubin (v $\mu\text{mol/l}$ )	6,1	19	14	16
haptoglobin (v g/l)	2	1,5	1	1
retikulocyty (v %)	1	2	2,2	2,1
LDH (v $\mu\text{kat/l}$ )	<b>5,2</b>	<b>4</b>	3,2	3



**Graf 1. Vývoj parametrů hemolýzy.**

Pro zhoršení EF LK na 30 % byla zahájena kombinovaná farmakoterapie srdečního selhání. Etiologicky mohla být příčinou poklesu EF LK proběhlá sepse, resuscitace, základní onemocnění či jejich kombinace. Na zavedené terapii se stav pacientky zlepšil a koncem prosince 2023 byla po téměř 4 měsících intenzivní léčby dimitována do domácího ošetřování.

## DISKUZE

Systémový lupus erythematosus je autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující zejména ženy v reprodukčním věku. Za zvýšený výskyt tohoto onemocnění u žen mohou být zodpovědné pohlavní hormony a X chromozom, neboť jsou spojovány s poruchami regulace imunitního systému [3]. Frekvence vzplanutí lupusu v graviditě je zaznamenána v rozmezí 7–33 % u žen, které byly v remisi alespoň 6 měsíců před početím, a u 61–67 % pacientek s aktivním SLE na počátku těhotenství [4].

Onemocnění je charakterizováno hyperreaktivitou B-lymfocytů a nadprodukcí orgánově nespecifických autoantilátok, z nichž mnohé se podílejí na tvorbě imunokomplexů. Jejich tkáňová

depozita pak vedou k zánětlivému orgánovému poškození, a klinický obraz choroby je tak velmi pestrý. Hematologické abnormality v rámci SLE jsou časté. Anémie postihuje v průběhu choroby většinu nemocných; přispívá k ní několik mechanismů vč. zánětu, hemolýzy, nedostatku či ztráty železa, poškození ledvin, infekce či aplázie [5]. Trombotické mikroangiopatie jsou typické tvorbou hyalinních mikrotrombů v cirkulaci (dominantně tvořeny aglutinovanými trombocyty) podél arteriol a kapilár [6]. Pojem trombotická mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA) popisuje přítomnost hemolytické anémie spojené s fragmentací erytrocytů v kontextu trombotické mikroangiopatie. U pacientů s SLE může být TMA asociovaná s TTP, antifosfolipidovým syndromem, lokalizovanou mikroangiopatií či maligní hypertenzí [7,8].

V naší kazuistice je možné s ohledem na vývoj schistocytů a dalších parametrů hemolýzy uvažovat právě o maligní hypertenzi jako možném spouštěči TMA (tab. 1). Kombinovaná antihypertenzní terapie spolu s léčbou základního onemocnění vedla k úpravě hemolýzy. Na etiologii cytopenie se mohly dále podí-

let i imunitní mechanismy (pozitivní protilátky proti erytrocytům i trombocyty), posthemoragická fáze (významné vaginální krvácení po porodu), popisované infekční komplikace či renální poškození. Určení dominantní příčiny je v tomto komplikovaném případě svízelné.

Doporučenou terapií SLE se závažným orgánovým poškozením nebo život ohrožujícím průběhem onemocnění je kromě standardní terapie hydroxychlorochinem podávání vysokých dávek glukokortikoidů a cyklofosfamidu (CYC). Vzhledem ke své gonadotoxicitě je vysokodávkovaný intravenózní CYC vyhrazen právě pro těžké formy lupusu, kde může být použit pro svou vysokou účinnost. Rituximab se v léčbě SLE používá off-label a doporučuje se v případech, kdy selhala jiná terapie, s výjimkou některých specifických situací. Pacientům, kteří nereagují na žádnou z výše uvedených terapií, mohou být nabídnuty další možnosti, jako jsou plazmaferéza, transplantace hematopoetických kmenových buněk nebo experimentální terapie. V roce 2022 byla publikována kazuistika použití CART-buněk u pěti pacientů s těžkým refrakterním SLE, která přinesla povzbudivé výsledky.

Léčba trombocytopenie u SLE zahrnuje podání glukokortikoidů – pulzní podávání intravenózního methylprednisolonu, následované prednisonem v dávce 0,5–0,7 mg/kg/den, s postupným snižováním dávky. Tato terapie může být podávána spolu s IVIG nebo bez nich [9]. Je tedy možné konstatovat, že terapie naší pacientky byla vedena ve shodě s doporučením EULAR (Evropská aliance revmatologických asociací) z roku 2023.

## ZÁVĚR

Cílem kazuistiky bylo poukázat na multifaktoriální etiologii cytopenie u pacientů se SLE a zároveň připomenout zamyšlení nad možnou autoimunitní etiologií cytopenie a orgánového postižení v období gravidity nebo postpartálně. V klinické praxi se často setkáváme s pacienty, jejichž klinické projevy a laboratorní nálezy nelze zařadit do jednoznačných diagnostických entit a jejich stav se vyvíjí v čase. V tomto kontextu musíme opakovaně revidovat naše závěry a upravit terapii s ohledem na komplikující okolnosti či nežádoucí účinky léčby.

Naše pacientka je aktuálně zcela samostatná a plnohodnotně se vrátila do běžného života. Je v dispenzární péči revmatologické a kardiologické am-

balance FNO. Základní onemocnění je v současné době pod kontrolou a její kardiální, neurologické i renální postižení se upravilo ad integrum.

## Literatura

1. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:644–648.
2. Seeman T, Podracká L, Štolbová Š, et al. Trombotické mikroangiopatie – hemolyticko-uremické syndromy a trombotická trombocytopenická purpura. *Čes-slov Pediat*. 2017;72(2): 99–108.
3. Dao KH, Bermas BL. Systemic lupus erythematosus management in pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022;14:199–211. doi: 10.2147/IJWH.5282604.
4. Zamani B, Shayestehpour M, Esfahanian F, et al. The study of factors associated with pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Res Notes*. 2020;13:185. doi: 10.1186/s13104-020-05039-9.
5. Horák P, Tichý T. Systémové onemocnění pojiva. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. *Revmatologie*, 2. aktualizované a rozšířené vydání, Maxdorf, 2018; 433–461.
6. Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev*. 2014;13:584–586.
7. Shah AA, Higgins JP, Chakravarty EF. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in a patient with SLE: diagnostic difficulties. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:357–362.

8. Crawley JTB, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:292–299.

9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersson J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83: 15–29.

## Podíl autorů na přípravě rukopisu

ZS – napsání rukopisu, léčba nemocné

KB – léčba nemocné

ŠO – léčba nemocné, kontrola, revize rukopisu

JV – kontrola, revize rukopisu

## Konflikt zájmů

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. Autor prohlašuje, že v souvislosti se vznikem a tématem článku nebyl v uplynulých 24 měsících smluvně vázán se žádnou farmaceutickou společností ani neobdržel finanční podporu pro provedení práce a publikaci.

*Do redakce doručeno dne: 27. 3. 2025.*

*Přijato po recenzi dne: 21. 4. 2025.*

*MUDr. Stašková Zuzana*

*Interní a kardiologická klinika*

*FN Ostrava*

*17. listopadu 1790/5*

*708 52 Ostrava-Poruba*

*e-mail: zuzana.staskova@fno.cz*

# Úspěšná léčba myelodysplastického syndromu se zvýšeným počtem blastů (MDS-IB2) a chronické lymfocytární leukemie venetoklaxem

## Successful treatment of MDS-IB2 and chronic lymphocytic leukemia with venetoclax

Šafránková E.<sup>1,2</sup>, Bělohlávková P.<sup>1,2</sup>, Fátorová I.<sup>1,2</sup>, Kašparová P.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova Praha

<sup>3</sup> Fingerlandův ústav patologie, FN Hradec Králové

**SOUHRN:** Venetoklax je BCL2 inhibitor schválený v léčbě chronické lymfocytární leukemie / malobuněčného lymfocytárního lymfomu (CLL/SLL) a akutní myeloidní leukemie (AML). Jeho léčebný potenciál je však poodhalován předběžnými výsledky klinických studií i v diagnóze myelodysplastického syndromu (MDS) vysokého rizika. Kazuistika přináší informace o pacientce, u které terapeutický postup primární diagnózy CLL podpořil využití venetoklaxu v terapii MDS vysokého rizika. Tento postup umožnil u nemocné dosažení remise obou chorob a následné provedení alogenní transplantace hematopoetických buněk.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** chronická lymfocytární leukemie – myelodysplastický syndrom – venetoklax – azacitidine – alogenní transplantace hematopoetických buněk

**SUMMARY:** Venetoclax is a BCL2 inhibitor approved for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) and acute myeloid leukaemia (AML). However, its therapeutic potential is revealed by preliminary results of clinical trials even in the diagnosis of high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). The case report provides information about a patient where the therapeutic approach for the primary diagnosis of CLL supported the use of venetoclax in the treatment of high-risk MDS. This approach allowed the patient to achieve remission of both diseases and perform an allogeneic transplantation of hematopoietic cells.

**KEY WORDS:** chronic lymphocytic leukaemia – myelodysplastic syndrome – venetoclax – azacitidine – allogeneic haematopoietic cell transplantation

### ÚVOD

Myelodysplastický syndrom (MDS) zahrnuje skupiny klonálních hematologických malignit, které jsou způsobené mutací hematopoetické buňky. Ačkoli existují hypoplastické varianty, nejčastěji se setkáváme s nálezem hypercelulární kostní dřeni, která je v kontrastu s různě vyjádřenou cytopenií v periferní krvi. Mezi zásadní diagnostická kritéria patří kromě jinak nevysvětlitelné cytopenie také dysplastické změny (ve více

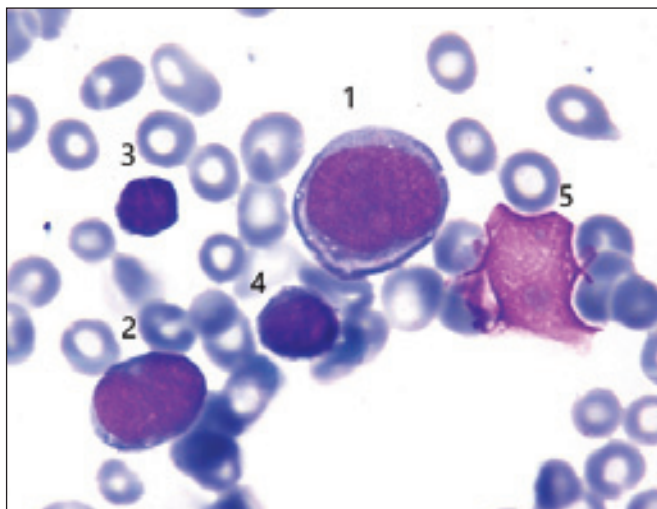
než 10 % elementů buněčné linie), přítomnost elevace blastů (do 20 % v kostní dřeni nebo periferní krvi), prokázané cytogenetické a molekulárně genetické nálezy. MDS je typický u starších pacientů s mediánem věku 70 let a dělí se do podskupin dle WHO klasifikace z roku 2022 [1,2].

MDS se zvýšeným počtem blastů (MDS-IB) se dle jejich procentuálního zastoupení v kostní dřeni nebo krvi dělí na MDS-IB1 (5–9 % ve dřeni, 2–4 % v krvi)

a MDS-IB2 (10–19 % ve dřeni, 5–19 % v krvi, Auerovy tyče +/-), který má kratší medián celkového přežití a vyšší riziko transformace do akutní myeloidní leukemie (AML) [2,3].

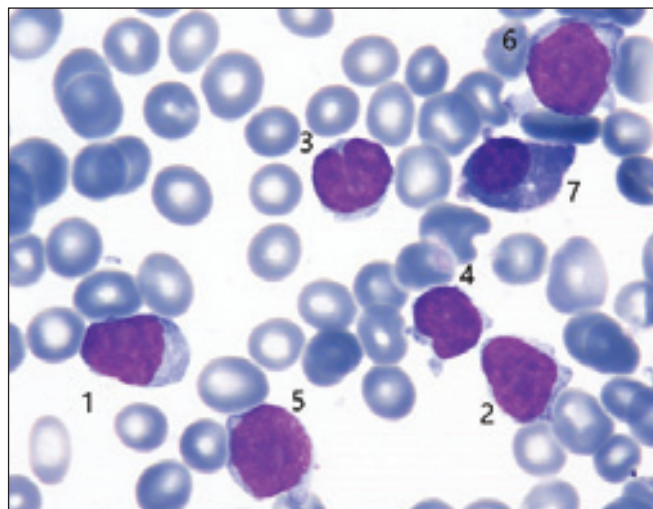
Terapeutický přístup se liší dle stanovení rizika choroby a je hodnocen pomocí prognostických skórovacích systémů jako jsou *International Prognostic Scoring System* (IPSS), jeho revidovaná forma IPSS-R a molekulární IPSS-M [4]. Mimo jiné v léčbě zohledňujeme výkon-





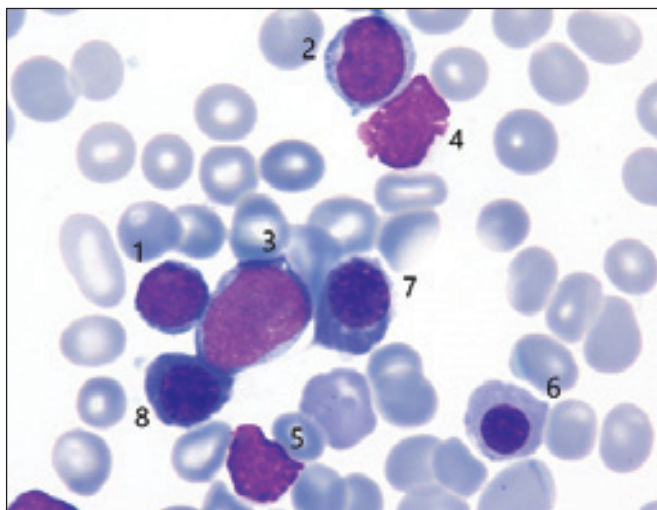
**Obr. 1. Cytologie kostní dřeně před léčbou (FNHK, IV. interní hematologická klinika, hematologická laboratoř).**

1 a 2 – myeloblasty; 3 – malý lymfocyt se zářezem v jádře (susp. k CLL); 4 – malý lymfocyt; 5 – jaderný stín



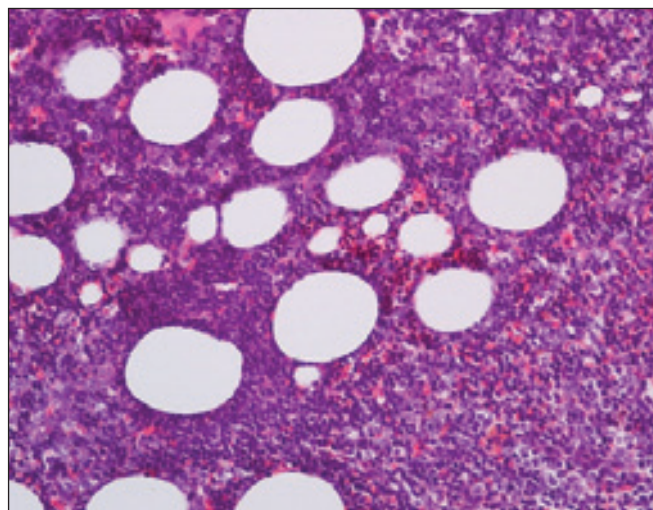
**Obr. 2. Cytologie kostní dřeně před léčbou: (FNHK, IV. interní hematologická klinika, hematologická laboratoř).**

1 a 2 – lymfocyty; 3 a 4 – malé lymfocyty se zářezem v jádře (susp. k CLL); 5 a 6 – prolymfocyty (susp. K CLL); 7 – plazmocyt



**Obr. 3. Cytologie kostní dřeně před léčbou: (FNHK, IV. interní hematologická klinika, hematologická laboratoř).**

1 – malý lymfocyt; 2 – susp. prolymfocyt; 3 – myeloblast; 4 a 5 – jaderné stíny; 6 – ortochromní erytroblast; 7 a 8 – polychromní erytroblasty spojené intercytoplazmatickým můstkem po dělení



**Obr. 4. Histologie kostní dřeně před léčbou (FNHK, Fingerlandův ústav patologie) Vzhledem k věku zvýšená celularita kostní dřeně, která připadá na vrub infiltraci CLL. V imunohistochemickém vyšetření až 50 % buněk s fenotypem CLL, 15 % blastů (pozitivita CD34).**

nostní stav pacienta, komorbidity, věk a v neposlední řadě i přání pacienta. *MDS s nízkým rizikem* je ovlivnitelný symptomatickou terapií klinických projevů cytopenie a prevencí jejích komplikací. Cílem u této skupiny je zlepšení kvality života. V případě *vysoce rizikového MDS* s očekávaným krátkým přežitím je nutné zvážit možnost provedení alogenní transplan-

tace krvetvorných buněk (HSCT), která je však často limitována komorbiditami pacienta a věkovou hranicí 65–70 let. Pacienti nevhodní k HSCT jsou léčeni hypomethylačními látkami (v ČR azacitidin), případně intenzivní či nízkodávkovanou chemoterapií [5,6].

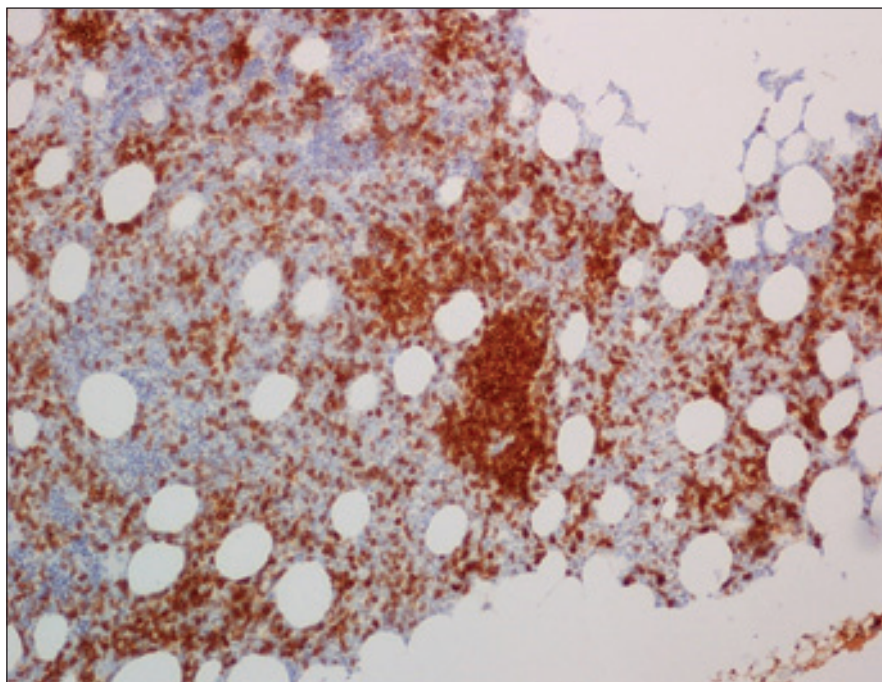
Pokroky v léčbě MDS odhalují řadu nadějných preparátů, které se přidávají do

kombinace s azacitidem za účelem posílení celkového léčebného efektu. Jedním z nich je venetoklax, inhibitor antiapoptotického proteinu BCL2. Jde o perorální lék schválený v léčbě CLL/SLL a od roku 2021 i v terapii AML. V případě AML je venetoklax volen taktéž v kombinacím režimu s hypomethylačními látkami, a to u starších komorbidních pacientů, kteří

nejdou kandidáti intenzivní chemoterapie [7]. Uspokojivé výsledky v otázce bezpečnosti a efektu venetoklaxu s azacitidinem u refrakterního/relabujícího (R/R) MDS vysokého rizika přináší klinická studie (NCT02966782, fáze Ib), která uve- dené proměnné zkoumá v kontrastu s venetoklaxem v monoterapii [8]. Kombinovaný režim se jeví jako účinný a bezpečný. Recentní meta-analýza ukázala, že nejčastějším nežádoucím účinkem režimu ven+aza (venetoklax + azacitidin) je neutropenie stupně 3–4, která však nezvyšuje mortalitu pacientů [9]. Výzkum pokračuje v další klinické studii VERONA (NCT04401748, fáze III) [10]. V současné době můžeme tuto léčebnou kombinaci volit u pacientů, kteří jsou dle nové WHO klasifikace 2022 klasifikováni jako skupina MDS/AML [3].

## KAZUISTIKA

Pacientka (61 let) byla od roku 2019 sledována na spádové hematologii pro CLL/SLL stadia Rai 0. Do té doby se léčila s arteriální hypertenzí, jinak byla bez dalších vážných komorbidit. V lednu 2021 byla v krevním obraze zachycena progredující bicytopenie (makrocytární anémie, trombocytopenie), klinicky doprovázená profuzními nočními poty, únavou a dušností. Při fyzikálním vyšetření byla nově hmatná tříselná lymfadenopatie. Po vyloučení deficitu substrátů erythropoézy a poruch metabolismu železa bylo přistoupeno k exstirpaci inguinální lymfadenopatie, kde byla histologicky vyloučena Richterova transformace. Dalším krokem v rámci diagnostického procesu byla trepanobiopsie s histologickým nálezem 50% infiltrace CLL buňkami a 15 % CD34+ blastů (obr. 1–5). Ze sternální punkce byla ve stimulovaném karyotypu pro CLL patrná del13q14 a del17p, molekulárně geneticky přítomná mutace TP53 a nemutované IgVH, které bylo vhodným markerem pro monitoraci minimální reziduální choroby (MRD). Doplněním PET/CT byla prokázána mnohočetná lymfadenopatie na obou stranách bránice a splenomegalie.

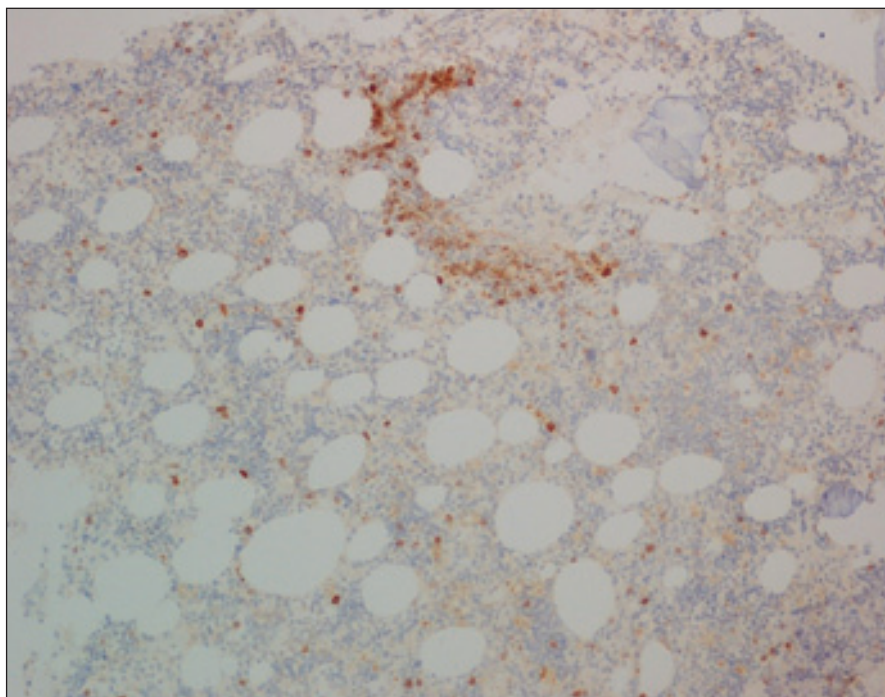


**Obr. 5. Histologie kostní dřeně před léčbou (FNHK, Fingerlandův ústav patologie) – imunohistochemický průkaz antigenu CD23, pozitivita nádorových buněk (CLL), až 50 % z celkové buněčnosti.**

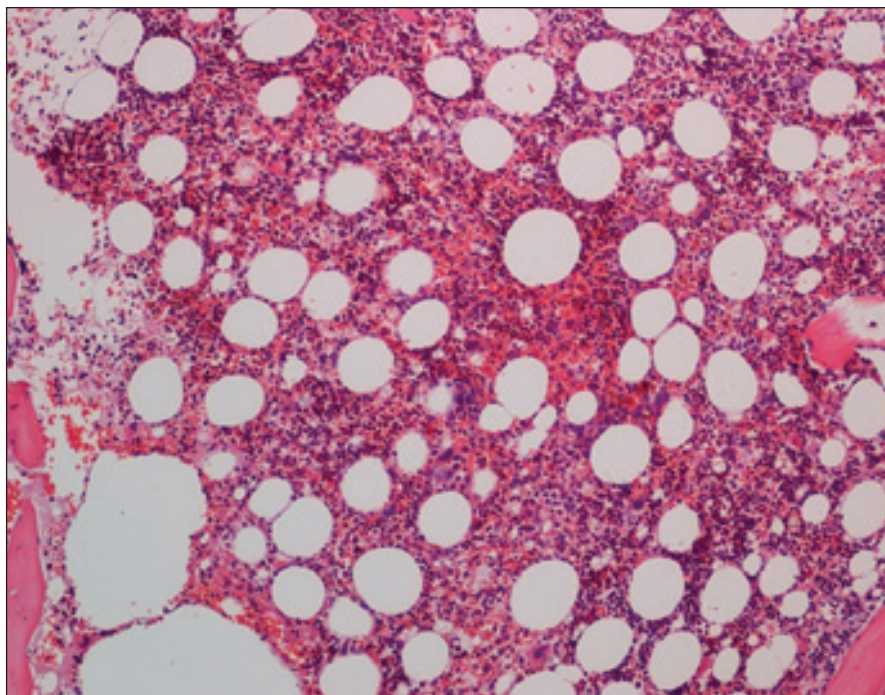
S duplicitou CLL/SLL a MDS-IB2 byla pacientka v červnu 2021 přijata k hospitalizaci na naše pracoviště. Nová diagnóza MDS s hodnotou IPSS-R 6,5 bodů řadila pacientku do velmi vysoce rizikové skupiny. Pacientka byla vzhledem k věku a dobrému biologickému stavu směřována k alogenní transplantaci hematopoetických buněk (HSCT) s přemostující léčbou azacitidinem. Pro diagnózu CLL/SLL bylo plánované zahájení kombináčního režimu venetoklaxu s obinutuzumabem (VO). S ohledem na vstupní těžkou neutropenii (ANC  $0,15 \times 10^9/l$ ) byl azacitidin zahájen v redukováném dávkovacím režimu ( $75 \text{ mg/m}^2$  na 5 dní). Již týden po zahájení terapie byla situace komplikována rozvojem levostranné pneumonie s nálezem na HRCT plic (infiltrát celého horního plicního laloku). Byla nasazena empirická širokospektrá antibiotická (meropenem, linezolid, levofloxacin) i antimykotická terapie (posakonazol) s následným provedením bronchoalveolární laváže (BAL), která však specifického původce nezachytila. Při snaze o postupnou deeskalaci antibiotické terapie došlo znovu ke zhor-

šení stavu, s kardiopulmonálním selháním při septickém šoku. Nález na HRCT plic zprogreboval na rozsáhlou levostrannou konsolidaci šetřící jen apex levé plíce. Po sérii negativních BAL byla nakonec kultura prokázána *Candida albicans* a *guilliermondii*, v nízké kvantitě také *Bulkholderia multivorans* a *Pseudomonas aeruginosa*. Úprava antibiotické a antimykotické terapie (tigecyklin, meropenem, amikacin, trimethoprim + sulfamethoxazol, amphotericin B) vedla ke stabilizaci stavu pacientky.

Po téměř 3měsíční hospitalizaci, z důvodu protražovaného infektu, byly celkové rezervy pacientky vyčerpány. Plánovaná HSCT se proto odložila a bylo rozhodnuto o zahájení ramp-up fáze venetoklaxu v antimikrobiální cloně. Oproti původnímu léčebnému plánu (kombinace VO) bez obinutuzumabu, a to z důvodu obávaného prohloubení stále přítomné cytopenie (WBC  $65,10 \times 10^9/l$ , Hb  $74 \text{ g/l}$ , PLT  $10 \times 10^9/l$ , ANC  $0,651 \times 10^9/l$ ). Pokračující léčba posakonazolem si vynutila redukci dávky venetoklaxu na 25 % cílové dávky, tedy  $100 \text{ mg/den}$ . Při jejím dosažení došlo



**Obr. 6. Histologie kostní dřeně po kúře venetoklax + azacitidin (FNHK, Fingerlandův ústav patologie) – imunohistochemický průkaz antigenu CD23, pozitivita nádorových buněk (CLL), do 5 % z celkové buněčnosti.**



**Obr. 7. Histologie kostní dřeně po kúře venetoklax + azacitidin (FNHK, Fingerlandův ústav patologie) – trilineární krvetvorba bez dysplastických rysů.**

k přechodnému prohloubení neutropenie (grade 4) s brzkou úpravou po dočasné deeskalaci dávky venetoklaxu (na 50 mg/den) a stimulací G-CSF. Pacientka

byla v uspokojivém klinickém stavu, postupně regenerovala v krevním obraze a s klesajícím CRP byla propuštěna do ambulantní péče.

V říjnu 2021, po měsíčním užívání venetoklaxu, se pacientka dostavila na ambulantní kontrolu ve velmi dobrém stavu a s téměř normalizovaným krevním obrazem (WBC  $2,9 \times 10^9/l$ , Hb 120 g/l, PLT  $290 \times 10^9/l$ , ANC  $1,04 \times 10^9/l$ ).

Kontrolní vyšetření kostní dřeně (1 % CD34+ buněk, do 5 % CLL buněk) v kombinaci s CT (parciální regrese lymfadenopatie) svědčilo pro dosažení kompletní hematologické remise (CHR) pro MDS a parciální remise (PR) pro CLL (obr. 6 a 7). Remise obou chorob a velmi dobrý celkový stav pacientky znovu otevřel možnost HSCT, která byla po přípravném režimu (fludarabin, treosulfan, thymoglobulin) provedena 18. 1. 2022. Dárce byl nepříbuzný muž se shodou HLA 10/10 a krevní skupinou 0+ u obou. Díky nekomplikovanému průběhu transplantace byla pacientka po 10 dnech od převodu periferních kmenových buněk propuštěna do ambulantní péče.

Následovaly týdenní ambulantní kontroly, postupně došlo k regeneraci v krevním obraze. Ačkoli byl průběh HSCT zpočátku nekomplikovaný, v únoru 2022 se rozvinula akutní kožní reakce štěpu vůči hostiteli (GvHD) (grade 2), která byla potvrzena probatorní excizí z recidivujících exantémů pokrývajících až 20 % tělesného povrchu. Byla zahájena systémová i lokální kortikoterapie. V dubnu 2022 došlo k elevaci jaterních testů, vzhledem k diagnóze GvHD kůže bylo pomýšleno na jaterní GvHD. V bioptickém vzorku jaterní tkáň převažoval nespecifický hepatitis-like obraz, který jednoznačně neprokazoval GvHD, ale s ohledem na klinický kontext byla diagnóza vysoce pravděpodobná, proto bylo nadále pokračováno v systémové kortikoterapii. Po 2,5měsíční léčbě nastala úprava hepatopatie s kompletním vymizením kožních příznaků. Po úspěšné HSCT bylo postupně dosaženo kompletní remise (CR) obou diagnóz. I nyní, 35 měsíců po HSCT, trvá CR se stabilním krevním obrazem (WBC  $8,48 \times 10^9/l$ , Hb 149 g/l, PLT  $206 \times 10^9/l$ , ANC  $4,3 \times 10^9/l$ ) a negativní MRD (IgVH). Pacientka je ve výborném stavu, bez známek GvHD.

## DISKUZE

Naše kazuistika díky koincidenci dvou hematologických diagnóz dokumentuje účinnost venetoklaxu v diagnóze CLL/SLL i MDS. Ačkoli jsou pacienti s CLL/SLL vystaveni většímu riziku rozvoje sekundární malignity, výskyt spolu s MDS je neobvyklý [11]. Tato raritní koincidence nám přinesla možnost aplikovat teoretické znalosti a předpoklady o potenciálu venetoklaxu v terapii MDS vysokého rizika do praxe.

Kombinační režim venetoklaxu s obinutuzumabem patří mezi hlavní možnosti první linie léčby pro pacienty s diagnózou CLL/SLL, a to díky výsledkům klinické studie CLL14, která dokázala prodloužení období bez progresu a příznivý profil toxicity v porovnání se standardní chemoimunoterapií [12]. Díky zmíněným benefitům tohoto režimu, podpořených předpokládaným terapeutickým přesahem do diagnózy MDS, se v případě naší pacientky stal možnou variantou.

Všeobecným rizikem venetoklaxu je syndrom nádorového rozpadu (TLS), který je potencován přítomností renální insuficience, rozsahem onemocnění či užitím interagujících léků, jako jsou silné inhibitory CYP3A4. Jedním z této skupiny léků je i posakonazol. Při jeho užívání tak bylo nutné redukovat dávku venetoklaxu, čímž se úspěšně minimalizovalo riziko TLS. Přestože kvůli tomu nebylo možné dosáhnout standardní dávky užívané u AML (400 mg denně), bylo v diagnóze MDS dosaženo CHR.

Vstupní neutropenie byla od počátku rizikovou proměnnou. I přes přijatá opatření (zkrácení standardní 7denní kúry azacitidinu) došlo k rozvoji závažné a protražované infekční komplikace, na

které se jistě podílel imunosupresivní stav při aktivitě choroby CLL/SLL. Nasažení antimikrobiální léčby však umožnilo postupnou stabilizaci stavu a následně zahájení terapie venetoklaxem. Kombinační režim venetoklaxu s azacitidinem byl vhodnou léčbou umožňující zvládnout aktivitu základních chorob a dohazit protražovaný respirační infekť. Dosaženou léčebnou odpověď bylo možné následně potencovat nepříbuzenskou alogenní transplantací hematopoetických buněk, která byla doprovázena již neinfekčními, dobře zvládnutelnými komplikacemi.

## ZÁVĚR

Potenciál využití venetoklaxu u vysoce rizikového MDS je již dokumentován a kopíruje úspěšnost léčby AML pacientů. Zásadní výsledky a možnou indikaci očekáváme z probíhající klinické studie VERONA.

## Literatura

1. Hasserjian RP, Germing U, Malcovati L. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2023;142(26):2247–2257. doi: 10.1182/blood.2023020078.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic syndromes. NCCN. Verze 1.2024.
4. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular international prognostic system for myelodysplastic syndromes. *New Engl J Med Evid*. 2022;1(7):1–14. doi: 10.1056/EVIDo2200008.
5. Bělohávková P. Možnosti léčby myelodysplastického syndromu v roce 2021. *Vnitř Lék*. 2021;67(3):150–155. doi: 10.36290/vnl.2021.036.
6. Nachtkamp K, Kobbe G, Gattermann N, Germing U. Myelodysplastic syndromes new methods of diagnosis, prognostication, and

treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(12):203–210. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0005.

7. FDA grants regular approval to venetoclax in combination for untreated acute myeloid leukemia. U.S. Food and Drug Administration. 2020. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-venetoclax-combination-untreated-acute-myeloid-leukemia>.

8. Zeidan, AM, Borate U, Pollyea DA, et al. A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2023;98(2):272–281. doi: 10.1002/ajh.26771.

9. Du Y, Li C, Yan J. The efficacy and safety of venetoclax and azacitidine combination treatment in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2023;28(1):2198098. doi: 10.1080/16078454.2023.2198098.

10. Study of venetoclax tablet with intravenous or subcutaneous azacitidine to assess change in disease activity in adult participants with newly diagnosed higher-risk myelodysplastic syndrome (Verona). *ClinicalTrials.gov*. 2024; <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04401748>.

11. Cazaceanu O, Iova A, Vladareanu AM, Onisai M, Enache C, Andrus E. Chronic lymphocytic leukemia followed by myelodysplastic syndrome and erythroleukemia. *J Med Life*. 2012;5:6–11.

12. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1188–1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5.

## PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

EŠ – autor textu

PB – spoluautor

IF, PK – autoři obrázkové dokumentace

*Do redakce doručeno dne: 29. 12. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 31. 3. 2025.*

*MUDr. Eliška Šafránková*

*Za Betlémem 439*

*524 01 Žacléř*

*e-mail: eliska.safrankova@fnhk.cz*

# Diagnostika a léčba peripartálního krvácení, konsenzus mezioborové pracovní skupiny modifikovanou metodou ACCORD

## Diagnosis and treatment of peripartum haemorrhage, consensus of the interdisciplinary working group by the modified ACCORD method

Tento článek je převzatý z *Ceska Gynekol* 2025; 90(1): 72–89. doi: 10.48095/cccg202572.

Editoři: V. Černý<sup>7–13</sup>, A. Pařízek<sup>23</sup>

Autorský tým: J. Bláha<sup>1</sup>, J. Blatný<sup>2–6</sup>, V. Černý<sup>7–13</sup>, P. Dulíček<sup>14</sup>, J. Gumulec<sup>15</sup>, P. Janků<sup>9,16,17</sup>, M. Kacerovský<sup>18</sup>, P. Křepelka<sup>19,20</sup>, M. Lubušský<sup>21</sup>, J. Mannová<sup>22</sup>, A. Pařízek<sup>23</sup>, D. Seidlová<sup>2,24</sup>, O. Šimetka<sup>25</sup>, P. Štourac<sup>22,26,27</sup>

Autoři jsou uváděni v abecedním pořadí, podíl jednotlivých autorů je uveden na konci práce.

<sup>1</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Lékařská fakulta, MU, Brno

<sup>3</sup> Oddělení dětské hematologie a biochemie, FN Brno

<sup>4</sup> Katedra pediatrie, IPVZ Praha

<sup>5</sup> Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Bory Bratislava, Slovenská republika

<sup>6</sup> Klinika dětské onkologie a hematologie, NÚDCH Bratislava, Slovenská republika

<sup>7</sup> Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice a Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

<sup>8</sup> Národní institut kvality a excelence zdravotnictví, ÚZIS ČR, Praha

<sup>9</sup> Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV Praha

<sup>10</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

<sup>11</sup> Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University Halifax, Canada

<sup>12</sup> Ústav klinických oborů a biomedicíny, TU v Liberci

<sup>13</sup> Fakulta sociálních věd a zdravotnictví, Univerzita Filozofa Konštantína Filozofa v Nitře, Slovenská republika

<sup>14</sup> IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>15</sup> Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

<sup>16</sup> Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

<sup>17</sup> Ústav zdravotnických studií, Lékařská fakulta, MU, Brno

<sup>18</sup> Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové

<sup>19</sup> Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

<sup>20</sup> 3. LF UK, Praha

<sup>21</sup> Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>22</sup> Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod

<sup>23</sup> Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>24</sup> II. anesteziologicko-resuscitační oddělení, FN Brno

<sup>25</sup> Gynekologicko-porodnická klinika LF OU a FN Ostrava

<sup>26</sup> Klinika dětské anesteziologie a resuscitace FN Brno

<sup>27</sup> Ústav simulační medicíny, Lékařská fakulta, MU, Brno

### SOUHRN DOPORUČENÍ

#### Preventivní opatření a postupy

Doporučujeme, aby v průběhu porodu u žen s rizikovými faktory pro PPH byla sledována krevní ztráta s využitím kalibrovaných kolektorů krve nebo jejich ekvivalentů.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme, aby ženy se závažnými rizikovými faktory pro PŽOK (např. placenta accreta spectrum nebo hematologické poruchy vyžadující konziliární hematologickou péči) rodily v perinatologickém centru intenzivní péče nebo v perinatologickém centru intermediární péče.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme u pacientek s vysokým rizikem PŽOK v přiměřeném časovém předstihu před porodem formulování plánu péče za účasti multidisciplinárního týmu.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme léčbu anemie antepartálně. Těhotným ženám by měly být podávány preparáty železa, pokud hladina hemoglobinu klesne v I. trimestru < 110 g/l nebo < 105 g/l ve 28. týdnu těhotenství.

(Dobrá klinická praxe)

Navrhujeme zvážit parenterální podání železa u žen se sideropenickou anemií, nereagující na suplementaci železa perorální cestou. Příčina anemie by měla být zjištěna co nejdříve po ukončení těhotenství.

(Slabé doporučení)

Pokud se dítě dobře adaptuje, nedoporučujeme dřívější podvaz pupečnicku než za 1 min.

(Silné doporučení)

Doporučujeme pro snížení rizika rozvoje PPH a PŽOK u všech vaginálních porodů profylaktické podání uterotonik ve III. době porodní po porodu dítěte a po podvazu pupečnicku. Lékem první volby je oxytocin.

(Silné doporučení)

Pokud nebyla aktivně vedena III. doba porodní, navrhujeme pro zkrácení trvání III. doby porodní a pro snížení krevní ztráty u vaginálního porodu zvážit provedení masáže dělohy a řízenou trakci za pupečník, provádí-li ji kvalifikovaná osoba.

(Slabé doporučení)

Doporučujeme podání uterotonik k prevenci rozvoje PPH u žen po vybavení dítěte císařským řezem a po podvazu pupečnicku.

(Silné doporučení)

Navrhujeme zvážit u žen se zvýšeným rizikem PŽOK podání carbetocinu.

(Slabé doporučení)

Doporučujeme u žen se zvýšeným rizikem PŽOK podstupujících císařský řez jednorázové podání kyseliny tranexamové (TXA). Klinická poznámka: Použití TXA před provedením císařského řezu není explicitně uvedeno v SPC přípravku. Recentní metaanalýza uvádí nejčastější dávkování 1 g i.v.

(Silné doporučení)

### **Organizace poskytování péče**

Doporučujeme, aby každé zdravotnické zařízení, kde je gynekologicko-porodnické pracoviště, mělo pro situace PŽOK vypracováno řízený dokument definující organizační a odborný postup.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme, aby řízený dokument (tj. krizový plán) jednoznačně vymezoval organizační a odborné role jednotlivých členů krizového týmu při vzniku PŽOK (nelékařský personál, porodník, anesteziolog, hematolog apod.) a definoval minimální rozsah vybavení pracoviště pro zajištění péče o pacientky s PŽOK.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme pravidelný simulační trénink krizové situace PŽOK celým krizovým týmem s následným debriefinkem nebo jeho formalizovaným ekvivalentem.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme na každém pracovišti definování indikátorů kvality diagnostiky a léčby PŽOK a jejich formalizované vyhodnocování v pravidelných intervalech, nejméně jednou ročně.

(Dobrá klinická praxe)

### **Diagnostický a léčebný postup při PŽOK**

Při nálezů hypotonie nebo atonie dělohy doporučujeme používat strukturovaný stupňovitý postup.

(Dobrá klinická praxe)

Na pracovištích s dostupností endovaskulárních intervencí navrhujeme u stavů PŽOK z důvodu hypotonie nebo atonie dělohy zvážit preferenční využití radiologických intervenčních metod (selektivní embolizace pánevních tepen), pokud to aktuální klinický kontext umožňuje.

(Slabé doporučení)

U všech stavů rozvoje PPH doporučujeme provedení tzv. předtransfuzního vyšetření. Pro posouzení aktuálního stavu koagulace jsou (kromě standardních laboratorních vyšetření) preferovány metody tzv. point-of-care-testing, zejména viskoelastické metody.

(Dobrá klinická praxe)

Každé porodnické pracoviště by mělo mít ve spolupráci s transfuzním oddělením a ústavní lékárnou trvale dostatečnou zásobu transfuzních přípravků a krevních derivátů pro jejich bezprostřední dostupnost v režimu 24/7. Doporučujeme u stavů rozvoje PŽOK zajistit iniciálně dostupnost čtyř transfuzních jednotek plazmy (preferována je tzv. solvent/detergent ošetřená plazma), čtyř transfuzních jednotek erytrocytů a 6 g fibrinogenu. Za minimální zásobu fibrinogenu považujeme 8 g fibrinogenu a dostupnost dalších 8 g do 1 hod.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme u všech pacientek s PPH zahájit okamžitou tekutinovou resuscitaci. Pro zahájení tekutinové resuscitace doporučujeme použití balancovaných roztoků krystaloidů.

(Silné doporučení)

Navrhujeme zvážit použití syntetických koloidních roztoků s obsahem želatiny při nedosažení nebo nedosahování hemodynamických cílů tekutinové resuscitace použitím krystaloidních roztoků a při trvající potřebě tekutin.

(Slabé doporučení)

Do doby dosažení kontroly zdroje krvácení doporučujeme u pacientek s PŽOK usilovat o dosažení hodnoty systolického krevního tlaku v pásmu 80–90 mmHg.

(Silné doporučení)

Doporučujeme u PŽOK použít vazopresory co nejdříve při nemožnosti dosažení cílových hodnot arteriálního krevního tlaku probíhající tekutinovou resuscitací.

(Silné doporučení)

V diagnostice a léčbě koagulopatie u PŽOK nereagujícího na standardní léčebné postupy doporučujeme spolupráci s hematologem.

(Dobrá klinická praxe)

K identifikaci typu koagulační poruchy u PŽOK, k její monitoraci a pro cílenou léčbu poruchy hemostázy doporučujeme kromě výše uvedených skupinových laboratorních vyšetření (minimálně KO, aPTT, fibrinogen) používat i viskoelastické metody (ROTEM, TEG).

(Silné doporučení)

K dosažení/obnovení účinnosti endogenních hemostatických mechanismů a léčebných postupů podpory koagulace doporučujeme maximální možnou korekci hypotermie, acidózy a hladiny ionizovaného kalcia.

(Silné doporučení)

Doporučujeme časně zahájení všech dostupných postupů k prevenci hypotermie a udržení nebo dosažení normotermie.

(Silné doporučení)

Doporučujeme monitorovat a udržovat hladinu ionizovaného kalcia v normálním referenčním rozmezí při podávání transfuzních přípravků. Ke korekci by měl být přednostně podáván chlorid vápenatý.

(Silné doporučení)

Substituci fibrinogenu doporučujeme u pacientek s PPH při poklesu jeho hladiny  $< 2$  g/l a/nebo při nálezu jeho funkčního deficitu zjištěném viskoelastickými metodami a/nebo při odůvodněném klinickém předpokladu deficitu fibrinogenu i bez znalosti jeho hladin. Jako úvodní dávku u PŽOK doporučujeme podání minimálně 4 g fibrinogenu.

(Silné doporučení)

Doporučujeme podat kyselinu tranexamovou (TXA) v úvodní dávce 1 g i.v. co nejdříve po vzniku PŽOK. Identická dávka může být opakována (nejdříve po 30 min), pokud krvácení pokračuje a je-li současně prokázána hyperfibrinolýza a/nebo je-li v aktuálním klinickém kontextu hyperfibrinolýza vysoce pravděpodobná.

(Silné doporučení)

Po dosažení kontroly krvácení další podání TXA u pacientek s PŽOK nedoporučujeme.

(Silné doporučení)

Doporučujeme podání plazmy v dávce 15–20 ml/kg u stavů PPH, kde je předpoklad koagulopatie jiné etiologie, než je nedostatek fibrinogenu a/nebo jsou přítomny abnormální výsledky koagulačních vyšetření, a kdy jejich výsledky neumožní identifikovat spolehlivě převažující mechanismus koagulační poruchy a její cílenou korekci.

(Silné doporučení)

Doporučujeme podání faktorů protrombinového komplexu (PCC) u pacientek s PŽOK, kde je laboratorně prokázán deficit faktorů v PCC obsažených. Rutinní podávání PCC u pacientek s PŽOK nedoporučujeme.

(Silné doporučení)

Navrhujeme zvážit podání rFVIIa v době před rozhodnutím o endovaskulární nebo chirurgické intervenci.

(Slabé doporučení)

Doporučujeme u pacientek s PŽOK podávání erytrocytárních transfuzních přípravků k dosažení cílové hodnoty hemoglobinu v pásmu 70–80 g/l.

(Silné doporučení)

Doporučujeme u pacientek s PŽOK podávání trombocytů k dosažení cílové hodnoty minimálně  $50 \times 10^9/l$  a/nebo při předpokladu či průkazu poruchy jejich funkce.

(Silné doporučení)

Nedoporučujeme rutinní měření hladin antitrombinu III u pacientek s PŽOK.

(Silné doporučení)

Nedoporučujeme rutinní substituci antitrombinu III u pacientek s PŽOK.

(Silné doporučení)

Doporučujeme zahájit farmakologickou profylaxi trombembolické nemoci co nejdříve po dosažení kontroly zdroje PPH. Mechanickou tromboprofylaxi (intermitentní pneumatická komprese anebo elastické punčochy) doporučujeme zahájit neprodleně, jakmile to klinický stav dovolí.

(Silné doporučení)

**KLÍČOVÁ SLOVA:** peripartální krvácení – tlakové a podlatkové nitroděložní prostředky – hemostatické nitroděložní prostředky – rekombinantní faktor VIIa – viskoelastické metody – profylaxe uterotoniky – krizový management – prevence krvácení – simulační medicína

## SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

### Preventive measures and procedures

We recommend monitoring of blood loss in women with risk factors for PPH during labor using calibrated blood collectors or their equivalents. (Good Clinical Practice)

We recommend that women with significant risk factors for PPH (e.g., placenta accreta spectrum or hematologic disorders requiring consultative hematologic care) deliver in a perinatal intensive care center or perinatal intermediate care center. (Good Clinical Practice)

We recommend formulating a plan of care in collaboration with a multidisciplinary team at a reasonable time prior to delivery for patients at high risk of PPH. (Good Clinical Practice)

We recommend treating anemia antepartally. Pregnant women should be given iron supplements if the haemoglobin level falls to  $< 110$  g/L in the 1<sup>st</sup> trimester or  $< 105$  g/L at 28 weeks of pregnancy. (Good Clinical Practice)

We suggest considering parenteral iron administration in women with sideropenic anemia unresponsive to oral iron supplementation. The cause of anemia should be identified as soon as possible after termination of pregnancy. (Weak recommendation)

If the baby adapts well, we do not recommend cord ligation in less than 1 min. (Strong recommendation)



In all vaginal deliveries, we recommend prophylactic administration of uterotonics in the third postpartum period after the delivery of the baby and cord ligation to reduce the risk of PPH. The first-choice drug is oxytocin.

(Strong recommendation)

If the third stage of labor has not been actively managed, we suggest that uterine massage and controlled umbilical cord traction be considered to shorten the duration of the third stage of labor and to reduce blood loss during vaginal delivery, if performed by a qualified healthcare professional.

(Weak recommendation)

We recommend the administration of uterotonics to prevent the development of PPH in women after the delivery of a child by caesarean section and umbilical cord ligation.

(Strong recommendation)

We suggest considering carbetocin administration in women at increased risk of PPH.

(Weak recommendation)

We recommend a single-dose administration of tranexamic acid (TXA) in women at increased risk of PPH undergoing a caesarean section. Clinical note: The use of TXA prior to the caesarean section is not explicitly stated in the product's SPC. A recent meta-analysis states the most common dosage to be 1 g i.v.

(Strong recommendation)

### **Organization of care**

We recommend that every health care facility with an OB/GYN unit should have the PPH management protocol (guided document is not specific or really used at all, I am not sure if my suggestion is sufficient) defining the organizational and professional procedure for PPH situations.

(Good Clinical Practice)

We recommend that the PPH management protocol (i.e. the crisis action plan) should clearly define the organizational and professional roles of the individual members of the crisis team in the event of PPH (non-medical staff), obstetrician, anesthetist, hematologist, etc.) and define the minimum scope of equipment for the care of patients with PPH.

(Good Clinical Practice)

We recommend regular simulation training of PPH crisis by the entire crisis team with a subsequent debriefing or its formalized equivalent.

(Good Clinical Practice)

We recommend defining quality indicators for the diagnosis and treatment of PPH and their formalized evaluation at regular intervals, at least once a year.

(Good Clinical Practice)

### **Diagnostic and treatment procedure at PPH**

When hypotonia or atony of the uterus is found, we recommend using a structured procedure.

(Good Clinical Practice)

At departments with an option of endovascular interventions, we suggest considering the preferential use of radiological interventional methods (selective pelvic artery embolization) in cases of PPH due to uterine hypotonia or atony, if the current clinical context allows it.

(Weak recommendation)

For all stages of PPH development, we recommend a pre-transfusion examination. In addition to standard laboratory tests, point-of-care-testing methods, especially viscoelastic methods, are preferred to assess the current coagulation status.

(Good Clinical Practice)

Each obstetric unit should ensure a sufficient stock of blood products and blood derivatives for their immediate availability 24/7 in collaboration with the transfusion department and the inpatient pharmacy. In case of PPH development, we recommend securing initial availability of 4 units of plasma (solvent/detergent-treated plasma is preferred), 4 units of erythrocytes and 6 g of fibrinogen. We consider 8 g to be a minimum supply of fibrinogen and additional 8 g should be available within 1 h.

(Good Clinical Practice)

We recommend the initiation of immediate fluid resuscitation in all patients with PPH. We recommend the use of balanced crystalloid solutions to initiate fluid resuscitation.

(Strong recommendation)

We propose considering the use of synthetic colloid solutions containing gelatin when hemodynamic goals of fluid resuscitation have not been achieved or are not being achieved using crystalloid solutions and when a fluid deficit persists.

(Weak recommendation)

Until the source of bleeding is controlled, we recommend aiming for a systolic blood pressure in a range of 80–90 mmHg in patients with PPH.

(Strong recommendation)

We recommend the use of vasopressors as soon as possible in PPH when target arterial blood pressure values cannot be reached by ongoing fluid resuscitation.

(Strong recommendation)

We recommend cooperation with a hematologist in the diagnosis and treatment of coagulopathy in PPH unresponsive to standard therapies.

(Good Clinical Practice)

In addition to the above-mentioned panel laboratory tests (at least KO, aPTT, fibrinogen), we also recommend using viscoelastic methods (ROTEM, TEG) to identify the type of coagulation disorder in PPH, to monitor it and for targeted treatment of hemostasis disorders.

(Strong recommendation)

To achieve/restore the efficacy of endogenous hemostatic mechanisms and coagulation support therapies, we recommend the maximum possible correction of hypothermia, acidosis and ionized calcium levels.

(Strong recommendation)

Early initiation of all available procedures to prevent hypothermia and maintain or achieve normothermia is recommended.

(Strong recommendation)

It is recommended monitoring and maintaining ionized calcium levels within the normal range when administering transfusion products. Preferably, calcium chloride should be administered for correction.

(Strong recommendation)

Fibrinogen replacement is recommended in patients with PPH when fibrinogen levels fall to < 2 g/L and/or when there is a functional fibrinogen deficiency detected by viscoelastic methods and/or when there is a reasonable clinical assumption of fibrinogen deficiency even without knowledge of fibrinogen levels. We recommend a minimum of 4 g of fibrinogen as an initial dose in PPH.

(Strong recommendation)

It is recommended to administer tranexamic acid (TXA) at an initial dose of 1 g i.v. as soon as possible after the onset of PPH. An identical dose may be repeated (after 30 min at the earliest) if bleeding continues and if hyperfibrinolysis is demonstrated and/or if hyperfibrinolysis is highly likely in the current clinical context.

(Strong recommendation)

We do not recommend further administration of TXA in patients with PPH after bleeding control has been achieved.

(Strong recommendation)

We recommend administration of plasma at a dose of 15–20 mL/kg in PPH conditions where coagulopathy of a different etiology than fibrinogen deficiency is suspected and/or abnormal coagulation test results are present, and where the results do not reliably identify the predominant mechanism of the coagulation disorder and its targeted correction.

(Strong recommendation)

We recommend the administration of prothrombin complex factors (PCC) in patients with PPH where there is a laboratory evidence of a deficiency of PCC factors. We do not recommend routine administration of PCC in patients with PPH.

(Strong recommendation)

We suggest considering administration of rFVIIa before making a decision on an endovascular or a surgical intervention.

(Weak recommendation)

In patients with PPH, we recommend administration of erythrocyte blood products to achieve a target hemoglobin value in the range 70–80 g/L.

(Strong recommendation)

In patients with PPH, we recommend platelet administration to achieve a target value of at least  $50 \times 10^9/L$  and/or when platelet function impairment is suspected or demonstrated.

(Strong recommendation)

We do not recommend routine measurement of antithrombin III levels in patients with PPH.  
(Strong recommendation)

We do not recommend routine antithrombin III replacement in patients with PPH.  
(Strong recommendation)

We recommend initiating pharmacological prophylaxis for thromboembolic disease as soon as possible after control of the source of PPH is achieved. We recommend initiating mechanical thromboprophylaxis (intermittent pneumatic compression or elastic stockings) as soon as the clinical condition permits.  
(Strong recommendation)

**KEY WORDS:** peripartum hemorrhage – pressure and subpressure intrauterine devices – hemostatic intrauterine devices – recombinant factor VIIa – viscoelastic methods – uterotonic prophylaxis – crisis management – hemorrhage prevention – simulation medicine

## ÚVOD

V předloženém textu jsou aktualizována doporučení z roku 2018 pro diagnostický a léčebný postup u stavů krvácení v souvislosti s těhotenstvím a/nebo porodem se zaměřením na tzv. peripartální krvácení (dále jako PPH) [1]. Aktualizace byla iniciována editory doporučení z roku 2018. Důvodem aktualizace byl rozvoj odborného poznání v problematice PPH od roku 2018. Doporučený postup je určen primárně pro lékařské a nelékařské zdravotnické pracovníky, kteří se ve své klinické praxi přímo, či nepřímo podílejí na péči o pacientky, kde k rozvoji krvácení v souvislosti s těhotenstvím a/nebo porodem může dojít.

## METODY

### Registrace projektu

Projekt nebyl před jeho zahájením registrován.

### Výběr členů mezioborové pracovní skupiny a oponentů

Text doporučeného postupu diagnostiky a léčby peripartálního krvácení byl vypracován panelem expertů – mezioborovou pracovní skupinou (PS), do níž byli její členové nominováni výbory odborných společností (OS), jichž se problematika stavů krvácení v souvislosti s těhotenstvím a/nebo porodem nejvíce týká:

- Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP (ČGPS)

- Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP (ČSARIM)
- Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP (ČSTH)
- Česká hematologická společnost ČLS JEP (ČHS)

Prostřednictvím elektronické pošty byli osloveni předsedové uvedených OS se žádostí o nominaci 2–4 odborníků do mezioborové PS pro připravovanou aktualizaci doporučení za danou OS. Výběr oponentů byl v gesci editorů, oponenti byli vybráni před zahájením práce na dokumentu, kritérii pro výběr oponentů byly jejich odborná integrita, dlouholetá expertiza a klinická zkušenost v předmětné problematice, míra reputace v odborné komunitě a předpoklad nezávislosti oponentury textu doporučeného postupu.

### Složení mezioborové pracovní skupiny (abecedně, v závorce uvedeny iniciály):

- doc. MUDr. Bláha Jan, Ph.D., MHA, LLM (BJ)
- doc. MUDr. Blatný Jan, Ph.D. (BLJ)
- prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, FESAIC (ČV)
- prof. MUDr. Dulíček Petr, Ph.D. (DP)
- MUDr. Gumulec Jaromír (GJ)
- MUDr. Janků Petr, Ph.D. (JP)
- MUDr. Křepelka Petr, Ph.D. (KP)

- prof. MUDr. Ľubušký Marek, Ph.D., MHA (LM)
- MUDr. Mannová Jitka, Ph.D. (MJ)
- prof. MUDr. Pařízek Antonín, CSc. (PA)
- MUDr. Seidlová Dagmar, Ph.D. (SD)
- prof. MUDr. Štourač Petr, Ph.D., FESAIC, MBA (ŠP)

### Oponenti:

- prof. MUDr. Kacerovský Marian, Ph.D. (KM)
  - MUDr. Salaj Peter (SP)
- Z důvodu nezařazení zaslaných připomínek do finální verze textu požádal SP o odstranění svého jména z autorského kolektivu.*
- doc. MUDr. Šimetka Ondřej, Ph.D., MBA (ŠO)

### Participující OS (abecedně, v závorce uvedeni delegovaní zástupci za danou OS):

- Česká gynekologická a porodnická společnost (JP, KP, LM, PA)
- Česká hematologická společnost (BLJ, DP, GJ)
- Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (BJ, ČV, MJ, SD, ŠP)
- Česká společnost pro trombózu a hemostázu (GJ, BJ, BLJ)

### Proces tvorby doporučení a dosažení konsenzu

Pracovní skupina neměla prostředky zpracovávat komplexní systematický

přehled literatury k předmětné problematice. Vyhledávací strategie nebyla detailně definována, primární vyhledávací databázi byla databáze PubMed, klíčová slova nebyla předem jednotně určena.

Členové PS obdrželi elektronicky pokyny k přípravě podkladů pro text doporučení. Každému z členů PS byla přidělena vymezená část problematiky a s ní spojené úkoly:

- posoudit text jednotlivých doporučení z předchozí verze a navrhnout jednu ze tří možností (zachování doporučení beze změny – odstranění doporučení – modifikace doporučení v závislosti na dostupných důkazech);
- připravit ke každému doporučení maximálně pět klíčových referencí s důkazy pro formulaci daného doporučení, preferovány byly zdroje ve formátu „doporučení (využívající metodiku typu GRADE nebo její ekvivalent), nebo „systematický přehled“, nebo „randomizovaná klinická studie“.

Pro stanoviska PS v rámci jednotlivých domén organizačního, diagnostického nebo léčebného postupu byla použita terminologie:

- doporučení:
  - doporučujeme/nedoporučujeme (ekvivalent „silného“ doporučení),
  - navrhujeme zvážít (ekvivalent „slabého“ doporučení),
- prohlášení o dobré klinické praxi (GPS = good practice statement).

K formulování jednotlivých stanovisek a doporučení byla použita modifikovaná metodika ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document) [2]. Stratifikace doporučení na „silné“ nebo „slabé“ bylo provedeno na základě formulované síly důkazů ve vyhledaných zdrojových materiálech a názoru členů PS [3].

Vyjádření členů PS k jednotlivým stanoviskům probíhalo modifikovanou metodou Delphi. Ke kvantifikaci míry souhlasu, nebo nesouhlasu s navrženým stanoviskem byla použita škála

1–9 (7–9 = silný souhlas, 5–6 = slabý souhlas, 1–4 = nesouhlas). K přijetí každého jednotlivého stanoviska ve formátu doporučení nebo GPS bylo nutno získat minimálně u dvou třetin členů PS tzv. silný souhlas. Pokud výsledky hlasování nenaplnily kritéria pro silný souhlas, text stanoviska byl na základě související odborné diskuze a alternativních návrhů upraven a bylo přistoupeno k dalšímu kolu hlasování. Oponenti se hlasování neúčastnili.

### Statistické zpracování

Číselné hodnoty hlasování členů pracovní skupiny k jednotlivým stanoviskům byly vyhodnoceny metodami deskriptivní statistiky (GraphPad Prism version 10.0.0 for macOS, GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA, www.graphpad.com) a jsou prezentovány jako medián a mezikvartilové rozpětí (IQR).

## VÝSLEDKY

### Epidemiologie

Krvácení v souvislosti s těhotenstvím a/nebo porodem stále představuje jednu z hlavních příčin mateřských úmrtí nejen v rozvojových, ale i hospodářsky rozvinutých zemích světa. I v České republice (ČR) zaujímá čelní místo v příčinách přímých (specifických) mateřských úmrtí. Každoročně je v ČR provedeno přibližně 80 peripartálních hysterektomií a lze odhadnout, že až 90 % z nich je provedeno z indikace PŽOK na podkladě primární atonie děložní nebo atonie děložní spojené s myomatózní dělohou nebo z důvodu krvácení způsobeného poruchou uložení nebo ukotvení placenty [4,5].

### Definice

Definice PPH je různá [6], pro potřeby tohoto doporučení je definována jako ztráta  $\geq 500$  ml krve během porodu a 24 hod po něm. Podle odhadu velikosti krevní ztráty klasifikujeme PPH následovně:

- „méně závažná“ krevní ztráta ( $< 1\,000$  ml);
- „závažná“ krevní ztráta ( $> 1\,000$  ml);

- „peripartální život ohrožující krvácení“ (dále jako PŽOK) je definováno jako rychle narůstající krevní ztráta, která je klinicky odhadnuta  $> 1\,500$  ml nebo jakákoli krevní ztráta spojená s rozvojem klinických nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze, resp. šoku.

Klinická poznámka: V průběhu těhotenství u ženy fyziologicky narůstá objem krve, kdy na konci těhotenství činí nárůst až 40 % původního objemu. Počínající příznaky hemoragického šoku jsou proto v těhotenství méně vyjádřeny. Tachykardie a tachypnoe spolu s mírným poklesem krevního tlaku se objevuje u krevní ztráty mezi 1 000 a 1 500 ml. Pokles systolického krevního tlaku (STK)  $< 80$  mmHg, tachykardie, tachypnoe a změny vědomí se objevují obvykle při krevních ztrátách  $> 1\,500$  ml. V prvních hodinách krvácení nemusí být přítomen pokles hladiny hemoglobinu. Zvláště tam, kde je porodnické krvácení skryté (např. krvácení do oblasti retroperitonea), by měl porodník myslet na možnost rozvoje PPH (kromě abnormalit krevního tlaku a tepové frekvence) i při nálezů jinak nevysvětlitelného zvýšení počtu leukocytů.

Odhad velikosti krevní ztráty je považován za nespolehlivý ukazatel závažnosti klinického stavu a je spojen jak s nadhodnocením, tak podhodnocením reálné krevní ztráty [6,7]. Závažnost klinického stavu musí být posuzována zejména na základě vyhodnocení dynamiky krvácení, aktuálního stavu fyziologických funkcí a přítomností známek tkáňové hypoperfuze spíše než odhadovanou velikostí krevní ztráty.

### Doporučení

#### Doména I: Preventivní opatření a postupy

##### Rizikové faktory a příčiny

Přestože pacientky s PPH nemusí mít přítomny žádné rizikové faktory, řada studií definovala rizikové faktory existující již prenatálně i rizikové faktory, které se objevují během porodu. PPH vzniká při

Tab. 1. Peripartální krvácení – rizikové faktory (4T).

	Etiologie	Rizikové faktory
Hypotonie/atonie dělohy – poruchy retrakce myometria (Tonus)	nadměrně rozepjatá děloha	<ul style="list-style-type: none"> <li>polyhydramnion</li> <li>vícečetné těhotenství</li> <li>makrosomie plodu</li> </ul>
	„vyčerpání“ myometria	<ul style="list-style-type: none"> <li>překotný porod</li> <li>protrahovaný porod</li> <li>multiparita</li> </ul>
	intraamniální infekce	<ul style="list-style-type: none"> <li>febrilie</li> <li>dlouhodobý odtok plodové vody</li> </ul>
	funkční či anatomické změny inverze dělohy	<ul style="list-style-type: none"> <li>uterus myomatosus</li> <li>placenta praevia</li> <li>anomálie dělohy</li> </ul>
Zadržení zbytků plodového vejce (Tkáň)	zadržené plodové obaly abnormality placenty placenta accreta spectrum (PAS) zadržný kotyledon nebo přídatná placenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>pochybnosti o celistvosti placenty/obalů</li> <li>předchozí operace na děloze</li> <li>multiparita</li> <li>abnormality placenty při vyšetření ultrazvukem</li> </ul>
	zadržaná krevní koagula	<ul style="list-style-type: none"> <li>hypotonie/atonie dělohy</li> </ul>
Porodní poranění (Trauma)	lacerace hrdla dělohy, pochvy, perinea	<ul style="list-style-type: none"> <li>překotný porod</li> <li>operační porod</li> </ul>
	ruptura/lacerace hysterotomie u císařského řezu	<ul style="list-style-type: none"> <li>malprezentace plodu</li> <li>plod hluboce vstoupil do pánve</li> </ul>
	ruptura dělohy	<ul style="list-style-type: none"> <li>předchozí operace na děloze</li> </ul>
	inverze dělohy	<ul style="list-style-type: none"> <li>multiparita</li> <li>placenta adherens/accreta</li> </ul>
Poruchy krevní srážlivosti (Trombin)	vrozené poruchy: <ul style="list-style-type: none"> <li>hemofilie A, B</li> <li>von Willebrandova choroba</li> <li>vrozený deficit jiného faktoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vrozené poruchy koagulace v anamnéze</li> <li>jaterní onemocnění</li> </ul>
	získané poruchy: <ul style="list-style-type: none"> <li>idiopatická trombocytopenická purpura</li> <li>trombocytopenie při preeklampsii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tvorba hematomů, petechií</li> <li>hypertenze</li> <li>nitroděložní úmrtí plodu</li> </ul>
	diseminovaná intravaskulární koagulace: <ul style="list-style-type: none"> <li>preeklampsie</li> <li>mrtvý plod</li> <li>závažná infekce</li> <li>abrupce placenty</li> <li>embolie plodovou vodou</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>febrilie, leukocytóza</li> <li>krvácení před porodem</li> <li>náhlý kolapsový stav</li> </ul>
	terapeutická antikoagulace	<ul style="list-style-type: none"> <li>trombembolická nemoc v anamnéze</li> </ul>

poruše alespoň jednoho ze čtyř procesů označovaných jako 4T (tonus – trauma – tkáň – trombin). Rizikové faktory zohledňující 4T jsou uvedeny v tab. 1. Peripartální krvácení různého stupně vzniká převážně v souvislosti s primárně nechirurgickými příčinami (v 80 % jde o hypo-

tonii/atonii dělohy), v menší míře je pak způsobeno chirurgickými příčinami (poruchy odlučování placenty, porodnická poranění). Výchozím krokem prevence PPH je identifikace rizikových faktorů asociovaných s rozvojem PŽOK. Preventivní postupy se provádějí antepartálně

i intrapartálně, jejich cílem je zabránit ztrátě fertility nebo smrti v souvislosti s PŽOK [7].

#### Stanovisko 1 (GPS)

*Doporučujeme, aby v průběhu porodu u žen s rizikovými faktory pro PPH byla sledována krevní ztráta s využitím kalibrovaných kolektorů krve nebo jejich ekvivalentů.*

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (8,25–9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

#### Stanovisko 2 (GPS)

*Doporučujeme, aby ženy se závažnými rizikovými faktory pro PŽOK (např. placenta accreta spectrum nebo hematologické poruchy vyžadující konziliární hematologickou péči) rodily v perinatologickém centru intenzivní péče nebo v perinatologickém centru intermediární péče.*

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

#### Stanovisko 3 (GPS)

*Doporučujeme u pacientek s vysokým rizikem PŽOK v přiměřeném časovém předstihu před porodem formulování plánu péče za účasti multidisciplinárního týmu.*

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

#### Stanovisko 4 (GPS)

*Doporučujeme léčbu anemie antepartálně. Těhotným ženám by měly být podávány preparáty železa, pokud hladina hemoglobinu klesne v I. trimestru < 110 g/l nebo < 105 g/l ve 28. týdnu těhotenství [8].*

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (8,25–9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

**Stanovisko 5 (slabé doporučení)**

Navrhujeme zvážit parenterální podání železa u žen se sideropenickou anémií, nereagující na suplementaci železa perorální cestou. Příčina anémie by měla být zjištěna co nejdříve po ukončení těhotenství [9].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (8–9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 6 (silné doporučení)**

Pokud se dítě dobře adaptuje, nedoporučujeme dřívější podvaz pupečníku než za 1 min [10,11].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 7 (silné doporučení)**

Doporučujeme pro snížení rizika rozvoje PPH a PŽOK u všech vaginálních porodů profylaktické podání uterotonik ve III. době porodní po porodu dítěte a po podvazu pupečníku. Lékem první volby je oxytocin.

Klinická poznámka: Dávkování oxytocinu je podle SPC [12–19].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 8 (slabé doporučení)**

Pokud nebyla aktivně vedena III. doba porodní, navrhujeme pro zkrácení trvání III. doby porodní a pro snížení krevní ztráty u vaginálního porodu zvážit provedení masáže dělohy a řízenou trakci za pupečník, provádí-li ji kvalifikovaná osoba [20,21].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
7 (6–9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 9 (silné doporučení)**

Doporučujeme podání uterotonik k prevenci rozvoje PPH u žen po vybavení dítěte císařským řezem a po podvazu pupečníku [22].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 10 (slabé doporučení)**

Navrhujeme zvážit u žen se zvýšeným rizikem PŽOK podání carbetocinu.

Klinická poznámka: Dávkování carbetocinu je podle SPC [23].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (8–9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 11 (silné doporučení)**

Doporučujeme u žen se zvýšeným rizikem PŽOK podstupujících císařský řez jednorázové podání kyseliny tranexamové (TXA).

Klinická poznámka: Použití TXA před provedením císařského řezu není explicitně uvedeno v SPC přípravku. Recentní metaanalýza uvádí nejčastější dávkování 1 g i.v. [24,25].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Doména II: Organizace poskytování péče**

Aktivace a rozsah organizačních opatření by měly reflektovat dynamiku krvácení, aktuální klinický stav a odhad velikosti aktuální krevní ztráty:

- méně závažná krevní ztráta = je přivolán lékař porodník;
- závažná krevní ztráta = je přivolán i lékař anesteziolog;
- peripartální život ohrožující krvácení = je aktivován multidisciplinární krizový tým a plán.

**Stanovisko 12 (GPS)**

Doporučujeme, aby každé zdravotnické zařízení, kde je gynekologicko-porodnické pracoviště, mělo pro situace PŽOK vypracováno řízený dokument definující organizační a odborný postup.

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 13 (GPS)**

Doporučujeme, aby řízený dokument (tj. krizový plán) jednoznačně vymezoval organizační a odborné role jednotlivých členů krizového týmu při vzniku PŽOK (nelékařský personál, porodník, anesteziolog, hematolog apod.) a definoval minimální rozsah vybavení pracoviště pro zajištění péče o pacientky s PŽOK.

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (8–9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 14 (GPS)**

Doporučujeme pravidelný simulační trénink krizové situace PŽOK celým krizovým týmem s následným debriefinkem nebo jeho formalizovaným ekvivalentem [26–28].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 15 (GPS)**

Doporučujeme na každém pracovišti definování indikátorů kvality diagnostiky a léčby PŽOK a jejich formalizované vyhodnocování v pravidelných intervalech, nejméně jednou ročně.

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Doména III: Základní činnosti jednotlivých členů krizového týmu u PŽOK

Nelékařský zdravotnický pracovník:

porodní asistentka

- identifikuje rozvoj krvácení a odhaduje velikost krevní ztráty;
- informuje lékaře oboru gynekologie a porodnictví;
- zajišťuje přístup do krevního oběhu periferním žilním katétre s co nejširším možným průsvitem;
- zahajuje infuzní terapii krystaloidními roztoky;
- odebírá krev k laboratornímu vyšetření;
- zajišťuje vyprázdnění močového měchýře zavedením permanentního močového katétru;
- zahajuje klinickou a přístrojovou monitoraci fyziologických funkcí – stav vědomí, krevní tlak, srdeční frekvence, dechová frekvence, periferní saturace hemoglobinu kyslíkem, diuréza, tělesná teplota;
- provádí masáž dělohy;
- provádí záznam údajů v rozsahu určeném krizovým plánem pro PŽOK.

Lékař: obor gynekologie a porodnictví

- identifikuje zdroje krvácení;
- vyhodnocuje základní fyziologické funkce;
- ordinuje monitoraci základních fyziologických funkcí;
- zahajuje oxygenoterapii;
- kontroluje, případně zajišťuje přístup do krevního řečiště;
- zahajuje tekutinovou resuscitaci;
- zahajuje podání uterotonik;
- zahajuje postupy k prevenci hypotermie;
- indikuje provedení postupů k zástavě krvácení z dělohy (např. masáž dělohy, bimanuální komprese dělohy, externí komprese aorty aj.).

Lékař: obor anesteziologie a intenzivní medicína

- vyhodnocuje základní fyziologické funkce;
- kontroluje a zajišťuje monitoraci základních fyziologických funkcí;

- zahajuje nebo pokračuje v oxygenoterapii;
- kontroluje, případně zajišťuje přístup do krevního řečiště;
- pokračuje v tekutinové resuscitaci;
- zahajuje postupy k prevenci acidózy;
- indikuje a zajišťuje postupy farmakologické nebo přístrojové podpory orgánových funkcí;
- zahajuje postupy podpory koagulace a v případě potřeby konzultuje hematologa.

### Doména IV: Diagnostický a léčebný postup při PŽOK

Rozhodujícím faktorem dosažení optimálního klinického výsledku je včasná identifikace rozvoje PŽOK. Identifikace klinických známek tkáňové hypoperfuze nebo odhad krevní ztráty > 1 500 ml musí vést k aktivaci multidisciplinárního týmu.

Základní cíle diagnosticko-léčebného postupu u PŽOK jsou:

- včasná identifikace krvácení a jeho příčiny;
- neodkladné zahájení postupů k odstranění příčin/y krvácení;
- včasná identifikace tkáňové hypoperfuze a její včasná korekce;
- včasná identifikace koagulopatie a její léčba;
- podpora nebo náhrada orgánových funkcí;
- prevence recidivy PŽOK a možných komplikací souvisejících s léčbou koagulační poruchy.

### Hypotonie dělohy

#### Stanovisko 16 (GPS)

*Při nálezů hypotonie nebo atonie dělohy doporučujeme používat strukturovaný stupňovitý postup (tab. 2).*

Klinická poznámka: Jako alternativa použití Bakriho balonkového katétru nebo nitroděložní tamponády se v současnosti testuje nitroděložní podtlakový zdravotnický prostředek JADA® určený k zastavení peripartálního krvácení [29,30].

**Tab. 2. Postup při hypotonii nebo atonii dělohy.**

#### Krok I

Uterotonika

- oxytocin nebo carbetocin
- metylergometrin (pokud není přítomna hypertenze rodičky)

Cévkování/katetrizace močového měchýře

Masáž dělohy

Digitální nebo instrumentální revize děložní dutiny

Uterotonika

- prostaglandiny
- Kyselina tranexamová

*Při neúspěchu – krok II*

#### Krok II

Odstranění koagul z pochvy a děložní dutiny

Uterotonika

- prostaglandiny

Tlakové, podtlakové a hemostatické nitroděložní prostředky

Fibrinogen

Načasování podání rFVIIa podle scénáře (obr. 1)

*Při neúspěchu – krok III*

#### Krok III

Selektivní katetrizační embolizace aa. uterinae (pokud je dostupná intervenční radiologie)

Chirurgická intervence (postupná devaskularizace dělohy)

- kompresivní stehy dělohy
- postupný podvaz aa. uterinae a aa. ovaricae
- podvaz aa. iliacaе internaе

*Při neúspěchu – krok IV*

#### Krok IV

Provedení hysterektomie

Indikace k hysterektomii

- pokračující krvácení z dělohy při selhání dosavadních kroků a vyčerpání všech dostupných možností (farmakologických a chirurgických)
- placenta accreta spectrum, když klinický nález neumožňuje konservativní operační postup
- devastující poranění dělohy
- děloha jako předpokládaný zdroj sepse

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)

Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

Indikace k hysterektomii jsou:

- pokračující krvácení z dělohy při sehlání dosavadních kroků a vyčerpání všech dostupných možností zástavy krvácení;
- placenta accreta spectrum, když klinický nálezní neumožňuje konzervativní operační postup;
- devastující poranění dělohy;
- děloha jako zdroj sepse.

### Role endovaskulárních radiologických metod

#### Stanovisko 17 (slabé doporučení)

Na pracovištích s dostupností endovaskulárních intervencí navrhuje u stavů PŽOK z důvodu hypotonie nebo atonie dělohy zvážit preferenční využití radiologických intervenčních metod (selektivní embolizace pánevních tepen), pokud to aktuální klinický kontext umožňuje.

Klinická poznámka: Přestože současná mezinárodní doporučení se shodují na vysoké klinické efektivitě endovaskulárních radiologických intervencí (ERI) u stavů PPH, síla aktuálních důkazů neumožňuje označit ERI za jednoznačně preferované ve srovnání s chirurgickými postupy [31–34].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (8,25–9)

Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Úvodní laboratorní vyšetření a zajištění dostupnosti transfuzních přípravků a krevních derivátů

#### Stanovisko 18 (GPS)

U všech stavů rozvoje PPH doporučujeme provedení tzv. předtransfuzního vyšetření. Pro posouzení aktuálního stavu koagulace jsou (kromě standardních laboratorních vyšetření) preferovány metody tzv.

*point-of-care-testing, zejména viskoelastické metody.*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)

Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

#### Stanovisko 19 (GPS)

*Každé porodnické pracoviště by mělo mít ve spolupráci s transfuzním oddělením a ústavní lékárnou trvale dostatečnou zásobu transfuzních přípravků a krevních derivátů pro jejich bezprostřední dostupnost v režimu 24/7. Doporučujeme u stavů rozvoje PŽOK zajistit iniciálně dostupnost čtyř transfuzních jednotek plazmy (preferována je tzv. solvent/detergent ošetřená plazma), čtyř transfuzních jednotek erytrocytů a 6 g fibrinogenu. Za minimální zásobu fibrinogenu považujeme 8 g fibrinogenu a dostupnost dalších 8 g do 1 hod.*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)

Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Tekutinová resuscitace, optimalizace tkáňové perfuze a systémové homeostázy

#### Stanovisko 20 (silné doporučení)

*Doporučujeme u všech pacientek s PPH zahájit okamžitou tekutinovou resuscitaci. Pro zahájení tekutinové resuscitace doporučujeme použití balancovaných roztoků krystaloidů [35].*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)

Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

#### Stanovisko 21 (slabé doporučení)

*Navrhujeme zvážit použití syntetických koloidních roztoků s obsahem želatiny při nedosažení nebo nedosahování hemodynamických cílů tekutinové resuscitace použitím krystaloidních roztoků a při trvající potřebě tekutin.*

Klinická poznámka: U stavů PPH a současné nemožnosti kontroly zdroje krvácení je preferován do doby zástavy krvácení tzv. restriktivní přístup k tekutinové resuscitaci [35–37].

Klinická poznámka: Definice tzv. restriktivního přístupu k tekutinové resuscitaci není v odborné literatuře jednotná. Základem restriktivního konceptu jsou studie, které naznačují, že předčasná nebo agresivní resuscitace u stavů krvácení může vést k uvolnění měkkých sraženin a k diluční koagulopatii, což vede ke zvýšenému krvácení a úmrtnosti [38].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
8,5 (6,25–9)

Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

#### Stanovisko 22 (silné doporučení)

*Do doby dosažení kontroly zdroje krvácení doporučujeme u pacientek s PŽOK usilovat o dosažení hodnoty systolického krevního tlaku v pásmu 80–90 mmHg [35,37].*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)

Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

#### Stanovisko 23 (silné doporučení)

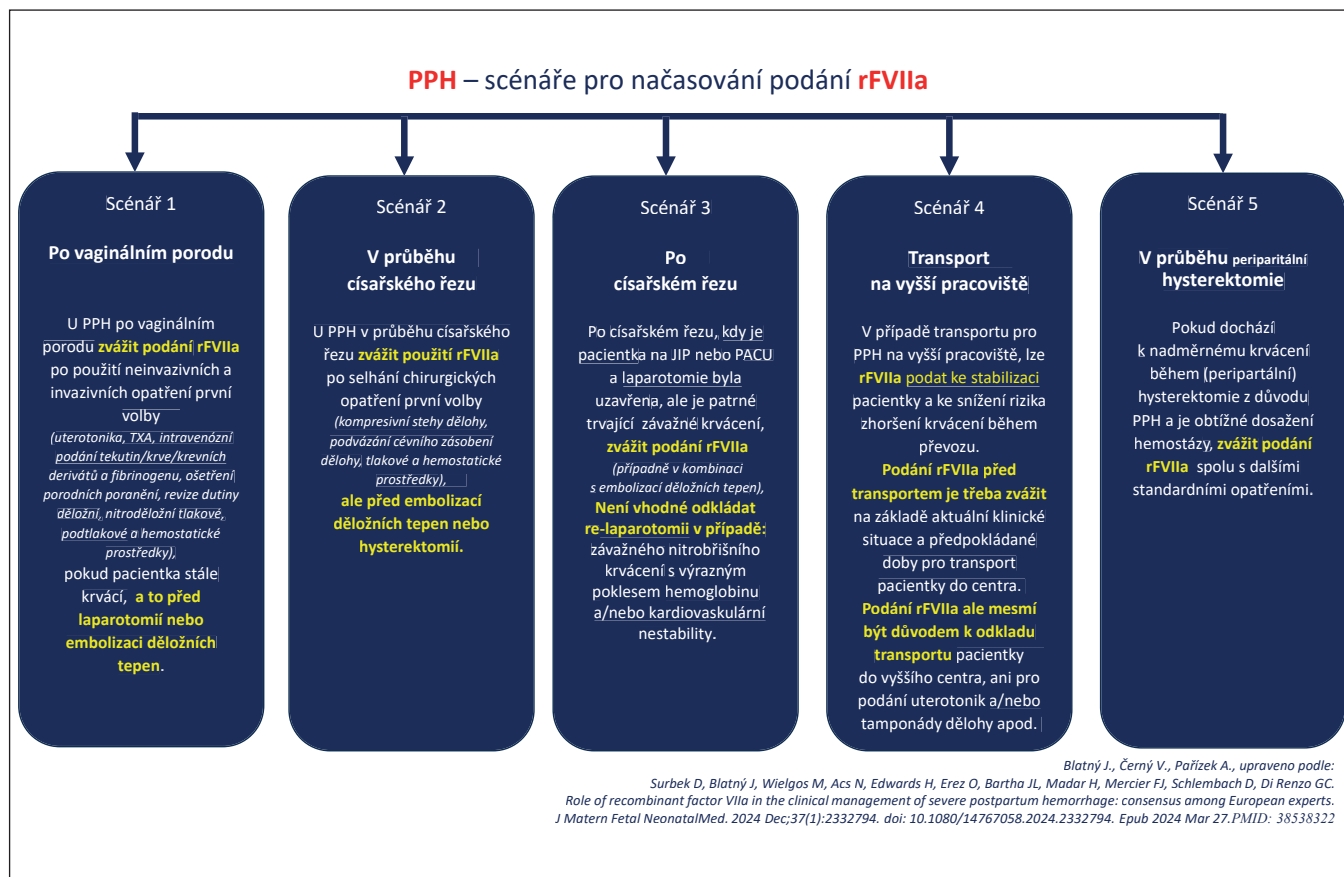
*Doporučujeme u PŽOK použít vazopresory co nejdříve při nemožnosti dosažení cílových hodnot arteriálního krevního tlaku probíhající tekutinovou resuscitací.*

Klinická poznámka: V současnosti jsou dostupné přípravky – noradrenalin, efedrin a fenylefrin. Volba přípravku závisí na jeho dostupnosti, klinickém kontextu a zkušenostech indikujícího lékaře. Při potřebě jednorázového nebo bolusového podání jsou preferovány efedrin nebo fenylefrin. Noradrenalin je preferován při nutnosti kontinuálního podávání [35].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)

Závěr hlasování:  
stanovisko přijato





**Obr. 1. Peripartální krvácení (PPH) – scénáře pro načasování podání rFVIIa.**

## Diagnostika a léčba poruchy koagulace u PŽOK

### Stanovisko 24 (GPS)

V diagnostice a léčbě koagulopatie u PŽOK nereagujícího na standardní léčebné postupy doporučujeme spolupráci s hematologem.

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

### Stanovisko 25 (silné doporučení)

K identifikaci typu koagulační poruchy u PŽOK, k její monitoraci a pro cílenou léčbu poruchy hemostázy doporučujeme kromě výše uvedených skupinových laboratorních vyšetření (minimálně KO, aPTT, PT, fibrinogen) používat i viskoelastické metody (ROTEM, TEG) [39–42].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

### Stanovisko 26 (silné doporučení)

K dosažení/obnovení účinnosti endogenních hemostatických mechanismů a léčebných postupů podpory koagulace doporučujeme maximální možnou korekci hypotermie, acidózy a hladiny ionizovaného kalcia [43,44].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

### Stanovisko 27 (silné doporučení)

Doporučujeme časné zahájení všech dostupných postupů k prevenci hypotermie a udržení nebo dosažení normotermie [35,43].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

### Stanovisko 28 (silné doporučení)

Doporučujeme monitorovat a udržovat hladinu ionizovaného kalcia v normálním referenčním rozmezí při podávání transfuzních přípravků. Ke korekci byl měl být přednostně podáván chlorid vápenatý [35,45–47].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

### Stanovisko 29 (silné doporučení)

Substituci fibrinogenu doporučujeme u pacientek s PPH při poklesu jeho hladiny < 2 g/l a/nebo při nálezu jeho funkčního deficitu zjištěném viskoelastickými metodami a/nebo při odůvodněném klinickém předpokladu deficitu fibrinogenu i bez znalosti jeho hladin. Jako úvodní dávku u PŽOK doporučujeme podání minimálně 4 g fibrinogenu [35,48–50].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 30 (silné doporučení)

*Doporučujeme podat kyselinu tanexamovou (TXA) v úvodní dávce 1 g i.v. co nejdříve po vzniku PŽOK. Identická dávka může být opakována (nejdříve po 30 minutách), pokud krvácení pokračuje a je-li současně prokázána hyperfibrinolýza a/nebo je-li v aktuálním klinickém kontextu hyperfibrinolýza vysoce pravděpodobná [35,51–53].*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 31 (silné doporučení)

*Po dosažení kontroly krvácení další podání TXA u pacientek s PŽOK nedoporučujeme [54].*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 32 (silné doporučení)

*Doporučujeme podání plazmy v dávce 15–20 ml/kg u stavů PPH, kde je předpoklad koagulopatie jiné etiologie, než je nedostatek fibrinogenu a/nebo jsou přítomny abnormální výsledky koagulačních vyšetření, a kdy jejich výsledky neumožní identifikovat spolehlivě převažující mechanismus koagulační poruchy a její cílelou korekci [53,54].*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 33 (silné doporučení)

*Doporučujeme podání faktorů protrombinového komplexu (PCC) u pacientek s PŽOK, kde je laboratorně prokázán deficit faktorů v PCC obsažených. Rutinní podávání PCC u pacientek s PŽOK nedoporučujeme [35].*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 34 (slabé doporučení)

*Navrhujeme zvážit podání rFVIIa v době před rozhodnutím o endovaskulární nebo chirurgické intervenci.*

Klinická poznámka: Použití rFVIIa (přípravek NovoSeven) u pacientek s PŽOK je podle současného stavu odborného poznání jedním z postupů podpory krevního srážení u PŽOK. SPC přípravku NovoSeven uvádí: „Přípravek je indikován k léčbě závažného poporodního krvácení, pokud nestačí k dosažení hemostázy použití uterotonik.“ Rozhodnutí o indikaci a načasování podání přípravku NovoSeven by mělo být založeno na posouzení a) přítomnosti klinických a laboratorních známek život ohrožujícího krvácení; b) klinického efektu adekvátních dávek podaných uterotonik; c) klinického efektu použitých postupů podpory koagulace, zejména podání fibrinogenu a d) aktuálního stavu ukazatelů systémové homeostázy, zejména – tělesná teplota, hladina ionizovaného kalcia a pH. Pozdní podání rFVIIa je spojeno s jeho nižším efektem. Při rozhodování o načasování podání rFVIIa lze vycházet z recentně publikovaného výstupu evropského expertního panelu k PPH, který definuje pět modelových klinických scénářů pro použití rFVIIa (obr. 1) [55]. Podmínkou optimálního účinku podávaného rFVIIa je maximální možná optimalizace parametrů systémové homeostázy a dostatečná hladina fibrinogenu [55].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 35 (silné doporučení)

*Doporučujeme u pacientek s PŽOK podávání erytrocytárních transfuzních přípravků k dosažení cílové hodnoty hemoglobinu v pásmu 70–80 g/l.*

Klinická poznámka: Cílová hodnota hemoglobinu by měla být individualizovaná s ohledem na klinický kontext (zejména anamnéza, přítomnost a závažnost preexistujících dlouhodobých onemocnění a odhadovaná orgánová rezerva) [35].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 36 (silné doporučení)

*Doporučujeme u pacientek s PŽOK podávání trombocytů k dosažení cílové hodnoty minimálně  $50 \times 10^9/l$  a/nebo při předpokladu či průkazu poruchy jejich funkce [56–58].*

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 37 (silné doporučení)

*Nedoporučujeme rutinní měření hladin antitrombinu III u pacientek s PŽOK.*

Klinická poznámka: Názory na přínos měření aktivity antitrombinu III u pacientek s PPH nejsou jednotné [59–61].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

### Stanovisko 38 (silné doporučení)

*Nedoporučujeme rutinní substituci antitrombinu III u pacientek s PŽOK [62].*

Klinická poznámka: Současný stav odborného poznání a vědeckých důkazů neumožňuje formulovat doporučení pro substituci antitrombinu III u pacientek PPH. Zhoršení probíhajícího krvácení v souvislosti s podáváním antitrombinu III nelze zcela vyloučit [62–68].

Hlasování členů pracovní skupiny:  
9 (9)  
Závěr hlasování:  
stanovisko přijato

**Stanovisko 39 (silné doporučení)**

*Doporučujeme zahájit farmakologickou profylaxi trombembolické nemoci co nejdříve po dosažení kontroly zdroje PPH. Mechanickou tromboprofylaxi (intermitentní pneumatická komprese anebo elastické punčochy) doporučujeme zahájit neprodleně, jakmile to klinický stav dovolí.*

Klinická poznámka: Zahájení farmakologické profylaxe trombembolické nemoci je u stavů život ohrožujícího krvácení doporučováno obvykle nejdříve po 24 hod od dosažení kontroly zdroje krvácení. U stavů PPH, kde byla příčinou atonie dělohy a bylo-li dosaženo kontroly zdroje krvácení, považuje panel za možné zvážit zahájení farmakologické profylaxe i v průběhu prvních 24 hod od dosažení kontroly zdroje krvácení [62].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

**DISKUZE**

Předložená aktualizace doporučení reflektuje jak vývoj odborného poznání v diagnostice a terapii stavů PŽOK, tak rozvoj metod k formulování názorů odborníků k diagnostickým a léčebným postupům v reálné klinické praxi. Z pohledu vývoje stavů odborného poznání jsou oproti minulé verzi doporučení modifikována ve většině oblastí, resp. uváděných domén. V doméně „Preventivní opatření a postupy“ zdůrazňujeme význam kalibrovaných kolektorů krve ke kvantifikaci krevních ztrát (Stanovisko 1), modifikovali jsme stanovisko k masáži dělohy (Stanovisko 8) a formulovali silné doporučení pro podání kyseliny tranexamové u pacientek se zvýšeným rizikem PŽOK, které podstupují císařský řez (Stanovisko 11). V doméně „Organizace poskytování péče“ vzniklo nové stanovisko formátu dobré klinické praxe pro zavedení metod simulační medicíny při nácviku a následného debrífinku situací PŽOK (Stanovisko 14). Nejvíce změn obsahuje doména „Diagnostický a léčebný postup při PŽOK“. Zde nově, na základě

podnětů zejména menších pracovišť formulujeme potřebu mít dostatečnou zásobu a dostupnost transfuzních přípravků a krevních derivátů v režimu 24/7 v závislosti na četnosti stavů PŽOK v daném zdravotnickém zařízení (Stanovisko 19). S ohledem na existující důkazní nejistotu stran účinnosti a bezpečnosti podávání syntetických koloidů, související diskuzi na úrovni Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) k otázce omezení či zákazu jejich dostupnosti a mění se klinickou praxi ve většině vyspělých zemí jsme přeformulovali předchozí doporučení pro použití syntetických koloidů (SK) do formátu slabého doporučení (Stanovisko 21). S plným vědomím evidence o rizicích podání SK u kriticky nemocných zastáváme postoj, který formulovala v roce 2018 ČSARIM na otázku EMA a MZ ČR, zda jsou SK nepostradatelné v klinické praxi: „Hlavní přínos SK je v rychlosti dosažení hemodynamických cílů u pacientů s hypovolemií, pokud je srovnáváme s krystaloidními roztoky, a jejich úplné vyřazení z klinické praxe nepovažujeme v současnosti za dostatečně odborně odůvodněné.“ K identifikaci příčiny koagulační poruchy doporučujeme použití viskoelastických metod a dikce textu formuluje jednoznačně klíčovou roli těchto metod pro rychlé určení a navazující cílené léčebné ovlivnění převažujících patologických dějů u stavů PŽOK (Stanovisko 25). Aktualizovaná doporučení přináší nově podání rFVIIa u stavů PŽOK (Stanovisko 35) v souvislosti s rozšířenou indikací podle SPC přípravku NovoSeven z roku 2023 – podání rFVIIa u PŽOK již není v kategorii tzv. off-label. Indikace přípravku v SPC je však z pohledu časového určení dosti široká a je zřejmé, že rozhodujícím faktorem racionální indikace podání rFVIIa je kromě optimalizace systémové homeostázy správné načasování jeho podání v kontextu ostatních léčebných postupů a vyhodnocení jejich účinnosti. Recentní publikovaný výstup jednání mezinárodního expertního panelu (BLJ byl jedním z jeho členů) přináší návrh možných klinických scénářů, ze kterých lze vycházet

při hledání optimálního časového momentu pro jeho použití [55]. Seznámení lékařů (kteří se setkávají s PŽOK a potenciálně indukující rFVIIa) s publikovaným výstupem mezinárodního expertního panelu považujeme za jeden z předpokladů účelné a racionální indikace podání rFVIIa u PŽOK. Široce diskutovaným aspektem byla problematika konsumpční koagulopatie, resp. syndromu diseminované intravaskulární koagulace a pohled na roli antitrombinu III u PPH. Návrh jednoho z oponentů k zásadní revizi předmětných stanovisek nebyl pracovní skupinou přijat. V doporučení jsme v části léčebných postupů záměrně vynechali použití metody „resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta“ (REBOA), přestože použití metody REBOA se dostává z oblasti traumatologie i do oblasti porodnictví [69]. Metoda REBOA je dostupná v současnosti na několika pracovištích v ČR, její použití má však řadu aspektů, které omezují její širší využití u stavů, kde by teoreticky s ohledem na svůj mechanismus účinku mohla být přínosná – z těchto důvodů se metodou REBOA blíže nezabýváme. Je otázkou, zda by pro plánované jednání mezioborového panelu k indikacím a limitům metody REBOA v traumatologii neměl být přizván zástupce oboru gynekologie a porodnictví.

I přes využití recentní metodologie pro výstupy expertních panelů [2] má zvolená metodika a její modifikace řadu limitů a omezení – vyhledávací strategie nebyla formalizována, nebyly prováděny systematické analýzy zdrojů některým z obecně přijatých nástrojů (GRADE), vyhledávací strategie byly omezeny prakticky jen na PubMed, síla důkazů byla převzata z jiných prací nebo byla použita subjektivní klasifikace síly důkazů, na nichž byla klasifikace „silné“ nebo „slabé“ doporučení postavena. I proto bylo mezi editory doporučení (PA a ČV) v průběhu práce na textu dosaženo shody, že s ohledem na klinickou závažnost problematiky a vznik Metodického centra Národního institutu kvality a excelence zdravotnictví (NIKEZ) bude téma PŽOK v případě další

aktualizace zasláno jako podnět k zařazení do některého z formátů doporučení NIKEZ. Tato doporučení vznikají s podporou profesionálního metodického týmu, používají standardizované nástroje analýzy a syntézy důkazů a plní roli tzv. národních doporučení umožňujících mj. otevření diskuze s plátcí péče a definování národních indikátorů kvality.

Předložený text aktualizuje doporučení z roku 2018 a shrnuje nejdůležitější změny v diagnostických a léčebných postupech u stavů PŽOK za posledních 7 let. Primárním cílem textu je edukace zdravotnických pracovníků v předmětné problematice, jednotlivá stanoviska doporučení definují základní odborný rámec pro jednotlivé léčebné postupy bez ohledu na typ nebo velikost porodnického pracoviště. Dokument může rovněž sloužit jako východisko nastavení organizace péče o pacientky s PŽOK.

### Jiné informace

Deklarace konfliktu zájmů (COI) členů pracovní skupiny:

- BJ: nedeklaruje COI
- BLJ: placené konzultace a/nebo přednášky: Sobi, Roche, Pfizer, Takeda, NovoNordisk, CSL Behring
- ČV: placené konzultace a/nebo přednášky: Roche, NovoNordisk, CSL Behring, Octapharma
- DP: nedeklaruje COI
- GJ: nedeklaruje COI
- JP: nedeklaruje COI
- KP: nedeklaruje COI
- LM: nedeklaruje COI
- MJ: nedeklaruje COI
- PA: placené konzultace a/nebo přednášky: NovoNordisk, Organon
- SD: nedeklaruje COI
- ŠP: nedeklaruje COI

### Financování projektu

Projekt aktualizace doporučení nebyl finančně podporován žádným komerčním či akademickým subjektem. Nikdo z členů mezioborové PS ani nikdo z oponentů nebyl za svou práci při vzniku doporučení, resp. za provedení oponentury honorován.

### Podíl jednotlivých autorů

Autorský podíl je uváděn v souladu s metodikou CRediT (Contributor Roles Taxonomy) [70]. Konceptualizace, metodologie, software, validace, formální analýza, provedení výzkumu/experimentu, analýza důkazů, zdroje, správa dat; psaní (originální návrh), psaní (připomínky k rukopisu, úpravy), vizualizace, vedení a koordinace, administrace projektu, získávání financí. **Finálními editory textu byli ČV a PA a v případě potřeby musí být oba editoři považováni za první autory práce.**

- BJ: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- BLJ: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- ČV: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace, administrace projektu;
- DP: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- GJ: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- JP: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- KP: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- LM: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- MJ psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- PA: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace, administrace projektu;
- SD: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- ŠP: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy).

### Literatura

1. Pařízek A, Binder T, Bláha J et al. Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácení. *Ceska Gynekol* 2018; 83(2): 150–157.
2. Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ et al. AC-CORD (ACcurate COnsensus Reporting Document): a reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. *PLoS Med* 2024; 21(1): e1004326. doi: 10.1371/journal.pmed.1004326.

3. Guideline Development Tool. 2024 [online]. Available from: <https://gdt.gradeepro.org/app/#organizations>.
4. Kramer MS, Berg C, Abenheim H et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(5): 449.e1–449.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.007.
5. Patek K, Friedman P. Postpartum hemorrhage-epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol* 2023; 66(2): 344–356. doi: 10.1097/GRF.0000000000000782.
6. Rath WH. Postpartum hemorrhage – update on problems of definitions and diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(5): 421–428. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01107.x.
7. Ginnane JF, Aziz S, Sultana S et al. The cost-effectiveness of preventing, diagnosing, and treating postpartum haemorrhage: a systematic review of economic evaluations. *PLoS Med* 2024; 21(9): e1004461. doi: 10.1371/journal.pmed.1004461.
8. Glonnegger H, Glenzer MM, Lancaster L et al. Prepartum anemia and risk of postpartum hemorrhage: a meta-analysis and brief review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023; 29: 10760296231214536. doi: 10.1177/10760296231214536.
9. Radhika AG, Sharma AK, Perumal V et al. Parenteral versus oral iron for treatment of iron deficiency anaemia during pregnancy and postpartum: a systematic review. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69(1): 13–24. doi: 10.1007/s13224-018-1191-8.
10. Optimal timing of cord clamping for the prevention of iron deficiency anaemia in infants. 2024 [online]. Available from: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/cord-clamping>.
11. Seidler AL, Libesman S, Hunter KE et al. Short, medium, and long deferral of umbilical cord clamping compared with umbilical cord milking and immediate clamping at preterm birth: a systematic review and network meta-analysis with individual participant data. *Lancet* 2023; 402(10418): 2223–2234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02469-8.
12. Parry Smith WR, Papadopoulou A, Thomas E et al. Uterotonic agents for first-line treatment of postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11(11): CD012754. doi: 10.1002/14651858.CD012757.pub2.
13. Onwochei DN, Owolabi A, Singh PM et al. Carbetocin compared with oxytocin in non-elective Cesarean delivery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anaesth* 2020; 67(11): 1524–1534. doi: 10.1007/s12630-020-01779-1.
14. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E et al. Intravenous versus intramuscular prophylactic oxytocin for reducing blood loss in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11(11): CD009332. doi: 10.1002/14651858.CD009332.pub4.

15. Ginnane JF, Aziz S, Sultana S et al. The cost-effectiveness of preventing, diagnosing, and treating postpartum haemorrhage: a systematic review of economic evaluations. *PLoS Med* 2024; 21(9): e1004461. doi: 10.1371/journal.pmed.1004461.
16. Torloni MR, Siaulys M, Riera R et al. Timing of oxytocin administration to prevent post-partum hemorrhage in women delivered by cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16(6): e0252491. doi: 10.1371/journal.pone.0252491.
17. Kalafat E, Gokce A, O'Brien P et al. Efficacy of carbetocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials. *J Matern Neonatal Med* 2021; 34(14): 2303–2316. doi: 10.1080/14767058.2019.1664463.
18. Ai W, Zeng Y, Ma Y et al. Side-effects of carbetocin to prevent postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res Perspect* 2021; 9(2): e00745. doi: 10.1002/prp2.745.
19. Jaffer D, Singh PM, Aslam A et al. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(3): 347–365. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.060.
20. Kadirogullari P, Aslan Cetin B, Goksu M et al. The effect of uterine massage after vaginal delivery on the duration of placental delivery and amount of postpartum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2024; 309(6): 2689–2695. doi: 10.1007/s00404-023-07211-5.
21. Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(7): CD006431. doi: 10.1002/14651858.CD006431.pub3.
22. Heesen M, Orbach-Zinger S. Optimal uterine management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2022; 36(1): 135–155. doi: 10.1016/j.bpa.2022.02.002.
23. Chao YS, McCormack S. Carbetocin for the prevention of post-partum hemorrhage: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019.
24. Shakur H, Roberts I, Fawole B et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10084): 2105–2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
25. Figo. Joint statement of recommendation for the use of tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. 2024 [online]. Available from: <https://www.figo.org/joint-statement-recommendation-tranexamic-acid-treatment-pph>.
26. Chipman ML, Schreiber CM, Fey JM et al. Engagement across professions: a mixed methods study of debriefing after interprofessional team training. *Simul Healthc* 2024; 19(4): 228–234. doi: 10.1097/SIH.0000000000000736.
27. Cheng A, Grant V, Eppich W. The PEARLS debriefing checklist – optimal use for faculty development. *Simul Healthc* 2024; 19(4): 265–266. doi: 10.1097/SIH.0000000000000816.
28. Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. *Simul Healthc* 2007; 2(2): 115–125. doi: 10.1097/SIH.0b013e3180315539.
29. D'Alton ME, Rood KM, Smid MC et al. Intrauterine vacuum-induced hemorrhage-control device for rapid treatment of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2020; 136(5): 882–891. doi: 10.1097/AOG.00000000000004138.
30. The JADA System. Postpartum hemorrhage Control. 2024 [online]. Available from: <https://www.thejadasystem.com/>.
31. Storms J, Van Calsteren K, Lewi L et al. Interventional radiology for prevention and management of postpartum haemorrhage: a single centre retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2024. doi: 10.1007/s00404-024-07595-y.
32. Kurup M, Bidarhalli S, Sadananda A et al. Role of interventional radiology in obstetrics and gynaecology: a clinical review of an experience in a quaternary care centre. *Arch Gynecol Obstet* 2024; 309(2): 581–588. doi: 10.1007/s00404-023-07273-5.
33. Gorski U, Bansal A, Chaluvashetty SB et al. Interventional radiology in the management of uncommon causes of obstetric haemorrhage. *Eur J Radiol* 2021; 134: 109415. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109415.
34. Kellie FJ, Wandabwa JN, Mousa HA et al. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane database Syst Rev* 2020; 7(7): CD013663. doi: 10.1002/14651858.CD013663.
35. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 2023; 27(1): 80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7.
36. Schol PB, de Lange N, Henskens Y et al. Restrictive versus liberal fluid administration strategy (REFILL study) in postpartum hemorrhage and its effects on thromboelastometry (ROTEM®) values: a randomized, controlled trial. *J Int Med Res* 2023; 51(8): 3000605231171007. doi: 10.1177/03000605231171007.
37. Henriquez DD, Bloemenkamp KW, Loeff RM et al. Fluid resuscitation during persistent postpartum haemorrhage and maternal outcome: a nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 235: 49–56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.027.
38. Ramesh GH, Uma JC, Farhath S. Fluid resuscitation in trauma: what are the best strategies and fluids? *Int J Emerg Med* 2019; 12(1): 38. doi: 10.1186/s12245-019-0253-8.
39. Gruneberg D, Hofer S, Schöch H et al. Comparison of two bioelastic testing devices in a parturient population. *J Clin Med* 2024; 13(3): 692. doi: 10.3390/jcm13030692.
40. Bell SF, de Lloyd L, Preston N et al. Managing the coagulopathy of postpartum hemorrhage: an evolving role for viscoelastic hemostatic assays. *J Thromb Haemost* 2023; 21(8): 2064–2077. doi: 10.1016/j.jth.2023.03.029.
41. Graves SM, Montemorano L, Rood KM et al. Viscoelastic testing in an obstetric population at high risk of hemorrhage. *Am J Perinatol* 2024; 41(7): 915–923. doi: 10.1055/a-1788-5025.
42. Perelman AD, Limaye M, Blakemore J et al. Thromboelastography versus standard coagulation assays in patients with postpartum hemorrhage. *Am J Perinatol* 2024; 41(S 01): e911–e916. doi: 10.1055/a-1974-5055.
43. De Robertis E, Kozek-Langenecker SA, Tufano R et al. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81(1): 65–75.
44. Ditzel RM, Anderson JL, Eisenhart WJ et al. A review of transfusion – and trauma-induced hypocalcemia: is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 88(3): 434–439. doi: 10.1097/TA.0000000000002570.
45. Schriener JB, Van Gent JM, Meledeo MA et al. Impact of transfused citrate on pathophysiology in massive transfusion. *Crit Care Explor* 2023; 5(6): e0925. doi: 10.1097/CCE.0000000000000925.
46. Erfani H, Shamshirsaz AA, Fox KA et al. Severe hypocalcemia during surgery for placenta accreta spectrum: the case for empiric replacement. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98(10): 1326–1331. doi: 10.1111/aogs.13636.
47. Epstein D, Solomon N, Korytny A et al. Association between ionised calcium and severity of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth* 2021; 126(5): 1022–1028. doi: 10.1016/j.bja.2020.11.020.
48. Hofer S, Blaha J, Collins PW et al. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: a review of the literature and expert opinion. *Eur J Anaesthesiol* 2023; 40(1): 29–38. doi: 10.1097/EJA.0000000000001744.
49. Ducloy-Bouthors AS, Mercier FJ, Grouin JM et al. Early and systematic administration of fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage following vaginal delivery: the FIDEL randomised controlled trial. *BJOG* 2021; 128(11): 1814–1823. doi: 10.1111/1471-0528.16699.
50. Lier H, Annecke T, Girard T et al. Peripartum haemorrhage: haemostatic aspects of the updated peripartum haemorrhage guideline of the German-speaking countries. *Transfus Med Hemother* 2023; 50(6): 547–558. doi: 10.1159/000530659.
51. de Lloyd L, Jenkins PV, Bell SF et al. Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study.

- J Thromb Haemost 2023; 21(4): 862–879. doi: 10.1016/j.jth.2022.11.036.
52. Bouthors AS. Crucial new insights into the understanding and treatment of acute obstetric coagulopathy. J Thromb Haemost 2023; 21(4): 779. doi: 10.1016/j.jth.2022.12.010.
53. Bell SF, de Lloyd L, Preston N et al. Managing the coagulopathy of postpartum hemorrhage: an evolving role for viscoelastic hemostatic assays. J Thromb Haemost 2023; 21(8): 2064–2077. doi: 10.1016/j.jth.2023.03.029.
54. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14(1): 205–210. doi: 10.1111/jth.13174.
55. Surbek D, Blatný J, Wielgos M et al. Role of recombinant factor VIIa in the clinical management of severe postpartum hemorrhage: consensus among European experts. J Matern Fetal Neonatal Med 2024; 37(1): 2332794. doi: 10.1080/14767058.2024.2332794.
56. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017(1): 144–151. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.144.
57. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in pregnancy. Obstet Gynecol 2016; 128(3): e43–e53. doi: 10.1097/AOG.00000000000001641.
58. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C et al. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. Cochrane database Syst Rev 2018; 9(9): CD012779. doi: 10.1002/14651858.CD012779.pub2.
59. Wang L, Zhong J, Xiao D et al. Thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), plasmin- $\alpha$ 2-plasmininhibitor complex (PIC), and tissue plasminogen activator-inhibitor complex (t-PAIC) assessment of fibrinolytic activity in postpartum hemorrhage: a retrospective comparative cohort study. Ann Transl Med 2022; 10(23): 1273. doi: 10.21037/atm-22-5221.
60. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and in whom? Hamostaseologie 2022; 42(1): 54–64. doi: 10.1055/a-1717-7663.
61. Erez O, Othman M, Rabinovich A et al. DIC in pregnancy – pathophysiology, clinical characteristics, diagnostic scores, and treatments. J Blood Med J Blood Med 2022; 13: 21–44. doi: 10.2147/JBM.S273047.
62. Squizzato A, Gallo A, Levi M et al. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: communication from the ISTH SSC subcommittees on disseminated intravascular coagulation and perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. J Thromb Haemost 2020; 18(9): 2400–2407. doi: 10.1111/jth.14946.
63. Iba T, Saitoh D, Wada H et al. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a secondary survey. Crit Care 2014; 18(5): 497. doi: 10.1186/s13054-014-0497-x.
64. Yatabe T, Inoue S, Sakamoto S et al. The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. Thromb Res 2018; 171: 136–142. doi: 10.1016/j.thromres.2018.10.007.
65. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB et al. Antithrombin III for critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2(2): CD005370. doi: 10.1002/14651858.CD005370.pub3.
66. Rodgers GM, Mahajerin A. Antithrombin therapy: current state and future outlook. Clin Appl Thromb Hemost 2023; 29: 10760296231205279. doi: 10.1177/10760296231205279.
67. Tagami T. Antithrombin concentrate use in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: re-evaluation of a 'pendulum effect' drug using a nationwide database. J Thromb Haemost 2018; 16(3): 458–461. doi: 10.1111/jth.13948.
68. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB et al. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med 2016; 42(4): 505–520. doi: 10.1007/s00134-016-4225-7.
69. Ryu T, Kurokawa Y, Hirayu N et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta: a novel approach for treating amniotic fluid embolism with disseminated intravascular coagulopathy – a report of two cases. J Obstet Gynaecol Res 2024; 50(9): 1722–1727. doi: 10.1111/jog.16007.
70. Metodika CRediT (Contributor Roles Taxonomy). 2024 [online]. Available from: <https://www.elsevier.com/researcher/author/policies-and-guidelines/credit-author-statement>.

Doručeno/Submitted: 18. 11. 2024

Přijato/Accepted: 18. 11. 2024

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Perinatologické centrum

Klinika gynekologie, porodnictví

a neonatologie

1. LF UK a VFN v Praze

Apolinářská 18

128 51 Praha 2

parizek@porodnice.cz

## Seznam zkratk

- ACCORD – ACcurate COnsensus Reporting Document
- aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
- AT III – antitrombin III
- ČGPS – Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP
- ČHS – Česká hematologická společnost ČLS JEP
- ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
- ČSARIM – Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP
- ČSTH – Česká společnost pro trombózu a hemostázu
- EMA – Evropská agentura pro léčivé přípravky
- ERI – endovaskulární radiologická intervence
- KO – krevní obraz
- NIKEZ – Národní institut kvality a excelence zdravotnictví
- OS – odborná společnost
- PAS – placenta accreta spectrum
- PCC – koncentrát protrombinového komplexu
- PPH – postpartum haemorrhage; postpartální hemoragie
- PT – protrombinový čas
- PŽOK – peripartální život ohrožující krvácení
- PS – pracovní skupina
- rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII
- REBOA – resuscitativní endovascular balloon occlusion of the aorta
- ROTEM – rotační tromboelastometrie
- SK – syntetický koloid
- SPC – Summaries of Product Characteristics
- STK – systolický krevní tlak
- TEG – tromboelastografie
- TXA – kyselina tranexamová



**OMBUDSMAN  
DOSTUPNOSTI  
ZDRAVOTNÍ PÉČE**

Drahá a neúčinná je jen ta intervence,  
která se včas nedostane ke správnému pacientovi

Systém zdravotní péče České republiky je **nejvýkonnější v celé EU**. Je **veřejnou službou** s největší alokací finančních zdrojů v ČR, přesto je ve srovnání se zeměmi s obdobným HDP levný.

I v ekonomicky horších časech musí být připraven na **financování rozvoje medicínských technologií** a jejich dostupnosti – této výzvě aktuálně čelí všechny vyspělé země světa.



PharmDr. Jiří Samek,  
odborný garant –  
ombudsman

## Náš cíl

Cílem spolku Ombudsman zdravotní péče, z.s., je vytvoření systému spojujícího predikci potřeb zdravotní péče na národní úrovni s možnostmi medicínských technologií a jejich udržitelného financování a rozvoje.\*

## Naše práce

- **shromažďování podkladů** pro odhad dopadu moderních medicínských technologií na zdravotní systém a jejich přínosu,
- **osvětová činnost** v oblasti medicínských technologií a zdravotní, resp. zdravotně sociální politiky,
- organizace **kulatých stolů**, diskusních panelů, **vzdělávacích a osvětových akcí** v oblasti medicínských technologií a zdravotní, resp. zdravotně sociální politiky.

Činnost spolku Ombudsman zdravotní péče, z.s., **podporují zdravotní pojišťovny ČR.**

## Připojte se svými náměty a potřebami i vy:

- na webových stránkách **[www.ombudsmanzdravotnipece.cz](http://www.ombudsmanzdravotnipece.cz)**
- na e-mailové adrese **[ombudsman@ombudsmanzdravotnipece.cz](mailto:ombudsman@ombudsmanzdravotnipece.cz)**

\* Ombudsman dostupnosti zdravotní péče, z.s., není primárně založen k řešení konkrétních případů neposkytnutí adekvátní zdravotní péče a dalších otázek, které jsou v kompetenci patientského ombudsmana, nemocničních ombudsmanů či obdobných institucí.

# Interdisciplinární doporučení pro testování trombofilie

## Interdisciplinary recommendations for thrombophilia testing

Společné stanovisko

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

České hematologické společnosti ČSL JEP

České internistické společnosti ČLS JEP

Drbohlavová E.<sup>1A</sup>, Gumulec J.<sup>2A</sup>, Buliková A.<sup>3A</sup>, Dulíček P.<sup>4A</sup>, Hirmerová J.<sup>5A,B</sup>, Malý R.<sup>6A,B</sup>, Zápotocká E.<sup>7A</sup>, Blatný J.<sup>8A</sup>, Václavík J.<sup>9C</sup>, Kessler P.<sup>10D</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec a.s.

<sup>2</sup> Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

<sup>3</sup> Oddělení klinické hematologie LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

<sup>5</sup> II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>6</sup> I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové

<sup>7</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>8</sup> Oddělení dětské hematologie a biochemie, FN Brno

<sup>9</sup> Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

<sup>10</sup> Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

<sup>A</sup> Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

<sup>B</sup> Česká angiologická společnost ČLS JEP

<sup>C</sup> Česká internistická společnost ČLS JEP

<sup>D</sup> Česká hematologická společnost ČLS JEP

**SOUHRN:** V předloženém mezioborovém konsenzu čtyř odborných společností zabývajících se problematikou trombofilních dispozic shrnujeme pravidla diagnostiky a péče o pacienty s vrozenými nebo získanými trombofiliiemi, tj. faktory zvyšujícími riziko především žilní tromboembolické nemoci. Primárním cílem je standardizace péče o tyto nemocné s respektem k pravidlům medicíny založené na důkazech. Z doporučení vyplývá, za jakých okolností, ve kterých klinických situacích, kterým pacientům a kterými testy je užitečné ty které trombofilie vyšetřovat a jaké ne. Přes dlouhou historii a velmi dobrou dostupnost diagnostiky jednotlivých trombofilii podobné doporučení doposud nebylo v České republice publikováno.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** vrozené a získané trombofilie – žilní tromboembolismus – arteriální trombóza – vyšetření JAK2 mutace a PNH klonu

**SUMMARY:** In this interdisciplinary consensus of four medical societies dealing with thrombophilic disorders, we summarize the rules of diagnosis and care of patients with congenital or acquired thrombophilias, i.e. factors increasing the risk of venous thromboembolic disease. The primary goal is to standardize the care of these patients with respect to the rules of evidence-based medicine. The recommendations imply under which circumstances, in which clinical situations, for which patients and which tests it is useful to investigate which thrombophilias and when not. Despite the long history and very good availability of diagnostic tests for individual thrombophilias, no similar recommendation has been published in the Czech Republic.

**KEY WORDS:** congenital and acquired thrombophilias – venous thromboembolism – arterial thrombosis – JAK2 mutation and PNH clone testing



## ÚVOD

Vrozené a získané trombofilie jsou rizikovým faktorem především žilní tromboembolické nemoci. Některé z nich zvyšují riziko trombotického postižení v tepenné části řečiště nebo v mikrocirkulaci. V posledních třech deká-

dách významně narostly objem i kvalita zkušeností s interpretací výsledků, hodnocením významu jednotlivých trombofilii a s péčí o různé skupiny pacientů nebo asymptomatických nosičů významných trombofilii. V těchto souvislostech vznikl tento přehledný do-

kument, jehož cílem je standardizace péče s respektem k pravidlům medicíny založené na důkazech. Detailní informace lze dohledat v uvedených publikacích [1–12]. Srovnání mezinárodních doporučení testování trombofilii v příloze tab. 1.

**Tab. 1. Srovnání mezinárodních doporučení testování trombofilii.**

Doporučení Indikace testování TF	BCSH 2010 a 2012	ASH 2013 a 2021	NICE 2012	ISC 2013	ACF 2016	ESC 2019	ACOG 2018	Kritéria studie
<b>Vrozené trombofilie</b>								
VTE v běžné lokalizaci	pacienti s poz. RA/I. linie/prodělané neprovokované a recidivující VTE	pacienti s poz. RA/I. linie/prodělané VTE či VTE provokované estrogeny	pacienti s neprovokovanou VTE a poz. RA/I. linie/prodělané VTE	pacienti do 60 let s neprovokovanou VTE či provokovanou slabým faktorem/estrogyny/ a rekurentní VTE	pacienti s neprovokovanou VTE pokud chtějí ukončit antikoagulační léčbu nebo mají vysoké riziko krvácení	pacienti do 50 let s neprovokovanou VTE, zvláště při poz. RA prodělané VTE	ženy s provokovanou VTE silným či slabým faktorem pokud plánují graviditu či užívání COC	pacienti do 50 let s neprovokovanou VTE či provokovanou slabým faktorem(perzistujícím faktorem(kouření, obezita)či komorbiditami (chronické zánětlivé onemocnění)
VTE v atypické lokalizaci	netestovat	–	–	pacienti do 50 let	–	–	–	netestovat
Nevysvětlitelná AT	–	pacienti do 50 let zvláště s poz. RA prodělané VTE v I. linii	–	–	–	–	–	pacienti do 50 let v případě přítomnosti defektu srdečního septa
Ženy s komplikacemi v graviditě	–	–	–	–	–	–	netestovat	netestovat
Asymptomatictí pacienti	–	–	netestovat	ženy do 50 let s poz. RA VTE v I. linii	ženy do 40 let z poz. RA VTE a trombofilii v I. linii	–	ženy s poz. RA silné trombofilie v I. linii	ženy do 40 let s poz. RA VTE či trombofilii v I. linii
<b>Antifosfolipidový syndrom</b>								
VTE v běžné lokalizaci	všichni pacienti s neprovokovanou VTE	–	všichni pacienti	–	–	–	–	pacienti s neprovokovanou VTE či provokovanou VTE slabým faktorem
VTE v atypické lokalizaci	všichni pacienti	–	–	–	–	–	–	všichni pacienti
Nevysvětlitelná AT	pacienti do 50 let	–	–	–	–	–	–	všichni pacienti
Ženy s komplikacemi v graviditě	všichni pacienti	–	–	–	–	–	všichni pacienti	všichni pacienti
Asymptomatictí pacienti	–	–	–	–	–	–	–	netestovat

červená – netestovat; zelená – testovat; modrá – jen selektivně testovat; šedá – nevyjádřeno  
 ACF – Anticoagulation Forum; ACOG – The American College of Obstetricians and Gynecologists; ASH – The American Society of Hematology; AT – arteriální tromboza; BCSH – The British Society of Hematology; COC – kombinovaná orální antikoacepce; ECS – The European Society of Cardiology; ISC – International Consensus Statement; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; RA – rodinná anamnéza; VTE – venózní tromboembolismus

## KLINICKY VÝZNAMNÉ TROMBOFILIE

- Vrozené – FV Leiden a FII protrombin, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu.
- Získané – APS (LA, aCL a antiB2-GPI protilátky):
  - **vysoce rizikové trombofilie:** FV Leiden homozygot, FII protrombin homozygot, kombinovaný heterozygot FV Leiden a heterozygot FII protrombin, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, APS;
  - **nízce rizikové trombofilie:** FV Leiden heterozygot, FII protrombin heterozygot.
- Vyšetření indikovaná ve specifických situacích, např. na základě doporučení hematologa.
  - Průkaz PNH klonu, mutace JAK2 V617F a JAK2 v exonu 12.

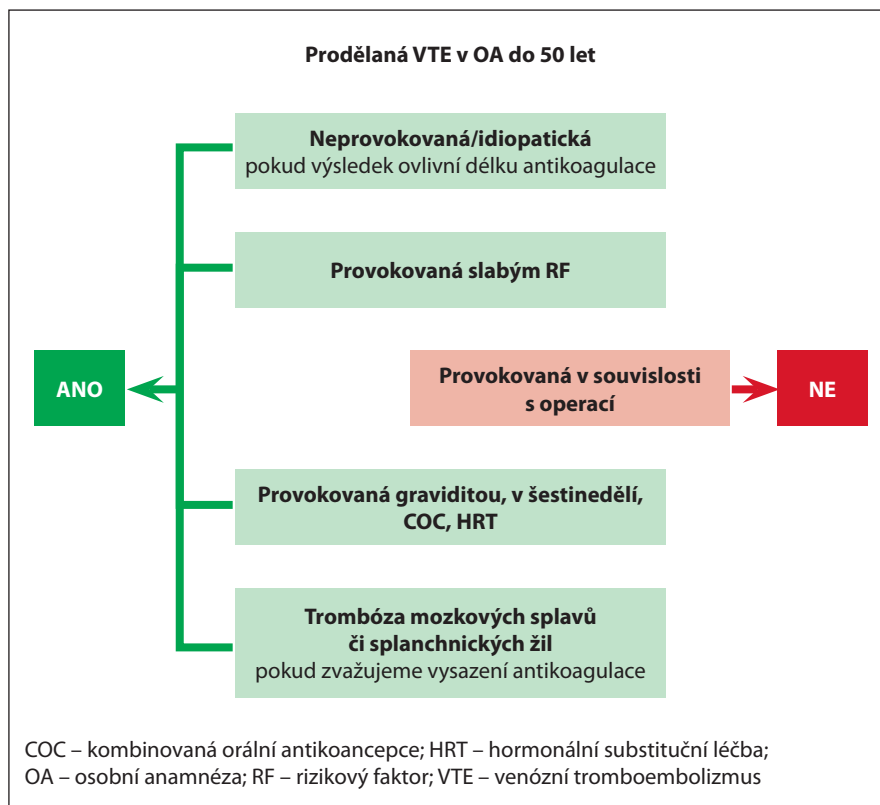
## FAKTORY, KTERÉ NEJSOU KLINICKY VÝZNAMNĚ ASOCIOVÁNY S VTE [2,10,12]

Interdisciplinární expertní tým nedoporučuje pro posuzování rizika trombózy vyšetřovat polymorfizmy a varianty genů bez vztahu k VTE (např. MTHFRs 677C→T, 1298A→C) nebo faktory bez jednoznačného průkazu asociace s VTE (např. aktivita FIX, FX, FXI, PAI-1, polymorfismus promotoru 4G/5G PAI-1, SERPINE1 varianty, mutace haplotypu M2 v genu ANXA5, SPS apod.).

**Poznámka:** Rovněž aktivitu FVIII se nedoporučuje rutinně vyšetřovat, přestože vysoká aktivita FVIII je spojena s rizikem VTE i její recidivy. Aktivita však výrazně kolísá v čase a je ovlivněna různou měrou vrozenými i získanými faktory a jejich interakcí. Navíc neexistují doporučení ohledně primární či sekundární trombo-profylaxe u jedinců s vysokou aktivitou FVIII, podpořená důkazy. V úvahu přichází opakované stanovení FVIII a interpretace výsledku v klinickém kontextu.

## OBECNĚ PROČ A KDY VYŠETŘOVAT [2,10]

- Pokud výsledek ovlivní strategii antitrombotické léčby (omezená či dlou-



Obr. 1. Kdy testujeme a kdy netestujeme hereditární trombofilie.

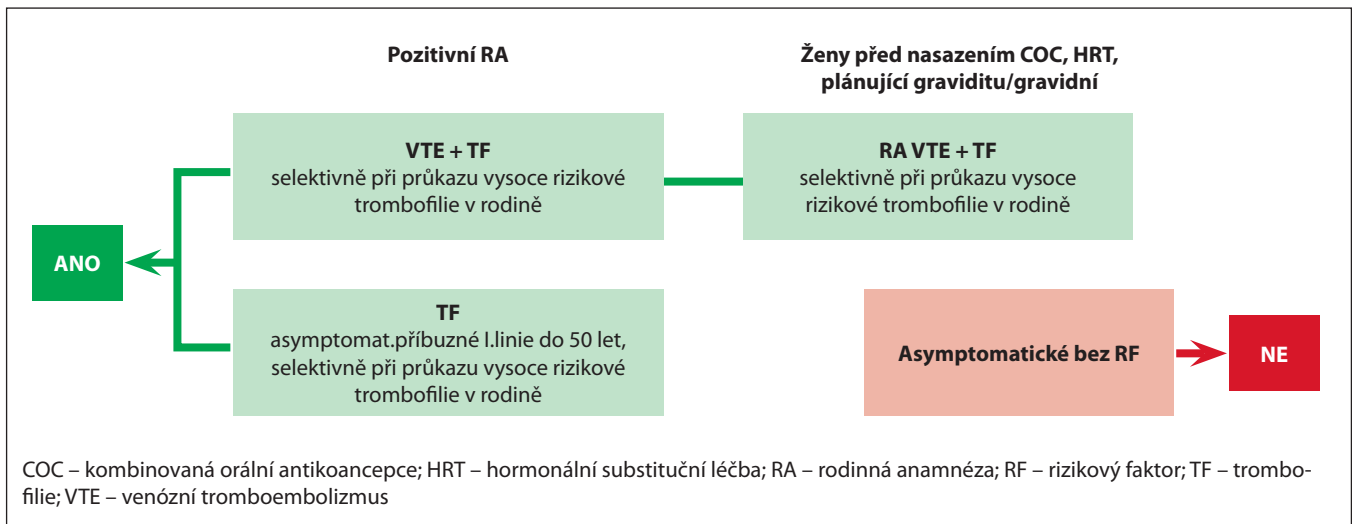
hodobá antikoagulace, výběr antikoagulantia) nebo profylaxi v rizikových situacích vč. gravidity.

- Netestovat v akutní fázi VTE (riziko zkreslení výsledků) – výjimkou je stanovení antitrombinu při podezření na rezistenci na heparin, antifosfolipidových protilátek při podezření na katastrofický antifosfolipidový syndrom, proteinu C a S u novorozenců a dětí s *purpura fulminans* apod.
- Indikovat vyšetření TF by měl lékař se zkušeností s péčí o pacienty s trombózou nebo jinou významnou manifestací trombofilie
- **Poznámka:** v prvních týdnech až 3 měsících po trombóze, při léčbě warfarinem, při užívání DOACs, při užívání HAK či v graviditě – je typické zkreslení výsledků proteinu C a S a LA. Genetické testy nejsou ovlivněny. Ideální čas na provedení koagulačních testů je 3 měsíce po prodělané VTE, resp. s odstupem po ukončení antikoagulační léčby. Pokud je nutné testovat během antikoagulační léčby, je nezbytné uvést na žádance k vyšetření, kterým anti-

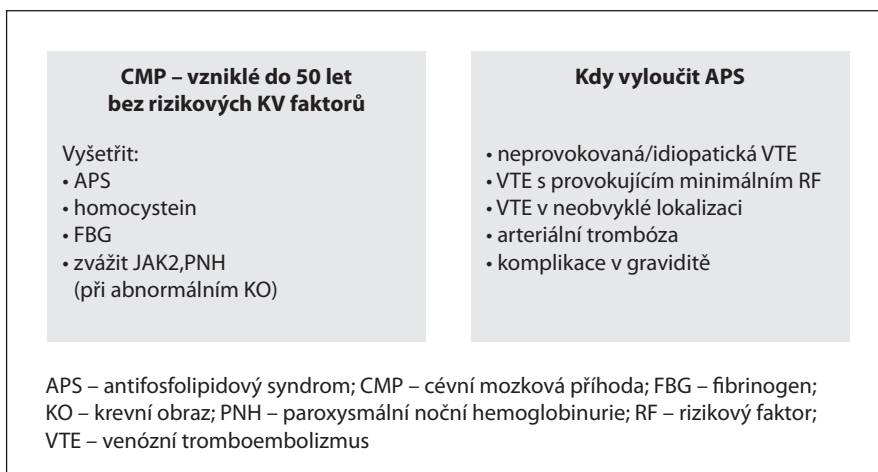
trombotikem je pacient léčen. U krevních vzorků pacientů léčených DOACs může laboratorní pracovník použít tzv. DOACs stop tablet.

## KDY TESTUJEME HEREDITÁRNÍ TROMBOFILIE [1,2,9,10] (OBR. 1 A 2)

- OA neprovokované VTE vzniklé do 50 let, pokud výsledek ovlivní délku antikoagulační terapie.
- OA VTE provokované tranzitním nechirurgickým nebo slabým vyvolávacím momentem (např. trombóza po imobilizaci nebo drobném poranění, přechodné nemoci/infekci, upoutání na lůžko po dobu nejméně 3 dnů apod.) – výsledek může např. pomoci v rozhodnutí o délce sekundární profylaxe.
- OA VTE provokované graviditou, v šestinedělí, při užívání COC nebo HRT – výsledek upřesní rozhodnutí o délce sekundární profylaxe a další strategie péče (následná gravidita apod.).
- OA trombózy mozkových splavů či splanchnických žil – pokud zvažujeme



Obr. 2. Kdy testujeme a kdy netestujeme hereditární trombofilie.



Obr. 3. Co vyšetřit po CMP a kdy myslet na APS.

vysazení antikoagulace a pro upřesnění strategie péče (např. průkaz PNH klonu nebo stanovení mutace JAK2 V617F).

- U asymptomatických osob do 50 let, u jejichž příbuzných I. linie je prokázána vysoce riziková trombofilie, vyšetříme jen v rodině prokázanou mutaci (profylaxe v rizikových situacích, zajištění v graviditě...).
- U žen před nasazením COC, HRT, plánujících graviditu/gravidních s pozitivní RA VTE a při známé přítomnosti vysoce rizikové trombofilie u příbuzných I. linie.
- OA rekurentní VTE bez ohledu na přítomnost RF.
- U pacientů s warfarinem indukovanou kožní nekrózou.

### KDY RUTINNĚ NETESTUJEME HEREDITÁRNÍ TROMBOFILIE [1,2,6,9,10] (OBR. 1 A 2)

- Asymptomatické osoby k predikci rizika trombózy.
- Pacienty s potřebou nepřetržité antikoagulační léčby.
- Pacienty s OA blíže neurčeným typem trombózy (není určeno zda provokovaná či neprovokovaná).
- Pacienty s OA arteriální trombózy vč. iCMP s průkazem PFO, okluze retinálních cév apod.
- Ženy s OA časných ztrát plodu, pre-eklampsie, HELLP syndromu apod.
- Asymptomatické ženy s negativní RA nosičství vysoce rizikové trombo-

filie před plánovanou asistovanou reprodukcí.

- Asymptomatické ženy s negativní RA nosičství vysoce rizikové trombofilie před nasazením COC.
- Vzdálené příbuzné pacientů s OA VTE.
- Pacienty s OA pooperační VTE.
- Pacienty po první trombóze asociované s CVK.

### VYŠETŘENÍ JAK 2, PNH [2,4,9,10]

- Vždy zvažujeme u pacientů s OA trombózy mozkových splavů a splachnických žil (nemá-li pacient jaterní cirhózu nebo aktivní nádorové onemocnění...), dále u pacientů s arteriální trombózou vč. iCMP vzniklé do 50 let bez rizikových kardiovaskulárních faktorů a/nebo s abnormalitami v krevním obraze.

### VYŠETŘENÍ ANTIFOSFOLIPIDOVÝCH PROTILÁTEK [2,4,9,10]

- Vždy u pacientů s OA neprovokované/idiopatické VTE nebo VTE s provokujícím minimálním RF nebo VTE v neobvyklé lokalizaci nebo arteriální trombózy (vzniklé do 50 let a při absenci klasických kardiovaskulárních RF) a/nebo u žen s OA komplikací v graviditě (obr. 3).
- U pacientů s trombotickou příhodou a se spontánně prodlouženým APTT

a/nebo s trombocytopenií, s rychle progredujícím (multi)orgánovým selháním k vyloučení CAPS.

- U pacientů s prokázaným revmatickým či jiným autoimunitním onemocněním.
- Není indikováno vyšetření rodiny, jde o získané onemocnění.

## SPECIFICKÉ MEZIOBOROVÉ SITUACE [2,4,9,10]

- U pacientů s OA iCMP vzniklé do 50 let bez rizikových kardiovaskulárních faktorů doporučujeme vyšetření testů na APS, homocystein, fibrinogen a při podezřelých změnách v krevním obraze je na zvážení vyšetření JAK 2 a PNH klonu (obr. 3).
- U ambulantních pacientů s malignitou na léčbě v nízkém či středním riziku VTE a s pozitivní RA VTE je doporučováno vyšetření vrozených trombofilii.
- Vyšetření vrozených a získaných trombofilii zvážit také u pacientů s recidivující trombózou na nevarikózních povrchových žilách, není-li jasná souvislost s malignitou.
- U pacientů se současným výskytem arteriálních a žilních trombóz doporučujeme vyšetřit antifosfolipidové protilátky, fibrinogen, zvážit vyšetření JAK 2 a PNH (při podezřelých změnách krevního obrazu), FV Leiden a FII protrombin, protein C, protein S a antitrombin.

## PEDIATRICKÁ POPULACE [2,4]

- Novorozenci a malé děti s purpura fulminans by měly být testovány neodkladně na deficit PC a PS.
- Dále je vhodné vyšetřovat i zatím asymptomatické děti, kde u příbuzných 1. stupně byla diagnostikována vysoce riziková trombofilie. Věk vyšetření dítěte je individuální, podle hloubky deficitu a manifestace v rodině, rozhodně ale vždy prepubertálně. Je tedy nutné rodiče o této skutečnosti informovat

cestou ambulantních hematologů pro dospělé, kteří se touto problematikou zabývají.

- Neexistují jasná doporučení stran testování trombofilie u dětí, nicméně i v pediatrické populaci je cílem testovat vrozenou trombofilii racionálně a ne rutinně. Detailní konsenzus doporučení týkající se pediatrické populace v ČR bude publikován separátně Pracovní skupinou pro dětskou hematologii ČPS a ČHS.

## ZKRATKY

- aCL** – antikardiolipinové protilátky  
**antiB2-GPI** – anti-beta-2 glykoprotein I  
**APS** – antifosfolipidový syndrom  
**AT** – arteriální trombóza  
**CAPS** – katastrofický antifosfolipidový syndrom  
**COC** – kombinovaná orální antikoncepce  
**CVK** – centrální venózní katetr  
**DOACs** – *direct oral anticoagulants*  
**FBG** – fibrinogen  
**HRT** – hormonální substituční léčba  
**iCMP** – ischemická cévní mozková příhoda  
**KO** – krevní obraz  
**LA** – lupus antikoagulant  
**OA** – osobní anamnéza  
**PC** – protein C  
**PNH** – paroxysmální noční hemoglobinurie  
**PS** – protein S  
**RA** – rodinná anamnéza  
**RF** – rizikový faktor  
**SPS** – syndrom lepivých destiček  
**TF** – trombofilie  
**VTE** – venózní tromboembolizmus

## LITERATURA

1. Middeldorp S, Nieuwlaet R, Baumann Kreuziger L et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv* 2023;7(22):7101–7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177.
2. Arachchilage DJ, Mackillop L, Chandrathewa A et al. Guidelines for thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022;198(3):443–458. doi: 10.1111/bjh.18239.
3. Parakh RS, Sabath DE. Venous thromboembolism: role of the clinical laboratory in diagnosis and management. *J Appl Lab Med* 2019;3(5):870–882. doi: 10.1373/jalm.2017.025734.
4. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophi-

lia. *Br J Haematol* 2010;149(2):209–220. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x.

5. Vrotniakaitė-Bajerčiene K, Tritschler T, Jallowiec KA et al. Adherence to thrombophilia testing guidelines and its influence on anticoagulation therapy: a single-center cross-sectional study. *Thromb Res* 2023;223:87–94. doi: 10.1016/j.thromres.2022.12.001.
6. Quenby S, Booth K, Hiller L et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023;402(10395):54–61. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00693-1.
7. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing: observations on NICE guideline [NG158]. *Thromb Haemost* 2020;120(8):1143–1146. doi: 10.1055/s-0040-1712913.
8. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In: Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2023. London 2023.
9. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377(23):2298. doi: 10.1056/NEJMc1713797.
10. Nicolaidis AN, Fareed J, Spyropoulos AC et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2024;43(1):1–222. doi: 10.23736/s0392-9590.23.05177-5.
11. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(7):1480–1483. doi: 10.1111/jth.13336.
12. Lowe G, Wu O, van Hylckama Vlieg A et al. Plasma levels of coagulation factors VIII and IX and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2023;229:31–39. doi: 10.1016/j.thromres.2023.06.026.

Do redakce doručeno dne: 23. 4. 2025.

Přijato dne: 9. 5. 2025.

Eva Drbohlavová  
 Oddělení klinické hematologie  
 Krajské nemocnice Liberec a.s.  
 Baarova 526 / 15  
 460 01 Liberec  
 e-mail: eva.drbohlavova@nemlib.cz

## MUDr. Věra Vozobulová slaví 70 let

Těžko tomu s ohledem na její zjevnou svěžest ducha i těla věřit, ale MUDr. Věra Vozobulová v květnu 2025 oslavila kulaté životní jubileum 70 let.

Svůj profesní život spojila výhradně s Hematologicko-onkologickým oddělením FN Plzeň, kde pracuje (s výjimkou 2 rodičovských dovolených) nepřetržitě od roku 1980. Právě na tomto místě, byť nyní s kratším úvazkem, pracuje stále.

Dr. Vozobulová byla a je v hematologii velmi všestranná a vzdělaná, ale přitom si zachovává praktický úsudek. Nebyla a ani není lékařkou s širokou publikační či výzkumnou aktivitou, zato se však stala kapacitou s rozsáhlou klinickou prací, tedy

s každodenní „plnou ambulancí“, kterou stále s nadhledem zvládá. Navíc je ceněnou kolegyní a konzultantkou regionálních hematologů. I přes toto vytížení rutinní klinickou prací se dokázala aktivně zapojit do řady projektů a publikací, především v rámci české MDS skupiny.

Do dalších let Věře Vozobulové upřímně přejeme zdraví, osobní pohodu, dobrou náladu, a hlavně ať má pořád radost z každého nového dne, ať už v práci, nebo doma s dětmi i vnoučaty!

*MUDr. Pavel Jindra  
za kolektiv Hematologicko-  
-onkologického oddělení FN Plzeň*



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

**Breyanzi**  
(lisocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

# CHYTRÉ JEŠTĚ CHYTŘEJŠÍ

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

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

**Indikace:** BREYANZI je geneticky modifikovaná autologní T buněčná imunoterapie zacílená na CD19, která je určena k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoterapie 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.

## 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 10<sup>6</sup> buněk/ml 1,1–70 x 10<sup>6</sup> 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 chimického 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 10<sup>6</sup> životaschopných CAR+ T lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD8+ a jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD4+. Podrobné údaje viz SmPC. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem po dvou nebo více liniích systémové terapie. **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 10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T lymfocytů (cílový poměr buněčných složek 1:1) v rozmezí 44–120 x 10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů. **Příprava před léčbou:** Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m<sup>2</sup>/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m<sup>2</sup>/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. Pacienti je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 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 štítech přípravku a propouštěcím certifikátu infuze přípravku. Po infuzi přípravku se může objevit CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Je nutné pacienta vyšetřit a léčit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Podrobné informace viz SmPC. Po léčbě přípravkem Breyanzi se objevila neurologická toxicita, včetně ICANS, která může být fatální nebo život ohrožující, a to souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. Podrobné informace viz SmPC. Přípravek se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí nebo zánětlivým onemocněním. Může dojít k reaktivaci viru u imunosuprimovaných pacientů. S léčbou přípravkem Breyanzi může souviset vznik cytopenie, hypogamaglobulinémie, rozvoj sekundárních malignit včetně T-buněčného původu, syndrom nádorového rozpadu, alergické reakce. Existuje riziko přenosu infekčních agens. Pacienti léčení přípravkem Breyanzi nesmí darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky k transplantaci. Podrobné informace viz SmPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Breyanzi a do zotavení imunity po léčbě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek se u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Breyanzi na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly neutropenie, anemie, CRS, trombocytopenie, únava. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, bakteriální infekční onemocnění, infekce nespécifikovaným patogenem, trombocytopenie, febrilní neutropenie, pyrexie, afázie, bolest hlavy, stav zmatenosti, plicní embolie, anemie, krvácení do horního gastrointestinálního traktu a třes. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo vyššího stupně byly neutropenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie, leukopenie, febrilní neutropenie a bakteriální infekce. Podrobné údaje viz SmPC. **Podmínky uchovávání:** 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 uchovávání 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. **Naposlední revize textu:** 05/2025.

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](http://www.bms.com/cz).

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

2009-CZ-2500019

 Bristol Myers Squibb®

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

# Aktualita z Olomouckých hematologických dnů

## Liso-cel jako nová CAR-T terapie v léčbě lymfomů v ČR

**Lisokabtagen maraleucel (liso-cel) je přípravek cílený proti antigenu CD19 a je založen na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk. Od jiných přípravků buněčné terapie využívajících T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T) se liší především vyrovnaným poměrem buněk CD4+/CD8+, kostimulační doménou 4-1BB a některými dalšími charakteristikami, což dohromady přispívá k modulaci imunitní odpovědi a příznivému profilu toxicity.**

MUDr. Juraj Ďuraš z Kliniky hematologie LF OU a FN Ostrava v úvodu symposia pořádaného během letošních Olomouckých hematologických dnů, s podporou společnosti BMS a pod předsednictvím doc. MUDr. Davida Belady, Ph.D., ze IV. interní hematologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové, zdůraznil, že příprava liso-celu začíná separací buněk CD4 a CD8, které jsou následně zpracovávány a distribuovány odděleně a přípravek je aplikován ve dvou injekcích. Výsledkem je podání konzistentních dávek CD8+ a CD4+ CAR-T-buněk s nízkou variabilitou jejich poměru.

Ve druhé linii léčby je liso-cel indikován u 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 nemoci v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoterapie první linie nebo kteří byli k této léčbě refrakterní.

Po dvou a více liniích systémové terapie je liso-cel indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (R/R) DLBCL, PMBCL a FL3B a nově také s R/R folikulárním lymfomem (FL).

### STUDIE S LISO-CELEM VE 3. A VYŠŠÍ LINII LÉČBY R/R LBCL

Výsledky liso-celu jako terapie třetí a vyšší linie u pacientů s R/R velkobuněčnými B-lymfomy (LBCL), tedy DLBCL a dalšími

typy non-hodgkinských lymfomů, hodnotila jednoramenná studie TRANSCEND NHL 001 (Abramson et al., Lancet 2020). MUDr. Ďuraš zrekapituloval, že do ní byli zařazeni pacienti ve výkonnostním stavu ECOG PS 0–2, přičemž byla povolena předchozí transplantace krvetvorných buněk. Po lymfodepleční chemoterapii dostali infuze liso-celu, v iniciační fázi ve třech dávkových kohortách, finálně byla vybrána dávka  $100 \times 10^6$  CAR-T buněk. Mezi primární cíle studie patřil výskyt nežádoucích účinků, pravděpodobnost výskytu toxicit limitujících dávku a celková míra léčebných odpovědí (*overall response rate* – ORR). Sekundární cíle zahrnovaly míru dosažení kompletní remise (*complete remission* – CR), dobu trvání odpovědi (*duration of response* – DOR), přežití bez progresu (*progression-free survival* – PFS) a celkové přežití (*overall survival* – OS). Sledování v rámci studie probíhalo po dobu 24 měsíců, dlouhodobé sledování zahrnuje až 15 let po ukončení léčby.

Finální data ze studie TRANSCEND NHL 001 jsou k dispozici od 270 pacientů. Medián jejich věku byl 63 let, polovina měla DLBCL blíže neurčený. Medián počtu předchozích linií byl 3, ze zařazených pacientů jich bylo 67 % refrakterních k chemoterapii a 44 % v předchozích liniích léčby nikdy nedosáhlo kompletní remise. Bridging terapie byla podána 59 % pacientů.

Podle nezávislého hodnocení dosáhlo po 2 letech trvání studie 73 % pacientů ORR, přičemž míra CR činila 53 %. Medián trvání léčebné odpovědi mezi re-

spondéry byl 23,1 měsíce, míra dosažení 2leté DOR činila 49,5 %. Pokud byla nejlepší léčebnou odpovědí CR, medián jejího trvání byl 26,1 měsíce, míra jejího 2letého trvání dosáhla 58,5 %.

Účinnost byla konzistentní ve všech podskupinách s výjimkou nižší účinnosti u pacientů s vyšším objemem nádorové masy (*sum of the product of perpendicular diameters* – SPD) – míra dosažení CR činila 32,9 vs. 61 % pro SPD  $\geq 50$  cm<sup>2</sup> vs.  $< 50$  cm<sup>2</sup>. S tím byla logicky spojená i nižší účinnost u pacientů s potřebou bridging terapie (CR 45,3 % oproti těm bez ní (CR 64,2 %). Naopak výrazně lepší výsledky zaznamenali pacienti s relabujícím onemocněním oproti těm, jejichž choroba byla refrakterní (CR 71,7 vs. 48,3 %).

Pokud jde o bezpečnost, MUDr. Ďuraš uvedl, že jakýkoli nežádoucí účinek v souvislosti s léčbou zaznamenalo ve studii TRANSCEND NHL 001 v prvních 90 dnech po podání liso-celu 74 % pacientů, závažných nežádoucích účinků stupně  $\geq 3$  bylo 35 %. Typicky se jednalo o hematologickou toxicitu v podobě neutropenie a anémie, dále o únavu a infekce. Po více než 90 dnech od podání liso-celu byly nežádoucí účinky přítomny již jen u 17 % pacientů, u 8 % byly stupně  $\geq 3$ , a jednalo se převážně o hematologickou toxicitu. Protrahovaná cytopenie přetrvávala u 37 % pacientů, což odpovídá datům ze studií s obdobnými přípravky.

Z imunitně podmíněných nežádoucích účinků spojených s léčbou liso-celcem byl u 42 % pacientů zaznamenán

syndrom uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome* – CRS), přičemž jeho závažné formy stupně  $\geq 3$  se vyskytly pouze u 2 % pacientů. Neurologická toxicita hodnocená podle kritérií CTCAE verze 4.03 byla přítomna u 30 % pacientů, v 10 % se jednalo o neurotoxicitu závažnou.

V programu loňského kongresu Americké hematologické společnosti byla již prezentována i 5letá data ze studie TRANSCEND NHL 001 (Abramson et al. ASH 2024, Poster 3125). Medián celkového přežití činil 27,5 měsíce, odhadovaná míra 5letého OS dosáhla 38 %. Z pacientů, kteří dosáhli CR, jich po 5 letech přežívá  $> 50$  %.

Medián přežití souvisejícího s nemocí (*disease-specific survival* – DSS) což je ukazatel definovaný jako přežití bez nemoci (*disease-free survival* – DFS) po očištění od jiných příčin úmrtí než těch, které souvisejí s onemocněním, činil po 5 letech 67,8 měsíce a odhadovaná míra 5letého DSS byla 52 %.

## STUDIE S LISO-CELEM VE 2. LINII LÉČBY R/R LBCL

MUDr. Ďuraš v další části svého sdělení zrekapituloval výsledky z randomizované klinické studie fáze 3 TRANSFORM prezentované v programu loňského výročního zasedání Americké společnosti klinické onkologie ASCO (Kamdar et al., ASCO 2024, Abstrakt #7013). Studie se zaměřila na hodnocení účinnosti a bezpečnosti liso-celu vs. standardní terapie ve 2. linii léčby primárně refrakterních nebo časně relabujících (do 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie) agresivních non-hodgkinských lymfomů. Zařazení byli pacienti ve věkovém rozmezí 18–79 let, kteří splňovali výkonostní stav PS ECOG 0–1 a nevykazovali známky aktivního postižení centrální nervové soustavy. Také v této studii byla přípustná transplantace hematopoetických kmenových buněk. Účastníci byli randomizováni do dvou ramen v poměru 1 : 1 k podávání liso-celu, nebo ke standardní chemoterapii. Jak zdůraznil MUDr. Ďuraš, obě ramena (s liso-celem

i standardní chemoterapií) byla dobře vyvážená: medián věku byl 60 let, resp. 58 let, a 73 %, resp. 76 % pacientů bylo refrakterních k předchozí léčbě 1. linie.

Dosažená ORR byla významně vyšší u liso-celu než u chemoterapie (87 vs. 49 %) a CR dosáhlo ve stejném pořadí 74 vs. 43 % pacientů. Medián DOR nebyl u liso-celu dosažen, u standardní léčby činil 9,1 měsíce.

Ani medián PFS nebyl s liso-celem dosažen vs. 6,2 měsíce se standardní léčbou. Míra dnes již 36měsíční PFS činí 50,9 vs. 26,5 %; relativní riziko progresu nebo smrti liso-cel snížil o 58 %. V mediánu OS tak markantní rozdíl ve prospěch liso-celu není (mediánu dosud nebylo dosaženo v žádném rameni, 36měsíční OS 62,8 vs. 51,8 %). Jak ale zdůraznil MUDr. Ďuraš, je nutné zaznamenat, že výsledky OS nepochybně ovlivnila skutečnost, že ve studii TRANSFORM byl povolen cross-over, v rámci něž 62 % pacientů z ramene standardní léčby přešlo při zhoršení stavu do ramene s liso-celem.

Na předloňské mezinárodní konferenci o maligních lymfomech ICML v Luganu byla prezentována zajímavá analýza ze studie TRANSFORM (Nastoupil et al., ICML 2023, Abstrakt #138), v níž byly ORR a CR hodnoceny v kontextu s odpovědí na předchozí léčbu. Dosahovaná míra ORR i CR byla s liso-celem vždy vyšší, rozdíly mezi léčebnými rameny byly výraznější u pacientů s primárně refrakterním onemocněním, ale profitovali i ti s relabujícím onemocněním.

MUDr. Ďuraš uvedl, že to lze demonstrovat i na mediánech PFS. U pacientů s refrakterním onemocněním se s liso-celem oproti standardní chemoterapii jednalo o 19,2 vs. 4,9 měsíce, snížení relativního rizika o 56 %, 18měsíční PFS 50,9 vs. 25,1 %. U pacientů s relabujícím onemocněním nebyl medián PFS dosažen vs. 9 měsíců, snížení relativního rizika o 74 %, 18měsíční PFS 78,2 vs. 40,2 %.

Bezpečnost liso-celu byla ve studii TRANSFORM podobná jako ve studii TRANSCEND NHL 001. Jakýkoli z nežádoucích účinků zaznamenala většina

pacientů, dominovala hematologická toxicita následovaná nauzeou. Infekcí bylo více v rameni se standardní léčbou (15 % ve skupině liso-cel oproti 21 % u standardní léčby). Z imunitně podmíněných nežádoucích účinků byl CRS zaznamenán u 49 % pacientů, přičemž těžké formy stupně 3 se vyskytly pouze u 1 % a stupeň 4 nebyl zaznamenán vůbec. Neurotoxicita byla rovněž velmi nízká, celkově se vyskytla u 11 % pacientů, přičemž stupně 3 pouze u 4 %. Ani v tomto případě žádný pacient nedosáhl stupně 4. Ke zvládnutí nežádoucích účinků bylo u 23 % pacientů nutné použití tocilizumabu nebo jeho kombinace s kortikosteroidy.

Na závěr své části MUDr. Ďuraš shrnul, že léčba LBCL liso-celem ve třetí a vyšší linii je podle výsledků studie TRANSCEND NHL 001 spojena s dlouhodobým přežitím u významné části pacientů (medián OS 27,5 měsíce). U pacientů s CR dosahuje 5leté přežití až 58 %

Léčba LBCL liso-celem ve druhé linii ve studii TRANSFORM vedla ve srovnání se standardní záchranou terapií k signifikantně vyšší míře dosažení CR, k delšímu trvání léčebné odpovědi i k delšímu přežití bez progresu a projevil se i trend k lepšímu celkovému přežití (mediány DOR, PFS a OS při 3letém sledování nedosaženy, 3leté PFS 50,9 %, 3leté OS 62,8 %).

Léčba liso-celem je navíc spojena s předvídatelným bezpečnostním profilem a nízkým výskytem specifické imunitně podmíněné toxicity vyššího stupně.

## PERSONALIZOVANÁ TERAPIE FL: KDE JE MÍSTO LISO-CELU V TERAPEUTICKÉM ALGORITMU?

Prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D., z Hemato-onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc v úvodu svého sdělení připomněl, že u pacientů s R/R FL stále existují nenaplněné medicínské potřeby – především u těch, kteří nesou znaky vysokého rizika. Agresivnější průběh choroby s charakteristikami časně progresu do



24 měsíců (POD24) po 1. linii léčby, dvojitě refrakterní choroby či s podezřením na histologickou transformaci je spojen se špatnými výsledky léčby. Trvání odpovědi a přežití se přitom snižují s každým dalším relapsem.

*„S tím, jak nemocní s FL dostávají další a další linie terapie, je jejich osud stále ne- příznivější – zejména u těch, kteří jsou předlčeni konvenčními cytostatickými režimy a časně selhávají i navzdory vysoce dávkované terapii. Pokud byl pacient léčen cytostatiky, máme ve třetí linii tendenci volit necytostatické režimy, které mají s- možřejmě různou míru efektivity a před- stavují pro pacienta různou míru zátěže. Pokud se ale takoví pacienti dostanou až k CAR-T terapii, její efektivita je v případě folikulárního lymfomu ohromující,“* konstatoval prof. Procházka.

Dokumentoval to na výsledcích liso- celu v jednoramenné studii TRANSCEND FL, která měla podobný design jako již zmíněná TRANSCEND NHL 001. Zařazení byli pacienti s folikulárním lymfomem bez transformace, kteří byli léčeni nejméně dvěma předchozími liniemi. Primárním cílem byla nezávisle hodnocená míra ORR, dalšími cíli byly mj. OS, bezpečnost či kvalita života.

Prof. Procházka se zaměřil konkrétně na pacienty léčené ve studii TRANSCEND FL liso-celem v linii 3+. *„To plus je důležité, protože řada účastníků dostávala liso- cel ve vyšších liniích než třetí. Pokud tedy v reálné klinické praxi budeme léčit pa- cienty s FL liso-celem již ve třetí linii, naše výsledky určitě nebudou inferiorní oproti studii TRANSCEND FL – naopak, je tu ur- čitá šance, že by mohly být i lepší,“* zdůraznil prof. Procházka.

Do uvedené analýzy bylo zařazeno 114 pacientů, z nichž 101 splňovalo krite- ria pro hodnocení účinnosti. Jednalo se v podstatě o standardní populaci poměrně těžce předlčených nemocných s R/R FL, s nimiž se lze setkat v praxi – 64 % jich mělo double refrak- terní onemocnění, 54 % mělo při před- chozí chemoterapii časnou progresi POD24.

Studie dosáhla svého primárního cíle – míra ORR činila 97 % a byla konzis- tentně vysoká napříč všemi podskupi- nami pacientů. Pozoruhodné bylo, že téměř všichni respondéři (kromě 3) do- sáhli CR (94 %).

*„Onen obrovský rozdíl účinnosti liso- -celu u FL oproti DLBCL je nesmírně zají- mavý. Jestliže zde bylo řečeno, že míra CR u DLBCL činila s liso-celem ve třetí a vyšší linii plus minus 50 %, v případě FL šlo o 94 %. To je pro mě ve srovnání se stu- diemi s jinými léky téměř zázračný výsle- dek,“* konstatoval prof. Procházka.

Ze studie TRANSCEND FL jsou k dispo- zici již i 2letá data, která byla prezento- vána loni na kongresu Americké hema- tologické společnosti ASH (Nastoupil et al., ASH 2024, Abstract 4387). Podle nich dosahuje při léčbě R/R FL liso-ce- lem 2letá míra DOR 74,6 %, PFS 72,5 % a OS 88,2 % – dokonce s náznakem mož- nosti dosažení platů. K potvrzení samo- zřejmě bude potřeba ještě dlouhodo- bější sledování.

*„Pro mne osobně je z celé analýzy asi nejdůležitější zjištění, že 35 % pacientů má ještě po dvou letech od infuze deteko- vatelné CAR-T lymfocyty. Je skutečně fas- cinující, zvláště u takové indolentní ne- mocí, jakou je FL, že imunitní dozor CAR-T lymfocytů perzistuje a že kontrola ne- mocí je dlouhodobá. To je podle mě na- prosto zásadní,“* připojil svůj komentář prof. Procházka.

Nežádoucí účinky léčby R/R FL liso-ce- lem ve studii TRANSCEND FL byly oče- kávatelné. Podobně jako u DLBCL domi- novala hematologická toxicita. Febrilní neutropenie se projevila jen u 8 pa- cientů, závažné nežádoucí účinky vyš- šího stupně než 3 byly kromě hematolo- gické toxicity v podstatě raritní.

Neutropenií stupně 3 a více bylo po 29 dnech od podání liso-celu kolem 15 % (což je poměrně nízké číslo) a zá- važných cytopenií celkově bylo 22 %. K návratu na cytopenii stupně ≤ 2 došlo u naprosté většiny pacientů do 3 měsíců po infuzi.

Relativně nízká toxicita tak do jistě míry stírá hranice pro indikaci liso-celu

v kompetici třeba s bispecifickými proti- látkami, protože, jak připomněl prof. Pro- cházka, až dosud bylo zažitým pravidlem podávat terapii CAR-T spíše pacien- tům v lepším fyzickém stavu a s většími rezervami.

Pokud jde o imunitně podmíněné ne- žádoucí účinky, 85 % pacientů nemělo žádné neurologické účinky a 42 % pa- cientů nemělo ve studii vůbec CRS, a přesto dosáhli odpovědi. To je také za- jímavý poznatek oproti léčbě DLBCL, kde je popisována korelace účinku s tíží CRS a kde je naopak alespoň nějaká epi- zoda CRS dobrá pro dosažení klinické odpovědi. To v případě FL evidentně neplatí.

Pozornost byla ve studii TRANSCEND FL věnována také výskytu infekcí a hy- pogamaglobulinemie, které mají po- tenciál prodlužovat pacientův pobyt v nemocnici a zvyšovat náklady na podpůrnou péči. Pacienti s R/R FL lé- čení liso-celem měli nízkou míru infekcí stupně ≥ 3 (10 %), hypogamaglobuli- nemie byla v den 29 kolem 50 % a sub- stituce imunoglobulinů byla potřeba u 21 %.

Terapie CAR-T liso-celem tedy podle závěrů prof. Procházky poskytuje pa- cientům s FL ve 3. a vyšší linii léčby jasný klinický benefit a vysokou míru trva- lých odpovědí s dlouhodobým přeži- tím. Unikátní je, že CAR-T buňky jsou detekovatelné u 35 % nemocných s FL i po 2 letech. Liso-cel má dobře známý bezpečnostní profil s nízkou mírou CRS stupně ≥ 3, neurologických nežadou- cích účinků a infekcí a pacienti s FL z této léčby výrazně profitují.

## CO VŠECHNO MŮŽE STÁT ZA VYVÁŽENOU ÚČINNOSTÍ A BEZPEČNOSTÍ LISO-CELU?

MUDr. František Folber, Ph.D., z In- terní hematologické a onkologické kli- niky LF MU a FN Brno v posledním sdě- lení symposia dokumentoval, že velmi dobrou účinnost a bezpečnost liso-celu prokázanou ve studiích prakticky ko- pírují i data z reálné klinické praxe pre-

zentovaná loni a předloni na výročních kongresech Americké hematologické společnosti.

„I pacienti, kteří jsou starší 70 let, z této náročnější, léčby dobře profitují. Pokud bychom si chtěli něco zapamatovat, pak to, že liso-celem vyléčíme ve druhé linii přibližně polovinu a ve třetí linii asi třetinu pacientů,“ uvedl MUDr. Folber.

Poté názorně vysvětlil, co vše se na příznivém podílu účinnosti a bezpečnosti liso-celu může podílet.

Lisokabtagen maraleucel se skládá z purifikovaných CD8+ a CD4+ T-lymfocytů v definovaném poměru, které byly samostatně transdukovány *ex vivo* a které exprimují anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR). Ten je tvořen vazebnou doménou jednořetězcového variabilního fragmentu (scFv) myši CD19-specifické monoklonální protilátky (mAb; FMC63), transmembránovou doménou CD28, dále kostimulační koncovou doménou 4-1BB s CD3 zeta ( $\zeta$ ) signalizační doménou a nefunkčním zkráceným receptorem epidermálního růstového faktoru (EGFRt). Na účinnost i toxicitu má přitom vliv celá struktura CAR.

### PROČ NA POMĚRU CD4/CD8 ZÁLEŽÍ?

Jak MUDr. Folber zjednodušeně vysvětlil, zatímco CD8+ T-lymfocyty hubí maligní buňky přímo, působení CD4+ T-lymfocytů je nepřímé – probíhá prostřednictvím produkce řady cytokinů, které aktivují další imunitní buňky, a ty poté teprve lymfom zabíjejí.

„Pokud je ve výsledném CAR-T produktu příliš mnoho CD8+ buněk, tedy příliš mnoho ‚vojáků‘, pacientovi hrozí například neurotoxicita, protože tyto buňky proniknou do mozku a působí tam problémy. Pokud je ale naopak v produktu příliš mnoho ‚šéfů‘, tedy CD4+ T-lymfocytů, může se stát, že nakonec nebudou

mít komu šéfovat a léčebná odpověď bude horší. Takže je to jako v životě – někdo musí pracovat a někdo to musí řídit a obojí musí být v rovnováze. Liso-cel to řeší tak, že není vyráběn jako směsný produkt, ale jako dva samostatné produkty s přesně definovaným množstvím CD4 a CD8 buněk, které se podávají odděleně,“ vysvětlil MUDr. Folber.

### JAKÝ VLIV MÁ KOSTIMULAČNÍ DOMÉNA?

Liso-cel využívá jako kostimulační intracelulární doménu receptor 4-1BB, zatímco některé jiné schválené CAR-T terapie využívají kostimulaci přes CD28. „Zdálo by se, že kostimulace prostřednictvím CD28 a 4-1BB fungují stejně, ale ono je to trochu jinak. Pokud je na cílových buňkách nižší exprese CD19, což platí třeba pro DLBCL, CAR-T kostimulované přes 4-1BB přestávají působit, zatímco přes CD28 to funguje, protože takové CAR-T jsou závislé na daleko menším množství cílového antigenu. Na druhé straně tím, že se CD28 dobře aktivuje, u CD4+ T-lymfocytů to vyvolává daleko vyšší produkci cytokinů s vyšším rizikem CRS,“ popsal MUDr. Folber.

Kostimulace skrze 4-1BB indukuje pomalejší, ale déle trvající aktivaci T-lymfocytů – a jak již bylo řečeno, CAR-T buňky liso-celu u mnoha pacientů perzistují i po 2 letech, což přispívá k udržení celkové léčebné odpovědi i kompletních remisí. Pomalejší kinetika aktivace T-buněk u CAR-T s kostimulační doménou 4-1BB se odráží i v pozdějším nástupu a nižší intenzitě časných nežádoucích účinků a je spojována s nižší neurotoxicitou.

Na řečnickou otázku, zda tedy vyhrává spíše 4-1BB, nebo CD28, si MUDr. Folber sám odpověděl že u liso-celu mohou vyhrát oba – díky modifikaci, kdy 4-1BB slouží pro kostimulaci a CD28 se uplatňuje v transmembránové doméně.

### K ČEMU JE DOBRÁ TRANSMEMBRÁNOVÁ DOMÉNA?

Jak vysvětlil MUDr. Folber, mohlo by se zdát, že transmembránová doména CAR nic nestimuluje, nic neaktivuje a vlastně nic zásadního „nedělá“. Ale není tomu tak. Receptor CAR se aktivuje dimerizací a CD28 se v transmembránové části CAR také dimerizuje, čímž přispívá k daleko lepší aktivaci receptoru.

CAR s transmembránovou doménou CD28 navíc může tvořit heterodimery s přirozeným CD28 receptorem T-lymfocytu. Důsledkem je přitažení molekul CD28 do imunologické synapse při kontaktu CAR-T buňky s nádorovou buňkou, což zesiluje signalizaci.

### A CO SPACER A JEHO ROLE VE STRUKTUŘE CAR?

Spacer (tzv. hinge region) je u liso-celu na rozdíl od jiných CAR-T produktů odvozen z imunoglobulinu IgG4. Jedná se o část extracelulární domény CAR, která spojuje variabilní vazebné domény (scFv) s transmembránovou doménou a zajišťuje potřebný odstup a flexibilitu pro navázání antigenu.

„Přestože spacer budí zdání nevýznamnosti, ve skutečnosti na jeho délce závisí, jak se receptor konformuje a aktivuje,“ vysvětlil MUDr. Folber. IgG4-hinge u liso-cel zajišťuje dostatečnou flexibilitu a délku, aby se scFv zaměřený proti CD19 mohl optimálně navázat na cílový antigen na povrchu nádorové buňky a umožnil vytvoření pevné imunologické synapse.

Závěrem tedy mohl MUDr. Folber konstatovat, že liso-cel má dobrou účinnost a nízkou toxicitu. Na vyvážení jeho účinnosti a toxicity má vliv stabilní poměr buněk CD4+/CD8+ a na výsledném efektu léčby se podílí celá struktura CAR.

Redakce kongresového zpravodajství  
Care Comm s.r.o.

# Aktualita z Olomouckých hematologických dnů

## Role avapritinibu v léčbě pokročilé systémové mastocytózy

**Systémová mastocytóza (SM) je vzácné, ale komplexní onemocnění, které se projevuje širokým spektrem klinických příznaků. U části pacientů může i při mírnějším průběhu výrazně zhoršit kvalitu života, a to zejména kvůli obtěžujícím mediátorovým symptomům. Sympozium firmy Swixx BioPharma se zaměřilo na roli avapritinibu, selektivního inhibitoru mutace KIT D816V, v léčbě SM a diskutována byla nejen jeho schopnost zlepšit kvalitu života pacientů, ale i jeho budoucí místo v terapeutickém algoritmu léčby.**

V Evropském centru pro výzkum mastocytózy (ECNM), jehož česká část je vedena v Brně, je sledováno 72 pacientů, přičemž většinu tvoří jedinci s indolentní formou systémové mastocytózy (ISM). Jak uvedl prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., z Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno, registr je aktivní od roku 2020 a kromě klinických údajů zahrnuje uchování biologického materiálu pro další analýzy.

Součástí vstupního vyšetření je molekulárně genetická analýza kostní dřeně a během sledování jsou pravidelně prováděny také analýzy z periferní krve. Pro diagnózu SM je klíčová detekce mutace KIT D816V, která je přítomná přibližně u 95 % pacientů. Od roku 2021 je rutinně využívána digitální polymerázová řetězová reakce (ddPCR), která umožňuje vysoce senzitivní detekci a kvantifikaci alelové zátěže této mutace.

SM patří mezi onemocnění blízka myeloproliferativním neoplaziím. Často se vyskytují i další somatické mutace mimo gen *KIT*, jako *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1* nebo *RUNX1*, které mohou mít prognostický význam a ovlivňovat klinický průběh onemocnění.

Klinické projevy SM jsou velmi variabilní a závisí na podtypu onemocnění. U pacientů s ISM dominují mediátorové symptomy, které jsou způsobeny degranulací mastocytů a uvolňováním biologicky aktivních látek. Typické jsou kožní projevy, zejména Darierův příznak (zarudnutí, otok a dermatografismus), epi-

zody flushingu a dále hypotenze, palpitace, bolesti břicha, průjem a nauzea.

Pokud jde o pokročilé formy SM, kromě mediátorových příznaků se objevuje orgánová infiltrace, která se projevuje hepatomegalií, splenomegalií, lymfadenopatií a hematologickými abnormalitami, jako jsou cytopenie. „*Symptomatologie může být široká a zahrnuje mimo jiné kardiovaskulární projevy, neurologické obtíže, postižení skeletu, alergické a pseudoalergické reakce včetně anafylaxe a dále i konstituční příznaky, jako jsou únava, nevysvětlitelný úbytek hmotnosti nebo subfebrilie,*“ uvedl prof. Doubek.

Diagnostika agresivní SM (ASM) je komplexní a vychází z kombinace klinických a laboratorních parametrů, které odrážejí rozsah infiltrace mastocytů a funkční postižení orgánů. Stanovení diagnózy je podmíněno přítomností alespoň jednoho B-příznaku a jednoho C-příznaku. B-příznaky zahrnují například infiltraci kostní dřeně mastocytů (více než 30 %), dále hmatnou hepatomegalií, splenomegalií nebo lymfadenopatií bez známek dysfunkce daných orgánů. C-příznaky svědčí o přímém postižení orgánových struktur s funkčním dopadem a zahrnují cytopenie, hepatomegalií s jaterní dysfunkcí, splenomegalií s hypersplenismem, osteolytické léze a život ohrožující dysfunkce orgánů.

„*Prognóza pacientů s SM se liší v závislosti na klinickém podtypu. U pacientů s ISM je přežití srovnatelné s běžnou popu-*

*lací a onemocnění má obvykle chronický, pomalu progredující průběh. Naproti tomu u agresivních forem SM je přežití výrazně kratší, často v řádu několika málo let,*“ uvedl prof. Doubek.

Cílem léčby u pokročilých forem SM je dosažení kompletní remise, což znamená vymizení mastocytárních infiltrátů ve všech postižených orgánech, pokles sérové hladiny tryptázy pod 20 ng/ml a ústup organomegalie. Dosažení remise je hodnoceno na základě klinických parametrů a molekulárních analýz. Byla navržena také kritéria patologické odpovědi, mezi kterými prof. Doubek vyzdvihl molekulární remisi, při níž frakce mutantní alely KIT D816V klesne pod mez detekce.

Prof. Doubek také upozornil, že pro spolehlivé molekulárně genetické hodnocení má zásadní význam místo odběru biologického materiálu. Zatímco periferní krev může v některých případech poskytnout orientační informaci o mutační zátěži, nejvyšší senzitivity a reprodukovatelnosti v detekci nízké alelové frakce mutace *KIT* D816V je dosahováno při vyšetření kostní dřeně, kde bývá infiltrace mastocytů nejvýraznější.

### STUDIE EXPLORER A PATHFINDER

Selektivní inhibitor KIT avapritinib představuje nový a perspektivní terapeutický postup pro pokročilé formy SM. Jeho vysokou účinnost prokázala studie fáze 1 EXPLORER (DeAngelo et al., *Nature Me-*

dicine 2021), ve které 83,1 % pacientů dosáhlo  $\geq 50\%$  redukce počtu mastocytů v kostní dřeni. Biochemická odpověď byla také výrazná – 88,1 % pacientů mělo pokles sérové hladiny tryptázy o  $\geq 50\%$ . U 68,7 % pacientů došlo k  $\geq 50\%$  snížení klonální zátěže KIT D816V a 60 % pacientů vykázalo zmenšení objemu sleziny o  $\geq 35\%$ .

Navazující studie fáze 2 PATHFINDER potvrdila účinnost avapritinibu u pacientů s pokročilou SM (Gotlib et al., Nature Medicine 2021). I v této fázi byla histopatologická odpověď robustní – u 88 % pacientů došlo k  $\geq 50\%$  redukci počtu mastocytů v kostní dřeni, u 60 % byla infiltrace zcela eliminována. Sérová hladina tryptázy poklesla o  $\geq 50\%$  u 93 % pacientů a u 43 % pacientů klesla pod 20 ng/ml. Objem sleziny se zmenšil o  $\geq 35\%$  u 66 % pacientů. Celková léčebná odpověď dosáhla 75 % a medián doby do dosažení odpovědi činil 2 měsíce.

Dvouleté sledování pacientů ukazuje stabilní účinnost a pokračující prohlubování remise i při dlouhodobém podávání. Medián doby do dosažení úplné remise byl necelých 6 měsíců. Jak zdůraznil prof. Doubek, včasné nasazení avapritinibu může zásadním způsobem ovlivnit klinický výsledek.

Porovnání s nejlepší dostupnou terapií (BAT) jednoznačně prokázalo superioritu avapritinibu, a to i ve srovnání s midostaurinem, což potvrzuje jeho výhodu jako preferované léčebné možnosti u pacientů s pokročilými formami SM.

Také zaznamenaný bezpečnostní profil v rámci klinických studií potvrzuje u pacientů s pokročilou SM dobrou toleranci avapritinibu. Mezi nejčastější hematologické nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  patřila neutropenie (24 %), trombocytopenie (16 %) a anémie (16 %). Neutropenie 4. stupně byla méně častá, ale klinicky významná a vyskytla se u 8 % pacientů. Z nehematologických nežádoucích účinků vyššího stupně byly nejčastěji hlášeny periferní a periorbitální edémy (shodně 3 %), průjem (2 %) a méně často nevolnost či zvracení. Ku-

mulace nežádoucích účinků vedla ke snížení dávky u 68 % pacientů, přičemž střední doba do úpravy dávkování činila 7,4 týdne.

## ZKUŠENOSTI S LÉČBOU AVAPRITINIBEM V ČR

Prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., z Hematologické kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady svůj kazuistický blok zahájil stručným přehledem možností léčby ASM, která, jak uvedl, dosud nemá jednoznačně standardizovaný terapeutický protokol. V minulosti se u pacientů s nižší náloží mastocytů používal interferon alfa v kombinaci s prednisonem, avšak účinnost této kombinace byla velmi omezená – molekulární remise (MR) dosáhla pouze 3 % pacientů. V současnosti je v první linii častěji preferován kladribin, který vykazuje parciální odpověď (PR) u 50–90 % pacientů. U pacientů negativních na mutaci KIT D816V byly hlášeny velmi dobré odpovědi na léčbu imatinibem (až 80 %). V případě fúzního genu FIP1L1/PDGFRA byla odpověď dokonce 100 %. Byl rovněž zkoušen dasatinib, nicméně v domácí praxi se neosvědčil.

V posledních letech se do první linie léčby prosazuje midostaurin, který vykazuje až 90% míru celkové odpovědi, ale kompletní remise jsou stále nízké. Nově dostupný avapritinib, schválený ve druhé linii, dosahuje celkové odpovědi 63 %, přičemž kompletní remise s částečným hematologickým zotavením bylo dosaženo u 25 % pacientů.

U mladších pacientů s ASM je často indikována alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

## KAZUISTIKA 1

Prof. Kozák jako první případ prezentoval muže (ročník narození 1965) s pokročilou formou SM, u něhož byla v březnu 2017 diagnostikována mutace KIT D816V a difúzní infiltrace mastocytů ve střevní sliznici. Klinicky dominovala malabsorpce s úbytkem hmotnosti (C-příznak) a výrazné bolesti břicha, bez přítomnosti organomegalie; hladina tryptázy byla pouze mírně zvýšená.

Pacient podstoupil několik linií léčby. První linie s interferonem alfa a prednisonem byla dobře tolerována, avšak bez dlouhodobého efektu. Midostaurin nasazený ve druhé linii musel být pro gastrointestinální intoleranci rychle vysazen. Následovalo podání kladribinu ve dvou cyklech, po nichž bylo dosaženo parciální remise.

V listopadu 2023 u pacienta došlo k relapsu s těžkými střevními symptomy, a proto byla v prosinci 2023 zahájena léčba avapritinibem jako pátá linie. Kvůli nežádoucím účinkům (periferním otokům) byla dávka snížena na polovinu, což vedlo k jejich úplnému ústupu a odezněly i úporné gastrointestinální obtíže. Sérová hladina tryptázy se normalizovala a pacient aktuálně pokračuje v terapii s plánovaným ukončením doprovodného podávání nízké dávky prednisonu.

## KAZUISTIKA 2

Druhá kazuistika z FN Královské Vinohrady se týkala ženy (ročník 1948), která byla vyšetřena pro progredující klinickou symptomatologií s hepatosplenomegalií, anasarkou, ascitem vyžadujícím opakované punkce, úbytkem hmotnosti a generalizovanou lymfadenopatií. Histologické vyšetření tříselné uzliny potvrdilo infiltraci systémovými mastocyty, což bylo potvrzeno i zobrazovacími metodami. Detekována byla také nepříznivá mutace TP53. Léčba byla zahájena v červnu 2022 midostaurinem a prednisonem, avšak účinek byl pouze přechodný. Progrese onemocnění vedla v dubnu 2023 k ukončení midostaurinu. Po neúspěšném podání jednoho cyklu kladribinu pro přetrvávající trombocytopenii nebylo možné nasadit avapritinib.

Následně byly vyzkoušeny imatinib a hydroxyurea, rovněž bez terapeutické odpovědi. Za této situace byla znovu obnovena léčba kladribinem. I přes přetrvávající cytopenie a nutnost hemosubstituce došlo u pacientky k regresi anasarky a celkovému zlepšení stavu. V dubnu 2024 byl krevní obraz téměř normalizován (s výjimkou trombocytopenie), avšak průtoková cytometrie

prokázala leukemizaci a patologickou populaci mastocytů, přičemž tryptáza přesahovala 200 ng/ml. Klinicky však byla dosaženo parciální remise až stabilizace onemocnění.

V září 2024 došlo u pacientky k další progresi, a proto byla v říjnu 2024 zahájena léčba avapritinibem. Ta byla zpočátku dobře tolerována, ale následoval relaps pancytopenie a zhoršení celkového stavu. Péče byla koncem října převedena do paliativního režimu a pacientka zemřela v listopadu 2024. Podle prof. Kozáka lze zpětně spekulovat, že dřívější nasazení avapritinibu mohlo vést k delší stabilizaci nebo zmírnění progresu. Přítomnost mutace TP53 však pravděpodobně zásadně negativně ovlivnila průběh onemocnění.

### KAZUISTIKA 3

Třetí kazuistika se týkala pacientky (ročník 1971), u níž byla v září 2020 diagnostikována ISM s přítomností mutace KIT D816V. Infiltrace kostní dřeně byla minimální, cytologicky odhadována přibližně na 1 %. V červenci 2023 došlo k progresi do obrazu ASM. PET/CT zobrazilo mapovitou skleroticko-lytickou přestavbu skeletu pánevního kruhu, klinicky se rozvinuly výrazné konstituční příznaky a silné skeletální bolesti. V průběhu onemocnění se u pacientky objevily i epizody anafylaxe.

V první linii bylo podáno šest cyklů kladribinu, avšak následná kontrolní vyšetření prokázala progresi onemocnění jak na PET/CT (zhoršení skeletálních změn), tak i laboratorně (zvýšená infiltrace kostní dřeně) a výrazné konstituční symptomy přetrvávaly. V září 2024 byla zahájena léčba avapritinibem v dávce 200 mg denně. Kvůli nežádoucím účinkům (opět pro otoky) byla dávka redukována na polovinu. I tak konstituční příznaky zcela ustoupily, sérová hladina tryptázy se normalizovala a kontrolní PET/CT (leden 2025) ukázalo stacionární skeletální nález bez progresu.

Pacientka nadále pokračuje v léčbě avapritinibem. Prof. Kozák dodal, že její aktuální klinický stav je velmi dobrý a bez známek progresu.

### KAZUISTIKA 4

Poslední kazuistika se týkala muže (ročník 1961), u něhož byla v roce 2012 diagnostikována *urticaria pigmentosa* a v anamnéze byla zaznamenána anafylaktická reakce po bodnutí vosou. Sérová tryptáza byla tehdy zvýšená, avšak aspirát kostní dřeně neprokázal známky SM. V následujících letech došlo k progresi kožních projevů, k intenzivnímu pruritu a k přidružení imperativních průjmů. Terapie omalizumabem nevedla u pacienta k úlevě. V září 2024 byl referován do FN Královské Vinohrady pro podezření na SM. Nově provedená punkce kostní dřeně jednoznačně prokázala infiltraci mastocytů, molekulární vyšetření potvrdilo přítomnost mutace KIT D816V a sérová hladina tryptázy činila 34 µg/l. PET/CT neodhalilo orgánové postižení, nález tak odpovídal ISM.

Následná léčba interferonem alfa a prednisonem (září 2024–únor 2025) nevedla u pacienta k žádnému zlepšení. Vzhledem k perzistujícím závažným symptomům byla od dubna 2025 zahájena léčba avapritinibem v nízké dávce 25 mg denně. Již po několika týdnech došlo k výraznému klinickému zlepšení.

„V dosavadní klinické praxi s avapritinibem jsme u našeho souboru pacientů zaznamenali celkově příznivý bezpečnostní profil,“ uvedl závěrem prof. Kozák. „Nejčastějšími nežádoucími účinky byly periferní otoky, které však dobře reagovaly na úpravu dávkování. Závažné ani neobvyklé nežádoucí účinky jsme v našem souboru nepozorovali.“ Prof. Kozák také zdůraznil, že ačkoliv jsou klinické zkušenosti s avapritinibem v reálné praxi zatím omezené, přípravek se ukazuje být účinný napříč různými formami SM.

### CO PŘINÁŠÍ AVAPRITINIB V LÉČBĚ INDOLENTNÍ SYSTÉMOVÉ MASTOCYTÓZY

„SM je onemocnění, které zůstává v klinické praxi významně poddiagnostikováno. Důvodem může být její proměnlivý klinický obraz, který je často nespecifický a snadno zaměnitelný s běžnějšími chorobami,“ uvedla MUDr. Ale-

xandra Jungová, Ph.D., z Hematologicko-onkologického oddělení FN Plzeň. U části pacientů navíc ke stanovení diagnózy vůbec nedojde, což vede k prodávám v léčbě a zbytečnému zhoršení kvality života.

ISM tvoří přibližně 80 % všech případů mastocytózy. Ačkoliv je tento podtyp klinicky méně agresivní a obvykle se prezentuje méně než dvěma B-příznaky a bez C-příznaků, může také výrazně ovlivnit kvalitu života. Mediátorové symptomy jako pruritus, flushing, bolesti břicha, průjmy nebo anafylaxe mohou být pro pacienty velmi obtěžující.

Základním laboratorním vyšetřením při podezření na SM je stanovení sérové hladiny tryptázy. MUDr. Jungová však upozornila, že koncentrace tryptázy nemusí být zvýšená u všech pacientů. Hladiny mohou být překvapivě i nižší než 11,5 ng/ml nebo pouze přechodně elevované během anafylaxe. Proto nelze sérovou tryptázu považovat za spolehlivý screeningový test a je nutné ji hodnotit v kontextu klinického obrazu a dalších doprovodných vyšetření.

I když ISM obvykle nevede k orgánovému poškození a má většinou pomalý průběh, může u některých pacientů přejít do pokročilých forem. Prognostická stratifikace je proto zásadní pro výběr léčby a predikci rizika progresu.

MUDr. Jungová představila jednoduchý prognostický nástroj založený na třech biologických markerech, které mohou signalizovat kratší dobu přežití bez progresu (*progression free survival – PFS*). Každý z těchto faktorů je hodnocen jedním bodem:

- Sérová koncentrace beta-2-mikroglobulinu > 2,5 mg/l, což naznačuje zvýšenou buněčnou aktivitu.
- Alelická frekvence mutace KIT D816V v kostní dřeni > 1 %, kde vyšší zátěž koreluje s vyšším rizikem progresu.
- Přítomnost dalších mutací spojených s myeloidními malignitami (např. *ASXL1*, *RUNX1*, *SRSF2*, *TET2*) v kostní dřeni s alelickou frekvencí > 30 %, což ukazuje na nepříznivou prognózu.

Kombinace všech tří rizikových faktorů je podle MUDr. Jungové spojena s vysoce nepříznivou prognózou, přičemž medián PFS v této skupině dosahuje maximálně dvou let.

Léčba ISM je zaměřena na symptomatické zmírnění příznaků, jako jsou pruritus a anafylaxe, a na prevenci závažných reakcí. Zásadním prvním krokem v péči je důkladná edukace pacientů ohledně spouštěčů degranulace mastocytů a zavedení režimových opatření, jako je eliminace některých potravin, vyhýbání se extrémním teplotám, mechanickému podráždění a specifickým lékům (např. morfin, kodein, antibiotika nebo NSAID). Pacienti by měli mít pro případ akutní anafylaxe k dispozici autoinjektor s adrenalinem.

Dlouhodobá symptomatická léčba zahrnuje antihistaminika (H1 a H2 blokátory, např. ketotifen, famotidin) a stabilizátory žírných buněk (např. natrium kromoglykát). U některých pacientů, zejména s flushingem, může být použita kyselina acetylsalicylová (ASA), ale její nasazení je třeba pečlivě zvážit. MUDr. Jungová vysvětlila, že u některých pacientů může ASA působit jako trigger a vyvolat mastocytární degranulaci.

V první linii léčby ISM se využívá cyto-redukční léčba. Kladribin jako neselektivní cytoreduktivní látka se podává subkutánně v dávkách 10 mg denně po dobu 1 až 5 dní, obvykle v 3–9 cyklech. Infekční komplikace jsou při jeho užívání méně časté, odpověď nastupuje pomalu a celková odpovědnostní míra činí přibližně 40 %. Další léčebnou možností představuje interferon alfa, který se dnes kvůli omezené dostupnosti používá jen zřídka.

Pouze u pacientů bez mutace KIT D816V je variantou imatinib. Dasatinib má oproti němu širší spektrum inhibice. Díky tomu může mít (zejména v kombinaci s kladribinem) lepší účinek.

Ve druhé linii léčby ISM přichází na scénu cílená terapie zaměřená na inhibici mutovaného receptoru tyrosinkinázy KIT, který hraje v patogenezi SM klíčovou roli.

Prvním schváleným kinázovým inhibitorem pro léčbu pokročilých forem SM je midostaurin, který se podává perorálně v dávce 100 mg denně. Jak zmínila MUDr. Jungová, tento lék má omezenou účinnost, zejména u pacientů s vysokou alelickou frekvencí KIT mutace nebo při přítomnosti dalších rizikových mutací. Nežádoucí účinky midostaurinu zahrnují hematologickou toxicitu a gastrointestinální problémy.

Avapritinib jako vysoce selektivní inhibitor KIT D816V je pro ISM v doporučené dávce 25 mg denně. Klinická data ukazují na rychlý nástup účinku – medián času do první odpovědi je přibližně dva měsíce. K dosažení kompletní remise obvykle dochází během 5–6 měsíců terapie.

## STUDIE PIONEER

MUDr. Jungová citovala z výsledků studie PIONEER, první klinické studie fáze 2, která hodnotila účinnost avapritinibu u pacientů s ISM (Gotlib et al., NEJM Evidence 2023). V první části studie byla ověřována optimální dávka, v navazující druhé části byli pacienti randomizováni k užívání buď avapritinibu, nebo placeba po dobu 24 týdnů. Po uplynutí této doby došlo ke sloučení skupin a všichni pacienti pokračovali v léčbě avapritinibem.

Primárním cílem studie bylo skóre ISM-SAF, které kvantifikuje tíži symptomů na základě pacientova sebehodnocení. Studie ukázala statisticky významné zlepšení symptomů již po 24 týdnech léčby, které nadále pokračovalo i po 48 týdnech. Významně více pacientů léčených avapritinibem dosáhlo více než 30%, a dokonce i více než 50% snížení TSS v porovnání s placebo-

vou skupinou ve 24. týdnu. Léčba avapritinibem vedla také ke snížení hladin sérové tryptázy a redukcii mastocytárních agregátů v kostní dřeni. Pozorováno bylo rovněž zlepšení kožních projevů onemocnění.

I v této studii byl avapritinib obecně dobře tolerován a jeho bezpečnostní profil byl srovnatelný s placebem. Nejčastější nežádoucí účinky se vyskytly u více než 5 % pacientů a ve skupině léčené účinnou látkou přibližně dvakrát častěji než u placeba. Mezi nejčastější patřily periferní edémy (12 %), návaly horka, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy a nespavost. Většina edémů byla mírného stupně, nevyskytly se žádné závažnější formy (grade  $\geq 3$ ) a žádný případ nevedl k přerušení léčby. Celkově byly nežádoucí účinky bez výskytu závažných nebo fatálních příhod, přičemž léčbu přerušilo méně než 1 % pacientů. Po 24 týdnech terapie navíc u pacientů s kožními projevy došlo k ústupu subjektivních příznaků a ke snížení počtu mastocytů v kůži.

MUDr. Jungová také zdůraznila, že ISM výrazně ovlivňuje život pacientů – v průzkumu jich 43 % uvedlo významný dopad ISM na jejich schopnost pracovat, přičemž 24 % nemocných muselo zkrátit pracovní dobu a 17 % muselo přejít do invalidního důchodu. Proto je důležité, že avapritinib pozitivně ovlivňuje i kvalitu života pacientů.

*„Nejen proto si myslím, že je nutné tuto nemoc správně diagnostikovat a léčit. Právě při léčbě avapritinibem můžeme pacientům významně pomoci a zmírnit všechny nepříjemné symptomy onemocnění,“* uzavřela sympozium MUDr. Jungová.

*MUDr. Michaela Bachratá,  
redakce kongresového zpravodajství  
Care Comm s.r.o.*

# Jediná hrazená cílená terapie pro léčbu pokročilé systémové mastocytózy

## ÚHRADA OD 1. 1. 2025

Avapritinib je hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilou systémovou mastocytózou s mutací KIT D816V (tj. s agresivní systémovou mastocytózou, systémovou mastocytózou s přidruženým hematologickým novotvarem nebo s mastocytárním leukémií) po nejméně jedné systémové léčbě, která nelze považovat za úspěšnou pro alogenní transplantaci kmenových buněk. Léčba avapritinibem je hrazena do progresse onemocnění nebo vzniku nepříjatelné toxicity.



**V ~95 % případů je pokročilá systémová mastocytóza v přímé souvislosti s přítomností mutace KIT D816V<sup>2-5</sup>**



**Prokázána účinnost v všech podtypů pokročilé SM (ASM, SM-AHN, MCL)<sup>1,6</sup>**



**Léčba přípravkem AYVAKYT vedla ke snížení všech objektivních ukazatelů zážehu žírnými buňkami<sup>1,6</sup>**



**Přípravek AYVAKYT je vcelku dobře snášen se specifickými pokyny pro léčbu a sledování pacienta. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly periorbitální edém, trombocytopenie, periferní edém a anémie<sup>1,6</sup>**



**Doporučené dávkování přípravku AYVAKYT při zahájení léčby je jedna tableta 200 mg jednou denně<sup>1</sup>**

**Reference:** 1. AYVAKYT Summary of Product Characteristics; April, 2024. 2. Verstovsek S, Eur J Haematol. 2013;90(2):189–98. 3. Schwab J, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):3121–3127. 4. da Silva EZM, et al. J Histochim Cytochem. 2014;62(11):698–738. 5. Valent P, et al. Blood. 2017;129(11):1420–1427. 6. Sperr WR, et al. Lancet Haematol. 2019;6(12):e638–e649.

## Zkrácená informace o léčivém přípravku AYVAKYT (avapritinib)

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 nežádoucí účinky viz bod 4.8 SmPC.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** AYVAKYT 25 mg potahovaná tableta obsahuje 25 mg avapritinibu. AYVAKYT 100 mg potahovaná tableta obsahuje 100 mg avapritinibu. AYVAKYT 200 mg potahovaná tableta obsahuje 200 mg avapritinibu. AYVAKYT 300 mg potahovaná tableta obsahuje 300 mg avapritinibu. **Seznam pomocných látek:** Jádro tablety: Mikrokrystalická celulóza, kopovidon, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety: Mastek, makrogol 3350, polyvinylalkohol, oxid titaničitý [E 171], Potiskový inkoust (pouze pro potahované tablety 100 mg, 200 mg a 300 mg). Esterifikovaný selak, britanilní moď FCF [E 133], oxid titaničitý [E 171], černý oxid železitý [E 172], propylenglykol. **Terapeutické indikace:** Neresekovatelny nebo metastazující gastrointestinální stromální tumor (GIST) Přípravek AYVAKYT je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím gastrointestinálním stromálním tumorem s přítomností mutace v genech receptorů pro destičkový růstový faktor alfa (PDGFRA) D842V. Pokročilá systémová mastocytóza (ASM) Přípravek AYVAKYT je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s agresivní systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou s přidruženým hematologickým novotvarem (SM-AHN) nebo mastocytárním leukémií (MCL) po nejméně jedné systémové léčbě.

**Indolení systémová mastocytóza (SM)** Přípravek AYVAKYT je indikován k léčbě dospělých pacientů s SM se středně těžkými až těžkými symptomy, které nejsou dostatečně kontrolovány symptomatickou léčbou. Léčba avapritinibem má pokračovat do progresse onemocnění nebo vzniku nepříjatelné toxicity. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou stavů, u kterých je avapritinib indikován. Dávkování při GIST 300 mg perorálně jednou denně nalačno. Vyběr pacientů vhodných k léčbě neresekovatelného nebo metastazujícího GIST s přítomností mutace PDGFRA D842V má vycházet z validovaného způsobu vyšetření. Dávkování při ASM doporučuje počáteční dávka avapritinibu je 200 mg perorálně jednou denně nalačno. Léčba avapritinibem se nedoporučuje u pacientů s počtem trombocytů < 50 x 10<sup>9</sup>/l. Dávkování při SM doporučená dávka avapritinibu 25 mg perorálně jednou denně nalačno. Úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků ke zvládnutí nežádoucích účinků lze zvážit přerušení léčby se snížením nebo bez snížení dávky v závislosti na závažnosti účinků a klinických projevech. Dávka se má upravit na základě bezpečnosti a snášenlivosti. Doporučené snížení a úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků a instrukce při vymezení dávky jsou uvedeny v SmPC. Zvláštní poplašce U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Chlida-Pugh) se doporučuje upravit počáteční dávku avapritinibu. Počáteční dávka avapritinibu se má u pacientů s GIST snížit z 300 mg na 200 mg perorálně jednou denně a u pacientů s ASM z 200 mg na 100 mg perorálně jednou denně a u pacientů s SM z 25 mg perorálně jednou denně na 25 mg perorálně každý druhý den. Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stádiem onemocnění ledvin nelze doporučit. Bezpečnost a účinnost přípravku AYVAKYT u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Způsob podání Přípravek AYVAKYT je určen k perorálnímu podání. Tablety se musí užívat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo nejméně 2 hodiny po jídle. Pacienti musí tablety polykat vcelku a zpit sklenicí vody. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** s avapritinibem se při zvýšený výskyt krváčivých nežádoucích příhod, včetně závažných a velmi závažných nežádoucích příhod, jako je gastrointestinální krvácení a intrakraniální krvácení u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST a ASM. U pacientů, kteří užívají avapritinib, se mohou vyskytnout kognitivní účinky, například poruchy paměti, kognitivní poruchy, zmatenost a encefalopatie. Pacienti, u kterých se vyskytlo tyto nežádoucí účinky, musí dbát zvláštní opatrnosti při řízení vozidla nebo obsluhování strojů. Případě retence tekutin včetně případů lokálního nebo generalizovaného edému byly hlášeny u pacientů při užívání avapritinibu. U pacientů léčených avapritinibem bylo v klinických studiích zaznamenáno prodloužení intervalu QT. Prodloužení QT intervalu může vyvolat zvýšené riziko ventrikulárních arytmií včetně torsade des pointes. Musí se zamezit expozici průměrnému slunečnímu záření nebo ji minimalizovat kvůli riziku fototoxicity související s podáváním avapritinibu. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** inhibitory a induktory CYP3A mohou ovlivnit plazmatické koncentrace avapritinibu a vést potenciálně k zesílení nežádoucích účinků avapritinibu, nebo ke snížení jeho účinnosti. Zároveň může mít avapritinib vliv na plazmatické koncentrace souběžně podávaných přípravků, které jsou substráty CYP3A. Avapritinib je inhibitor P gp, BCRP, MATE1, MATE2-K a BSEP. Proto avapritinib má potenciál měnit koncentrace souběžně podávaných substrátů těchto transportérů. **Fertilita, těhotenství a kojení:** ženy ve fertlím věku musí být informovány, že avapritinib může způsobit poškození plodu. U žen ve fertlím věku se musí před zahájením léčby přípravkem AYVAKYT vyloučit těhotenství. Ženy ve fertlím věku musí během léčby a ještě 6 týdnů po poslední dávce přípravku AYVAKYT používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerni v fertlím věku musí během léčby a 2 týdny po poslední dávce přípravku AYVAKYT používat účinnou antikoncepci. Kojení je nutné přerušit během léčby přípravkem AYVAKYT a ještě po dobu 2 týdnů po poslední dávce. **Nežádoucí účinky: kompletní výčet nežádoucích účinků je uveden v plněné verzi SmPC.** Neresekovatelny nebo metastatický GIST: velmi časté (≥ 1/100): anemie, snížený počet leukocytů, snížený počet neutrofilů, snížená chuť k jídlu, poruchy paměti, kognitivní porucha, závrat, porucha chuti, zvýšené slzení, bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea, suchost, gastrozofageální refluxní onemocnění, hyperbilirubemie, změny barvy vlasů, vyrážka, edém, únava, zvýšená hladina aminotransferaz; časté (≥ 1/100): < 1/100): konjunktivitida, trombocytopenie, snížený počet lymfocytů, hypofosfatemie, hypokalemie, hypomagnesemie, hypomatremie, dehydratace, hypoalbuminemie, hypokalciemie, zmatenost, úzkost, insomnie, intrakraniální krvácení, mentální poruchy, periferní neuropatie, somnolence, atázie, hyperkineze, bolest hlavy, porucha rovnováhy, porucha řeči, třes, krvácení oka, rozmazané vidění, hemorragie spojivky, fotofobie, vertigo, hypertenze, pleurální výpotek, dyspnoe, nazální kongescce, kašel, gastrointestinální krvácení, ascites, zácpa, dysfagie, stomatitida, flatulence, hypersekrece slin, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, fotosenzitivní reakce, fotosenzitivní reakce, hypopigmentace kůže, svědění, alopecie, myalgie, artralgie, bolest zad, svalové spazmy, akutní poskození ledvin, zvýšená hladina kreatininu v krvi, hematurie, ascenie, pyrexie, malátnost, pocit chladu, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, zvýšená hladina kreatinofosfokinázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi; méně časté (≥ 1/1000, < 1/100): nádorové krvácení, encefalopatie, perikardiální výpotek, jaterní krvácení. Pokročilá systémová mastocytóza: velmi časté (≥ 1/100): trombocytopenie, anemie, neutropenie, změněná chuť, kognitivní porucha, průjem, nauzea, změna barvy vlasů, edém, únava; časté (≥ 1/100, < 1/100): leukopenie, zmatenost, bolest hlavy, poruchy paměti, závrat, periferní neuropatie, intrakraniální krvácení, zvýšená tvorba slz, epistaxe, pleurální výpotek, zvracení, gastrozofageální refluxní choroba, ascites, suchost, zácpa, bolest břicha, gastrointestinální krvácení, hyperbilirubemie, vyrážka, alopecie, artralgie, bolest, zvýšená tělesná hmotnost, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina aminotransferáz, prodloužený QT interval na EKG, kontuze; méně časté (≥ 1/1000, < 1/100): perikardiální výpotek, fotosenzitivní reakce, akutní poškození ledvin, indolení systémová mastocytóza; velmi časté (≥ 1/100); periferní edém; časté (≥ 1/100, < 1/100): insomnie, zčervenání, fotosenzitivní reakce, edém obličej, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., Gustav Mahlerplein 2, 1082 MA Amsterdam Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/20/1473/001–005. **Datum první registrace:** 24. září 2020. **Datum revize:** 17. dubna 2024 v2. **URČENO PRO ODBORNOU VERIFICACI:** Vydej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informace o přípravku obdržíte na adrese: Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: [medinfo@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo@swixxbiopharma.com) **Další informace:** Podrobné informace o varováních a opatřeních pro použití, interakcích, těhotenství a kojení a také o nežádoucích účincích naleznete v úplném Souhrnu údajů o přípravku.

# VolviSta.cz

Když se svět točí kolem rodiny,  
potřebujete vůz, který to zvládne.



**NOVÉ VOLVO XC90**  
již od 1 269 000 Kč bez DPH\*

\* zvýhodněná cena platí pro členy Sdružení praktických lékařů ČR.  
Více informací na tel.: +420 734 110 468



# Care Comm s.r.o.

## KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační  
činnost: odborné  
knihy a časopisy  
pro lékaře  
a specialisty



webové  
portály se  
zdravotnickou  
tematikou



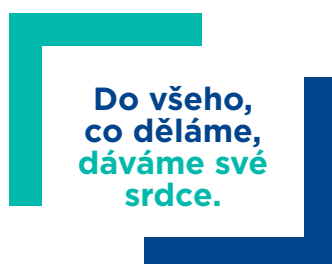
kompletní servis  
při natáčení  
videorozhovorů  
a on-line  
kongresového  
zpravodajství



originální  
kongresové  
zpravodajství



pořádání  
tiskových  
konferencí  
nebo kulatých  
stolů



**Care Comm**  
we care...

V případě zájmu  
se na nás neváhejte obrátit:  
[www.carecomm.cz](http://www.carecomm.cz)  
[info@carecomm.cz](mailto:info@carecomm.cz)

# Transfuze a hematologie *dnes*

## VEDOUcí REDAKTOR

**prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.**

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc  
edgar.faber@fnol.cz

## 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. Ľuboš 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

**prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.**

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

**doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.**

Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno  
Ústav biologie LF UP v Olomouci

**MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.**

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

### ZA ČESKOU SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

**doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.**

IV. interní hematologická klinika  
FN Hradec Králové

**MUDr. Jaromír Gumulec**

Klinika hematoonkologie FN Ostrava

## REDAKČNÍ RADA

### ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

**plk. gšt. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.**

Oddělení hematologie a krevní transfuze,  
ÚVN – VFN Praha

**MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA**

Transfuzní oddělení, FN Olomouc

**doc. MUDr. Zdenka Gašová, Ph.D.**

Ústav hematologie a krevní transfuze,  
Praha

**MUDr. Hana Lejdarová**

Transfuzní a tkáňové oddělení,  
FN Brno

**MUDr. Martin Písačka**

Ústav hematologie a krevní transfuze,  
Praha

**MUDr. Vít Řeháček**

Transfuzní oddělení, FN Hradec Králové

**MUDr. Petr Turek, CSc.**

Transfuzní oddělení, Thomayerova  
nemocnice, Praha

### ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

**prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.**

Klinika hematologie a transfúziologie,  
Univerzitná nemocnica Bratislava

**doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.**

Oddělení dětské hematologie, FN Brno

**prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

**prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA**

Interní hematologická klinika  
FN Královské Vinohrady, Praha

**prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.**

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

**prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.**

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

**prof. MUDr. Jan Starý, CSc.**

Klinika dětské hematologie a onkologie  
FN Motol, Praha

**prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.**

I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze

**prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.**

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

### ZA SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

**doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.**

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky,  
VFN v Praze

**prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.**

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2025

## Transfuze a hematologie dnes

**Vydavatel:** Česká lékařská společnost

Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Sokolská 31,  
120 26 Praha 2

**Nakladatel:** Care Comm s.r.o.,  
Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

**Vedoucí redaktor:**

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

**Odpovědný redaktor:**

Mgr. Lucie Simonidesová

**Grafická úprava:** Karel Zlevor

**Jazyková korektura:**

Mgr. Eliška Škorpíková

Vychází 4x ročně.

Předplatné na rok pro ČR je 550 Kč + poštovné  
a pro SK je 26 € + poštovné

Objednávka předplatného ČR i SK na adrese:  
předplatne@carecomm.cz

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

### Informace o podmínkách inzerce poskytujeme a objednávky přijímáme:

Jan Laitl, e-mail: [jan.laitl@carecomm.cz](mailto: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 15. 6. 2025

# PŘEKONEJTE VAŠE OČEKÁVÁNÍ



R/R=relapsed/refractory.

## Indikace

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

## ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název léčivého přípravku:** Abecma 260 – 500 x 10<sup>6</sup> buněk infuzní disperze. **Složení:** Jeden infuzní vak specifický pro konkrétního pacienta obsahuje idecabtagen vicleuce, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti BCMA chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-positivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom nebo více infuzních vacích s buněčnou disperzí obsahujících 260 až 500 x 10<sup>6</sup> životaschopných CAR-positivních T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí léčby zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti CD38 a při poslední léčbě u nich došlo k projevům progresse onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek musí být podáván v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení. Pro případ výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) musí být k dispozici tocilizumab a pohotovostní vybavení. Přípravek Abecma je určen pouze k autolognímu použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze disperze CAR+ životaschopných T-lymfocytů. Cílová dávka je 420 x 10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů v rozmezí od 260 do 500 x 10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů. **Příprava před léčbou:** Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m<sup>2</sup>/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m<sup>2</sup>/den je nutné podávat po dobu 3 dnů. **Premedikace:** Paracetamol (500 až 1 000 mg perorálně) a difenhydramin (12,5 mg i.v. nebo 25 až 50 mg perorálně) nebo jiné H1-antihistaminika přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Abecma. **Sledování po infuzi:** Pacienty je nutné sledovat po dobu prvních 10 dní po infuzi ve zdravotnickém zařízení. Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti (do 2 hodin cesty) zdravotnického zařízení. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta musí být uchovávány po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku. Před podáním infuze musí totožnost pacienta odpovídat informacím na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze přípravku. Pacienti s aktivní poruchou centrálního nervového systému nebo nedostatečnou funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce vyžadují zvláštní pozornost. Nedoporučuje se podávat přípravek pacientům během 4 měsíců po alogenní transplantaci kmenových buněk (SCT). Byly hlášeny případy, kdy CRS souvisel s nálezem hemofagocytující lymfohistiocytózy/syndromu aktivace makrofágů (haemophagocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS) a projevy syndromů se mohou překrývat. Po podání přípravku Abecma byla zaznamenána infekce cytomegalovirem (CMV) vedoucí k pneumonii a úmrtí. U pacientů léčených přípravkem Abecma se může objevit aplazie plazmatických buněk a hypogamaglobulinémie. Existuje riziko přenosu infekčních agens. Pacienty je nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignitu včetně T-buněčného původu, které se mohou u pacientů léčených přípravkem Abecma rozvinout. Pacienti léčení přípravkem Abecma nesmí darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky k transplantaci. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Abecma a do zatavení imunity po léčbě přípravkem Abecma. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Abecma se u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Abecma na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, anémie, trombocytopenie, infekce – nespecifikovaný patogen, hypofosfatemie, průjem, leukopenie, hypokalemie, únava, nauzea, lymfopenie, pyrexie, virové infekce, bolest hlavy, hypokalcemie, hypomagnesemie a artralgie. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně byly neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, hypofosfatemie, infekce – nespecifikovaný patogen, febrilní neutropenie, virové infekce, pneumonie, hypertenze, hypokalcemie a bakteriální infekce. Nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně byly častěji pozorovány během úvodních 8 týdnů po infuzi. **Podmínky uchování:** přípravek musí být chován v plynné fázi kapalného dusíku (≤ 130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě. Po rozmrazení je nutné objem přípravku určeného k infuzi uchovávat při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) a přípravek se nesmí znovu zmrazovat. Vak musí být podán během 1 hodiny od začátku rozmrazování. **Velikost balení:** 10–30 ml (50ml vak), 30–70 ml (250ml vak) nebo 55–100 ml (500ml vak) buněčné disperze. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1539/001. **Poslední revize textu:** 09/2024.

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

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

20012-CZ-2500008



U pacientů s nově diagnostikovanou AML a mutací IDH1 R132, kteří nejsou způsobilí pro standardní indukční chemoterapii, léčba TIBSOVO® + azacitidin dosáhla:<sup>1,2</sup>

**29**  
měsíců medián  
celkového přežití\*

**47**  
% kompletní  
remise†

**88**  
% pacientů v kompletní  
remisi po 12 měsících†



# PRECIZNOST A ÚČINNOST HNED OD ZAČÁTKU

**Přípravek TIBSOVO® v kombinaci s azacitidem (AZA) je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii.<sup>1</sup>**

\* (95% CI 13,2 až nedosaženo) vs. 7,9 měsíce (95% CI 4,1–11,3) při léčbě placebo (PBO) + AZA (HR 0,42; 95% CI 0,27–0,65).<sup>1,2</sup> † (95% CI 35–59) vs. 15% (95% CI 8–25) při léčbě PBO + AZA (p < 0,001).<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>88% vs. 36% při léčbě PBO + AZA. Odhadovaná pravděpodobnost u pacientů s kompletní remisí je, že pacient zůstane v kompletní remisí po 12 měsících.<sup>2</sup>

**Reference:** 1. TIBSOVO® SPC. Poslední revize textu 12/2023. 2. Montesinos P et al. N Engl J Med. 2022;386:1519-1531. 3. Döhner H et al. HemaSphere. 2023;7(3S).  
CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlou identifikaci nových bezpečnostních informací. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky.

**SERVIER**  
moved by you

## Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**SOLOŽENÍ\***: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE\***: V kombinaci s azacitidem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčení alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\***: Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušeností s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. **Doporučená dávka u AML**: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidem v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.-7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčení minimálně 6 cyklů. **Doporučená dávka u cholangiokarcinomu**: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciálním syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE\***: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrožený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhle smrt nebo polymorfní komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\***: **Diferenční syndrom u pacientů s AML**: Bez léčby může být diferenční syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenčního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přerušit léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. **Prodloužení intervalu QTc**: Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmů musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčení s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosemidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenčního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálními rozměry nebo mají podváhu.

*Těžká porucha funkce ledvin*: Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. *Porucha funkce jater*: U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B a C) používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). **Pomocné látky**: laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku“). **INTERAKCE\***: Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. **Nedoporučuje se**: Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itrazakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. **Opatření**: hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA\*, TĚHOTENSTVÍ\***: Nedoporučuje se. **KOJENÍ\***: Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE\***: Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\***: Málý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únavá a závrať. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\***: **U AML**: Velmi časté: Diferenční syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závrať, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. Částé: Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. **U cholangiokarcinomu**: Velmi časté: Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únavá, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. Částé: Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\***: Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát (α-KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezu i hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\***: Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ\***: 60 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu**: 22. 12. 2023. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze získat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz  
\* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku