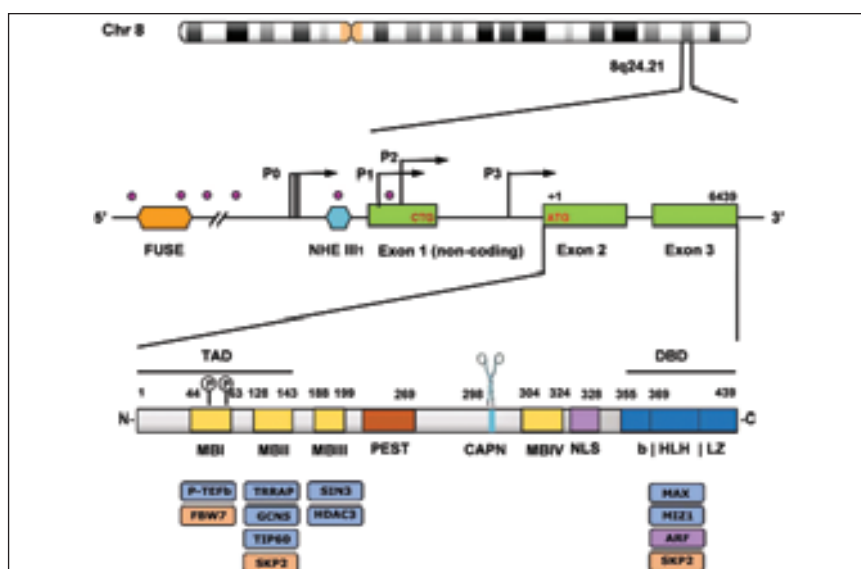


Transfuze a hematologie *časopis*

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



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

Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie

M. Špaček et al.

Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí

E. Drbohlavová et al.

Doporučení pro diagnostiku a léčbu trombotických mikroangiopatií asociovaných s těhotenstvím a peripartálním obdobím – multidisciplinární konsenzus

R. Ryšavá et al.

Je dlouhodobé podávání interferonů u polycythemia vera spojeno s riziky?

J. Suchopár et M. Doubek





TERAPIE CLL. JEDNODUŠE.

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

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

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku pro všechny schválené indikace dříve, než jej předepíšete.

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

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

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku VENCLYXTO.

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

Obsah

Souhrnné/edukační práce | Review/Educational Papers

Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci Klasifikace dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“ 158

Renal damage by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains

Classification according to the „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“

Adam Z., Kment M., Rohál T., Řehořová J., Krejčí M., Král Z., Pour L.

Gen *MYC* a jeho abnormality se zaměřením na agresivní B-buněčné lymfomy 168

MYC gene and its abnormalities with a focus on aggressive B-cell lymphomas

Vatolíková M., Urbánková H.

Moderní strategie léčby chronické lymfatické leukémie – význam fixních režimů a jejich opětovného využití 176

Modern strategies for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia – the importance of fixed-duration regimens and their reuse

Šimkovič M., ěcsiová D., Vodárek P.

Spontaneous remission of acute myeloid leukaemia 180

Spontánní remise akutní myeloidní leukémie

Baláz M., Faber E., Sztokowski T., Čerňan M., Papajík T.,

Je dlouhodobé podávání interferonů u polycythemia vera spojeno s riziky? 186

Is long-term administration of interferons in polycythaemia vera associated with risks?

Suchopár J., Doubek M.

Doporučené postupy | Guidelines

Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí 199

Antithrombotic prophylaxis for women in pregnancy, childbirth and the postpartum period

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

Kacerovský M., Macek M., Calda P.

Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie 205

Recommendations for chronic lymphocytic leukaemia diagnosis and therapy

Špaček M., Šimkovič M., Pospíšilová Š., Lysák D., Papajík T., Urbanová R., Brejcha M., Móciková H., Smolej L., Doubek M.

Doporučení pro diagnostiku a léčbu trombotických mikroangiopatií asociovaných s těhotenstvím a peripartálním obdobím – multidisciplinární konsenzus 219

Recommendations for the diagnosis and treatment of pregnancy- and peripartum-associated thrombotic microangiopathies – a multidisciplinary consensus

Ryšavá R., Koucký M., Šimetka O., Žák P., Bláha J., Frausová D., Indra T., Vojtěch J., Gumulec J.

Fotografie na obálce: Vatolíková et al. Struktura genu *MYC* a proteinu *Myc*.

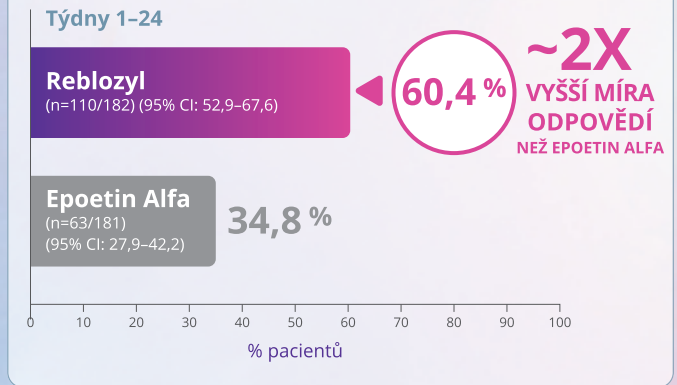
Pro pacienty s anemií
v důsledku LR-MDS
s transfuzní závislostí

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

Reblozyl prokázal vyšší míru a delší trvání odpovědi
než epoetin alfa

Reblozyl prokázal ~2x vyšší účinnost než epoetin alfa

Primární cíl: RBC-TI po dobu ≥ 12 týdnů
se současným průměrným zvýšením Hb $\geq 1,5$ g/dl¹



Získejte lepší výsledky hned od začátku, zvolte Reblozyl místo ESA

Účinnost a bezpečnost Reblozylu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, otevřené, aktivně kontrolované studii fáze 3 (COMMANDS), která srovnávala Reblozyl vs. epoetin alfa u pacientů s anémií způsobenou MDS s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem IPSS-R nebo s myelodysplastickou/myeloproliferativní neoplazií s prstencovými sideroblasty a trombocytózou (MDS/MPN-RS-T), kteří byli ESA-naivní (s endogenní hladinou sEPO <500 U/L) a kteří vyžadovali transfuze červených krvinek. Pro zařazení do studie bylo nutné, aby pacienti měli potvrzeno 2 až 6 jednotek RBC/8 týdnů po dobu minimálně 8 týdnů bezprostředně předcházejících randomizaci. Pacienti s MDS s delecí 5q (del5q) byli ze studie vyloučeni.²

CI = interval spolehlivosti; ESA = látka stimulující erytropoézu; Hb = hemoglobin; IPSS-R = revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém; LR-MDS = myelodysplastické syndromy s nižším rizikem; Q3W = každé 3 týdny; QW = každý týden; RBC-TI = nezávislost na transfuzi červených krvinek; sEPO = sérový erytropoetin.

Reference: 1. Reblozyl - souhrn údajů o přípravku (SmPC) v platném znění. 2. Garcia-Manero G, Platzbecker U, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoietin-stimulating agent-naive patients with transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes: full analysis of the COMMANDS trial. Presented at: 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 9-12, 2023; San Diego, CA, USA. Presentation 193.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název léčivého přípravku: Reblozyl® 25 mg prášek pro injekční roztok, Reblozyl® 75 mg prášek pro injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg nebo 75 mg. **Indikace:** Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie se závislostí na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika. Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie související s beta-talasiemi se závislostí na transfuzích i bez závislosti na transfuzích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg 1x za 3 týdny. **MDS** - Pokud po nejméně 2 po sobě následujících počátečních dávkách není pacient nezávislý na transfuzích červených krvinek (RBC) nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb) ≥ 10 g/dl a zvýšení Hb je < 1 g/dl, dávka se má zvýšit na 1,33 mg/kg. Pokud po nejméně 2 po sobě následujících dávkách 1,33 mg/kg není pacient nezávislý na transfuzích RBC nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb) ≥ 10 g/dl a zvýšení Hb je < 1 g/dl, dávka se má zvýšit na 1,75 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat častěji než po 6 týdnech (2 podání) a nemá překročit maximální dávku 1,75 mg/kg každé 3 týdny. Dávka se nemá snižovat bezprostředně po odložení dávky. U pacientů s hladinou hemoglobinu (Hb) > 9 g/dl před podáním luspaterceptu, kteří dosud nedosáhli transfuzní nezávislosti, může být zapotřebí vyšší dávka. **Beta-talasemie se závislostí na transfuzích** - U pacientů bez odpovědi definované jako snížení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě o ≥ 1 g/dl po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci tranfuzí nejméně 3 týdny po poslední dávce) se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky. Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. **Snížení a odložení dávky** - Při zvýšení hladiny Hb > 2 g/dl během 3 týdnů bez podání transfuze se má dávka snížit o jednu úroveň. Pokud hladina Hb bez transfuzí zůstává vyšší než 12 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, má se dávka odložit, dokud hladina Hb nepoklesne pod 11 g/dl. Pokud současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb (> 2 g/dl během 3 týdnů bez transfuze), po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň. Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (MDS/beta-talasemie se závislostí na transfuzích), zvýšení Hb (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích) nebo snížení transfuzní zátěže včetně nulového zvýšení Hb (MDS), pokud není nalezeno vysvětlení pro selhání odpovědi, nebo pokud se objeví nepřijatelná toxicita. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být sledováni kvůli případné úpravě dávky. Přípravek je pro subkutánní podání a doporučený maximální objem na jedno injekční místo je 1,2 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Stav vyžadující léčbu omezující růst (EMH) tkáně. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U pacientů s beta-talasiemi a MDS byly hlášeny trombembolické příhody; jejich výskyt nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. U pacientů s beta-talasiemi byl pozorován výskyt EMH tkáně a příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně. Před každým podáním je nutno sledovat krevní tlak, protože u pacientů s MDS i beta-talasiemi léčených luspaterceptem bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku. U pacientů s beta-talasiemi léčených luspaterceptem se vyskytly traumatické zlomeniny. Interakce s jinými léčivými přípravky: Studie interakcí nebyly provedeny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test. U těhotných žen nesmí být léčba zahájena. Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** MDS - nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, nauzea, astenie, závrať, periferní edém a bolest zad. Nejčastější účinky ≥ 3 . stupně zahrnovaly hypertenzní příhody, synkopu, dyspnoe, únavu a trombocytopenii. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, dyspnoe a bolest zad. **Beta-talasemie se závislostí na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, kostí a kloubů. Nejčastějším nežádoucí účinkem ≥ 3 . stupně byla hyperurikemie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly tromboembolické příhody. **Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest kostí, hlavy, kloubů a zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastějšími nežádoucími účinky ≥ 3 . stupně a nejzávažnějším nežádoucí 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 závislé na transfuzích v důsledku MDS nebo související s beta-talasiemi. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

Osobní zprávy | Personal News**Jubilant MUDr. Petr Turek, CSc.**

J. Masopust

231

Zemřel prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

Š. Němečková

234

Zemřela MUDr. Jana Vařáková

M. Bohoněk

236

Komerčně podpořené nerecenzované sdělení: Lékový profil |

Non-peer-reviewed contribution supported by commercial funding: Drug profile

Enrylaze jako součást chemoterapie ALL a BLL u pacientů s hypersenzitivitou na asparaginázu odvozenou z *E. coli*

V. Tvrdý

239

Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci

Klasifikace dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“

Renal damage by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains

Classification according to the „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“

Adam Z.¹, Kment M.², Rohál T.³, Řehořová J.⁴, Krejčí M.¹, Král Z.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Institut klinické a experimentální medicíny, Pracoviště klinické a transplantční patologie, Praha

³ Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM), Klinika nefrologie, Praha

⁴ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN: Monoklonální gamapatie renálního významu (*monoclonal gammopathy of renal significance* – MGRS) byla definována v roce 2012 jako poškození ledvin etiopatogeneticky související s volnými lehkými řetězci imunoglobulinů (*free light chain* – FLC) anebo monoklonálním imunoglobulinem (M-Ig). Prevalenci MGRS popisují jenom dvě studie. Analýza z Mayo Clinic prokázala v populaci starší 50 let monoklonální gamapatie nejasného významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS) z lehkých řetězců u 0,8 % osob a z nich 23 % mělo poškození ledvin. Jiná analýza uvádí, že 10 % osob s monoklonální gamapatií, kteří zdánlivě odpovídají kritériím MGUS, trpí některou z forem poškození organismu, což odpovídá 0,32 % osob v populaci starší 50 let a 0,53 % osob starších 70 let. Poškození ledvin volnými lehkými řetězci a/nebo monoklonálním imunoglobulinem bude tedy častější, než je diagnostikováno. Nomenklatura a definice jednotlivých forem poškození ledvin v rámci MGRS byla vytvořena mezinárodní skupinou „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“. Klasifikace zveřejněná v roce 2019 má dvě hlavní kategorie. Do první kategorie se řadí poškození ledvin způsobené M-Ig s depozity M-Ig, či jeho částí, v ledvinách. Tato kategorie se dále dělí na dvě základní podkategorie, organizovaná a neorganizovaná (amorfní) depozita M-Ig. Do druhé kategorie patří poškození ledvin způsobené M-Ig bez depozit M-Ig, či jeho částí, v ledvinách. Cílem léčby všech forem MGRS je eradikace buněčného klonu, který produkuje nefrotoxické FLC, případně nefrotoxický M-Ig. Pro dosažení tohoto cíle je nutné použít nejúčinnější léky, mezi něž patří anti-CD38 monoklonální protilátky. Cílem textu je stručně informovat o morfoloické klasifikaci MGRS a současně léčbě.

KLÍČOVÁ SLOVA: monoklonální gamapatie renálního významu

ÚVOD

Poškození ledvin nízkou koncentrací klonálních volných lehkých řetězců (*free light chain* – FLC) anebo nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), produkovaným nemaligním buněčným klonem, nepatří mezi známé

klinické jednotky. Tyto formy jsou diagnostikovány velmi zřídka, a proto mezi lékaři panuje názor, že se vyskytují opravdu jen velmi vzácně.

Domníváme se, že tyto formy poškození ledvin probíhají velmi často bez rozpoznání jejich etiopatogenetické

příčiny. Pacienti pak končí na dialýze s diagnózou *end stage* poškození ledvin, aniž by byla příčina poškození ledvin odhalena. Četnější výskyt těchto poškození usuzujeme ze dvou studií, které mimo jiné stanovily prevalenci monoklonální gamapatie renálního významu

SUMMARY: Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) was defined in 2012 as etiopathogenetically related kidney damage associated with free light chain (FLC) or monoclonal immunoglobulin (M-Ig). The prevalence of MGRS is described in only two studies. An analysis from the Mayo Clinic found that in a population over the age of 50, light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) was present in 0.8% of individuals, and among them, 23% had kidney damage. Another analysis reported that 10% of individuals with monoclonal gammopathy who seemingly meet the criteria for MGUS suffer from some form of organ damage, which corresponds to 0.32% of individuals over 50 years old and 0.53% of those over 70. Kidney damage from free light chains and/or monoclonal immunoglobulin is therefore more common than diagnosed. The nomenclature and definition of individual forms of kidney injury within MGRS was developed by the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The classification, published in 2019, consists of two main categories. The first category includes kidney damage caused by M-Ig with deposits of M-Ig, or its components, in the kidneys. This category is further divided into two basic subcategories, organized and unorganized (amorphous) M-Ig deposits. The second category includes kidney damage caused by M-Ig without M-Ig deposits, or parts of it, in the kidneys. The goal of treatment for all forms of MGRS is the eradication of the cellular clone producing nephrotoxic FLC or nephrotoxic M-Ig. To achieve this goal, it is necessary to use the most effective drugs including anti-CD38 monoclonal antibodies. The aim of this text is to provide a brief overview of the morphological classification of MGRS and current treatment approaches.

KEY WORDS: monoclonal gammopathy of renal significance

(*monoclonal gammopathy of renal significance* – MGRS), a z dalších dvou studií, které u pacientů s monoklonální gamapatií provedly cílený screening některé z forem poškození monoklonálním imunoglobulinem.

STUDIE POPISUJÍCÍ PREVALENCI POŠKOZENÍ LEDVIN V SOUVISLOSTI S MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIÍ

Epidemiologická studie z Mayo Clinic zahrnovala 21 463 osob starších 50 let. Jejím cílem bylo získat informace o prevalenci monoklonální gamapatie nejistého významu, tvořené pouze lehkými řetězci (*light chain – monoclonal gammopathy of undetermined significance* – LC-MGUS). Prevalence LC-MGUS byla stanovena na 0,8 % obyvatel \geq 50 let. Prevalenci klasického MGUS + LC-MGUS stanovili na 4,2 % v populaci \geq 50 let. Překvapivým a zásadním zjištěním bylo, že 23 % pacientů s LC-MGUS mělo nějakou formu poškození ledvin, která souvisela s přítomnou plazmocelulární dyskrázií [1], neboli 0,18 % vyšetřovaných osob starších 50 let mělo LC-MGUS poškozující ledviny.

Druhá epidemiologická studie, věnující se tématu MGRS, uvádí, že 10 % osob s monoklonální gamapatií, kteří zdánlivě odpovídají kritériím MGUS (nenaplnuje kritéria maligní krevní nemoci),

trpí některou z forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem (nejčastěji poškození ledvin či poškození srdce AL-amyloidem). Citování autoři uvádějí, že MGRS či jiné formy poškození monoklonálním imunoglobulinem, jsou diagnostikovatelné u 0,32 % vyšetřených osob v populaci starší 50 let a 0,53 % osob starších 70 let [2].

STUDIE VYHLEDÁVJÍCÍ U OSOB S MGUS URČITÉ FORMY POŠKOZENÍ ORGANIZMU ETIOPATOGENETICKY SOUVISEJÍCÍ S MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIÍ

Autoři z Innsbrucku popsali ve skupině 2 935 osob s diagnózou MGUS frekvenci výskytu poškození ledvin související s FLC anebo s M-Ig. Poškození ledvin odpovídající MGRS prokázali u 44 z 2935 (1,5 %) osob. Z těchto 44 pacientů s MGRS bylo 20 (46 %) pacientů s IgG-MGUS, 11 (25 %) pacientů s IgM-MGUS, 3 (7 %) pacienti s IgA-MGUS, 1 (2 %) pacient s IgD MGUS, a 9 (21 %) pacientů s LC-MGUS [3].

Podobnou formu, tedy screening nějaké formy poškození monoklonálním imunoglobulinem v souboru osob sledovaných pro MGUS, má další studie z Mayo Clinic. V letech 1972–2010 na

Mayo Clinic evidovali pouze 16 pacientů s diagnostikovaným syndromem Schnitzlerové. Ve sledování však měli 4 103 pacientů s MGUS typu IgM (MGUS-IgM). Když v tomto souboru (osob s M-IgM) provedli screening syndromu Schnitzlerové, odhalili dalších 46 případů, které ošetřující hematolog dříve jen kontroloval s cílem časného zjištění přechodu IgM-MGUS do Waldenströmovy makroglobulinémie a přehlížel u nich přítomnost syndromu Schnitzlerové [4].

Těmito dvěma studii, které popisují prevalenci poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem či FLC v populaci, a dalšími dvěma studii, v rámci nichž byla cíleně dohledána frekvence poškození ledvin u osob s již dříve diagnostikovanou monoklonální gamapatií, případně frekvence kožního poškození typu syndromu Schnitzlerové, chceme u osob s již dříve diagnostikovaným M-Ig typu IgM dokumentovat, že při cíleném pátrání bude frekvence poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem anebo volnými lehkými řetězci vyšší, než je současná praxe.

Připravili jsme proto velmi stručný přehled všech možných forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem anebo volnými lehkými řetězci i s informací o léčbě. Jejich podrobný popis lze najít v dalších publikacích [5,6].

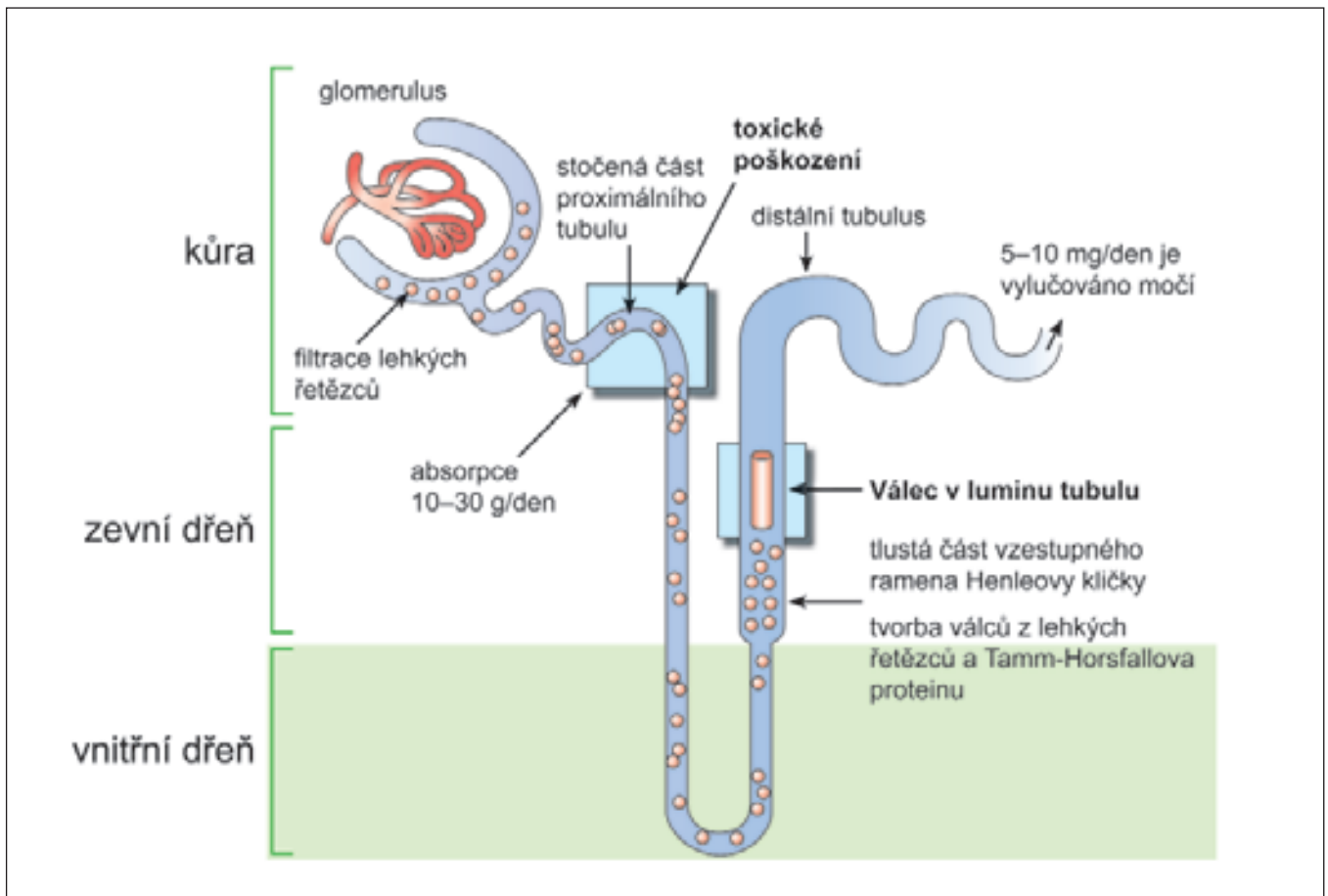


Schéma 1. Poločas volných lehkých řetězců v séru je 2–6 h a jsou natolik malé, že volně procházejí bazální membránou glomerulárních kapilách do ultrafiltrátu. Profiltrované volné lehké řetězce jsou reabsorbovány a katabolizovány v buňkách proximálního tubulu. V proximálním tubulu může být denně reabsorbováno a následně katabolizováno 10–30 g těchto malých, volně prostupných bílkovin. Při překročení resorbční kapacity tubulárních buněk pro volné lehké řetězce nebo v rámci toxického poškození tubulárních buněk volné lehké řetězce procházejí nefronem až do Henleovy kličky. V Henleově kličce volné lehké řetězce gelifikují a vytvářejí nerozpustné válce. Matrix těchto válců tvoří Tamm-Horsfallův protein, který je produkován v tlustém raménku Henleovy kličky. Selhání ledvin je častou komplikací mnohočetného myelomu a jeho nejčastější formou je „myelomová ledvina“ (*cast nephropathy*), charakterizována nálezem válců v distálním tubulu a ve sběrných kanálcích.

KLASIFIKACE POŠKOZENÍ LEDVIN MONOKLONÁLNÍM IMUNOGLOBULINEM Z ROKU 2019 DLE „INTERNATIONAL KIDNEY AND MONOCLONAL GAMMOPATHY RESEARCH GROUP“

FLC jsou filtrovány v glomerulech a vstřebávány v proximálním tubulu, a tak je poškození ledvin depozity lehkých řetězců (*light chain* – LC) častější než poškození jiných tkání. Pouze při vysoké koncentraci FLC, kdy je překročena resorpční schopnost proximálního tubulu, se volné lehké řetězce dostávají do moče, jak ilustruje schéma 1,

věnované odlitkové nefropatii (*cast nephropathy*).

LC lze klasifikovat na tubulopatické, pokud poškozují proximální tubulus, anebo na glomerulopatické, pokud LC reagují se strukturami glomerulu a s mezangiálními buňkami. Tubulopatické FLC způsobují různé formy poruch tubulů (proximální tubulopatie, *light chain proximal tubulopathy*), glomerulopatické pak poruchy glomerulů. Glomerulopatické LC mohou být podkladem jak AL-amyloidózy, tak i *light chain deposition disease* – LCDD.

V roce 2012 vyšla první zásadní publikace skupiny *The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Re-*

search Group. Pro skupinu chorob, kdy volné lehké řetězce anebo M-Ig poškozují ledviny, vytvořili termín *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance*. Tento termín zastřešuje všechny případy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem u pacientů nespňujících morfologická a laboratorní kritéria mnohočetného myelomu (MM) či Waldenströmovy makroglobulinémie (MW).

V roce 2019 vydala tato mezinárodní skupina další publikaci, v níž definuje názvosloví poruch spadajících pod zastřešující název *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance* – MGRS, což dnes představuje podmnožinu patologických projevů vyšší jednotky s ná-

Tab. 1. Definice monoklonální gamapatie renálního významu (MGRS) dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“ [7,8].

Je přítomná jakákoliv B buněčná či plazmocelulární lymfoproliferace s následující charakteristikou:

- jedno či více forem poškození ledvin je způsobeno monoklonálním imunoglobulinem nebo jeho částmi,
- plazmocelulární či B buněčná lymfoproliferace nezpůsobuje žádné pro jednotlivá onemocnění specifické komplikace a nenaplnuje žádné současné indikace k léčbě neboli nesplňuje kritéria MM nebo MW.

MM – mnohočetný myelom; MW – morbus Waldenström

zvem *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* [7,8].

Diagnostika ledvinových poruch je založena na hodnocení bioptických vzorků ledvinového parenchymu s imunofluorescenčním či imunohistochemickým průkazem depozit monoklonálního imunoglobulinu a často přihlíží i k elektronmikroskopickému obrazu.

Termíny pro jednotlivé poruchy se odvíjejí od morfologického obrazu nezávisle na tom, v jaké klinické jednotce je M-Ig produkován.

Monoklonální imunoglobulin u těchto méně známých poruch bývá nejčastěji tvořen malým klonem, který by nebyl nefropatie jinak splňoval charakteristiku diagnózy MGUS, jež je obsažena v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10) pod kódem D-472. V dalších případech poškození ledvin byl monoklonální imunoglobulin produkován některou z níže agresivních lymfoproliferací typu chronické lymfatické leukemie (CLL) nebo lymfomu marginální zóny [7,8]. Vzácněji byl M-Ig, který vytvářel obraz nefropatie, vytvářen některým jiným histologickým typem B-lymfoproliferace.

Definice MGRS je uvedena v tab. 1. Odlitková nefropatie (myelomová ledvina, *cast nephropathy*) se z této klasifikace vymyká, protože je obvykle vázána na symptomatický mnohočetný myelom s masivní infiltrací v kostní dřeni, která vyprodukuje vysokou koncentraci klonálního lehkého řetězce. Tuto formu poškození jsme v rámci kompletnosti zmínili v úvodu.

Skupina *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* v roce 2019 rozdělila poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem na dvě základní kategorie [7,8]:

- Poškození ledvin způsobené M-Ig s depozity M-Ig, či jeho částí, v ledvinách. Tato kategorie se dále dělí na dvě základní podkategorie, organizovaná a neorganizovaná (amorfní) depozita M-Ig.
- Poškození ledvin způsobené M-Ig bez depozit M-Ig, anebo jeho částí, v ledvinách.

V dalším textu stručně charakterizujeme jednotlivé morfologické kategorie, definované uvedenou mezinárodní pracovní skupinou. Cílem je upozornit na skutečnost, že i nevelká monoklonální gamapatie může poškodit ledviny, a potlačení této gamapatie může přispět ke zlepšení funkce ledvin. V retrospektivní analýze 5 410 ledvinových biopsií bylo prokázáno, že u 2,5 % vyšetřených se na poškození ledvin podílel monoklonální imunoglobulin nebo jeho volné lehké řetězce [9].

Samotné poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem lze členit jednak dle místa jeho depozice, anebo dle struktury deponovaného M-Ig. V praxi se používají obě členění.

Členění dle místa depozice M-Ig anebo FLC uvádí tab. 2. Někdy je však M-Ig deponován ve více strukturách, načež vystává otázka, kam tuto jednotku zařadit.

Při dalším popisu klinických jednotek se přidržíme členění dle charakteru depozice monoklonálního imunoglobulinu anebo FLC, tak jak to charakterizuje tab. 3, převzatá z recentní publikace *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* [7,8].

Další členění této skupiny se odvíjí od velikosti a struktury depozita monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) na:

- fibrilární;
- mikrotubulární;
- krystalickou anebo inkluzní [7,8].

SKUPINA NEFROPATÍ S FIBRILÁRNÍMI DEPOZITY M-IG ČI JEHO ČÁSTÍ

Do kategorie fibrilárních depozit patří ukládání fibril vytvářejících hmoty amyloidu s typickou reakcí na Kongo červen. V elektronovém mikroskopu jsou prokázány nevětvené fibrily s průměrem 7–12 nm. Tyto amyloidové fibrily jsou uloženy v glomerulech a v intersticiu. V tubulech jsou amyloidová depozita zcela výjimečně. AL amyloidóza je nečastější jednotkou z této skupiny [10,11].

Podstatně vzácnější je forma nefropatie zvaná *monoclonal fibrillary glomerulonephritis*, do češtiny přeloženo jako „fibrilární glomerulonefritida s depozitem monoklonálního imunoglobulinu“. Zde se uvádí podstatně větší průměr těchto fibril, 10–30 nm. Fibrilární glomerulonefritida je širší jednotkou a snad pouze 7–17 % pacientů s fibrilární glomerulonefritidou má přítomný monoklonální imunoglobulin související s tímto typem poškození [12]. Takže fibrilární glomerulonefritida ledvin může, ale nemusí souviset s monoklonálním imunoglobulinem. Vše závisí na prokázání, jestli deponované fibrily jsou, či nejsou monoklonálním imunoglobulinem [7,8,12].

SKUPINA NEFROPATÍ S MIKROTUBULÁRNÍMI DEPOZITY M-IG, ČI JEHO ČÁSTÍ

Do této skupiny patří imunotaktoidní glomerulonefritida a kryoglobulinemická glomerulonefritida. Mikrotubuly na rozdíl od fibril mají podstatně širší průměr, 17–52 nm, a jsou

Tab. 2. Poškození ledvin u MGRS. Rozdělení dle struktur, které jsou maximálně poškozeny [9].**MGRS s depozity monoklonálního imunoglobulinu anebo FLC ve struktuře ledvin**

| Glomerulární depozice | Tubulointersticiální depozice | Intrarenální a vaskulární depozice |
|--|---------------------------------------|---|
| amyloidóza (AL/AH/AHL) | LCPT <i>with and without crystals</i> | amyloidóza |
| monoklonální fibrilární glomerulopatie | CSH | krystalglobulinémie |
| imunotaktoidní glomerulopatie | <i>amyloidosis</i> | MIDD |
| kryoglobulinemická GN (typ I a II) | MIDD | <i>cryoglobulinemic GN (typ I a II)</i> |
| MIDD (LCDD/HCDD/HLCDD) | | |
| PGNMID | | |
| MPGN asociovaná s M-Ig | | |
| MN při monoklonální gamapatii | | |

MGRS bez depozit monoklonálního imunoglobulinu ve struktuře ledvin

| Glomerulární poškození | Tubulointersticiální poškození | Intrarenální cévní poškození |
|------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| C3GN | | TMA |
| TMA | | POEMS syndrom |
| POEMS syndrom | | |

AH-amyloidóza – amyloidóza tvořená těžkými řetězci (heavy chain); AHL-amyloidóza – amyloidóza tvořená kombinací těžkých a lehkých řetězců (*heavy and light chain*); AL-amyloidóza – amyloidóza tvořená lehkými řetězci (*light chain*); C3GN – C3 *glomerulonephritis*; CSH – *crystal-storing histiocytosis*; HCDD – *heavy chain deposition disease*; FLC – volné lehké řetězce; HLCDD – *heavy and light chain depositon disease*; LCDD – *light chain deposition disease*; LCPT – *light chain proximal tubulopathy*; MGRS – monoklonální gamapatie renálního významu (*monoclonal gammopathy of renal significance*); MIDD – *monoclonal immunoglobulin depositon disease*; MN – membranózní nefropatie (*membranous nephropathy*); MPGN – membranoproliferativní glomerulomefritida (*membranoproliferative glomerulonephritis*); PGNMID – *proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits*; POEMS – *polyneuropathy organomegaly endocrinopathy monoclonal gammopathy and skin changes*; TMA – trombotická mikroangiopatie

Tab. 3. Klasifikace poškození ledvin FLC či M-Ig dle [8]. Termíny ponechány v původní anglické formě.**Poškození ledvin FLC a monoklonálními imunoglobuliny (M-Ig).**

| Koncentrace FLC ve stovkách až tisících mg/l | Koncentrace FLC v desítkách až stovkách mg/l | | | Neorganizovaná depozita FLC či M-Ig | Poškození ledvin bez depozit FLC či M-Ig |
|---|--|--|---|---|--|
| | Poškození ledvin s depozity FLC či M-Ig | | | | |
| | Organizovaná depozita FLC či M-Ig | | | | |
| | Fibrilární depozita | Mikrotubulární depozita | Inkluzní, či krystalická depozita | | |
| odlittková nefropatie (<i>cast nephropathy</i>) | <i>AL-amyloidosis</i> synonymem (FLC lambda) | <i>imunotaktoid glomerulonephritis</i> (IgG) | <i>light chain proximal tubulopathy</i> (LCPT) (FLC kappa) | <i>monoclonal immunoglobulin deposition disease</i> (MIDD) (FLC kappa) | <i>C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy</i> (C3) |
| | <i>monoclonal fibrillary glomerulonephritis</i> (IgG1) | <i>cryoglobulinaemic glomerulonephritis type I and type II</i> (IgM) | <i>crystal storing histiocytosis</i> (FLC kappa) (cryo)crystalglobulin glomerulonephritis (FLC kappa) | <i>proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits</i> (PGNMID) (IgG3) | <i>thrombotic microangiopathy</i> . |
| | | | | jiné | jiné |

FLC – volné lehké řetězce; M-Ig – monoklonální imunoglobuliny

odlittkové. Imunotaktoidní glomerulonefritida obvykle poškozuje pouze ledviny a vyvolávající M-Ig nemá charakter kryoglobulinu [13].

Oproti tomu kryoglobulinemické poškození ledvin je vázáno na typ II kryoglobulinu, který způsobuje imunokomplexové poškození. Pacienti

s kryoglobulinemickým poškozením ledvin mohou mít také kožní projevy odpovídající vaskulitidě, periferní neuropatii, případně artralgie [7,8].

SKUPINA NEFROPATÍI S KRYSTALICKÝMI DEPOZITY M-IG ČI JEHO ČÁSTÍ, ANEBI S INKLUZEMI M-IG NEBO FLC

Do této kategorie je zařazena:

- *light chain proximal tubulopathy* – LCPT;
- *crystal storing histiocytosis* – CSH;
- *(cryo)crystalglobulinaemic glomerulonephritis*.

Light chain proximal tubulopathy (LCPT)

Light chain proximal tubulopathy se dělí na krystalickou a nekrystalickou variantu, v jejímž rámci jsou ukládány volné lehké řetězce v proximálních tubulech (v lysozomech tubulárních buněk), nebo volně v cytoplazmě tubulárních buněk, a to buď jako krystalické, či nekrystalické struktury. Krystalická varianta bývá podkladem Fanconioho syndromu a často je asociovaná s kappa řetězcí [14–17].

Nekrystalická varianta LCPT je charakteristická průkazem inkluzí volných lehkých řetězců v proximálních tubulech v amorfni formě. Tato varianta není spojena s Fanconioho syndromem a je tvořena spíše lambda řetězcí. Někdy tato forma může být morfologicky interpretována jako akutní tubulární nekróza či intersticiální nefritida [7,8].

Crystal storing histiocytosis (histiocytóza s ukládáním krystalů – CSH)

Jde o poškození organismu specifickou vlastností M-Ig, či volných lehkých řetězců, tvořit krystalické struktury. Tyto jsou pak fagocytovány histiocyty. Tuto formu nemoci popisujeme sice u ledvin, ale ložiska fagocytujících histiocyty mohou být kdekoli v organismu a dle toho způsobovat příznaky. Pokud jsou tyto krystalky vychytávány ledvinými histiocyty, tak bývají detekovány v proximálních tubulech. Mimoledvinové projevy CSH jsou popisovány jako krystalická depozita v kostní dřeni, v lymfatických uzlinách, plicích, štítnici, parotidě, v rohovce, synovii kloubů či v trávicím traktu. Takže vlastně kdekoli [7,8,12,18].

(Cryo)crystalglobulinaemic glomerulonephritis

Tímto názvem je pojmenováno poškození ledvin tromby imunoglobulinů v arteriolách a glomerulárních kapilárách. U některých osob je proces precipitace spojen s expozicí chladu, a proto se nazývá (kryo)krystalglobulinémií a slovo „kryo“ je v závorce, znamenající že ne vždy je tato vlastnost přítomna. Tato intravaskulární depozita krystalů M-Ig způsobují okluzi, trombozu a zánět. Biopsie ledvin by v těchto případech měla prokázat extracelulární krystalické struktury M-Ig a někdy i intracelulární [7,8,12].

POŠKOZENÍ LEDVIN ZPŮSOBENÉ DEPOZITAMI MONOKLONÁLNÍHO IMUNOGLOBULINU NEBO JEHO ČÁSTÍ V AMORFNÍ (NEORGANIZOVANÉ) PODOBĚ

Do této kategorie patří klinická jednotka zvaná monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD), která je častější než druhá z této skupiny zvaná *proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits* (PGNMID).

MIDD je skupinový název forem depozit, které mohou být tvořeny buď pouze volnými lehkými řetězcí (nejčastější forma), kdy se jedná o *light chain deposition disease* (LCDD), vzácněji jde o depozita těžkých řetězců (*heavy chain deposition disease*), případně smíšené formy s depozity jak lehkých, tak i těžkých řetězců.

Depozita se v ledvinách ukládají v glomerulech a v tubulech na bazálních membránách.

MIDD může výjimečně poškozovat i jiné orgány než ledviny, ale je to mnohem vzácnější než u AL-amyloidózy [8,11]. Z léto skupiny nemocí se pouze LCDD těšila větší publicitě v domácí literatuře. Poškození ledvin v rámci LCDD je nevratné i při dosažení kompletní remise, a proto léčba musí být zahájena v počátcích choroby či jejího relapsu [19–26].

POŠKOZENÍ LEDVIN M-IG BEZ VZNIKU DEPOZIT M-IG V LEDVINÁCH

Monoklonální imunoglobulin může iniciovat patologický děj, který má za následek poškození ledvin, aniž by vznikala depozita tohoto imunoglobulinu v ledvině.

Do této kategorie je řazena takzvaná C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy, u níž je doložena kauzální souvislost. C3 glomerulopatie je však širší kategorie, do níž patří také formy bez souvislosti s monoklonálním imunoglobulinem.

U dospělých ve věku 50+ byla při histologickém průkazu C3 glomerulopatie prokázána monoklonální gamapatie u 60–80 % vyšetřovaných, takže se usuzuje na kauzální souvislost. Nejčastějším obrazem této „C3 glomerulopatie“ je právě C3 glomerulonefritida [7,8,27,28].

K této skupině lze volně přiřadit i „trombotické mikroangiopatie“ poškozující ledviny, které sice jsou indukované monoklonálním imunoglobulinem, ale jeho depozita nejsou nalézána v ledvinách. Patofyziologicky se zde předpokládá reakce M-Ig s regulačními složkami komplementu za vzniku trombotické mikroangiopatie. Do této kategorie by patřilo i poškození ledvin provázející POEMS syndrom [7,8].

Vyjma odlitkové nefropatie vznikají všechny výše uvedené typy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem spíše u monoklonální gamapatie renálního významu než u pacientů s mnohočetným myelomem, což dokumentují data uvedená v tab. 4, převzatá z publikace *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* z roku 2019.

LÉČBA NEFROPATIE INDUKOVANÉ MONOKLONÁLNÍ GAMAPATÍI

Léčba nefropatie, jejíž etiopatogeneze souvisí s monoklonálním imunoglobulinem, musí využít tu nejúčinnější léčbu, která je k dispozici, a začít ji na buněčnou populaci, která tyto nefrotoxicke bíl-

Tab. 4. Poměrné zastoupení jednotlivých poruch u pacientů splňujících kritéria mnohočetného myelomu a u pacientů splňujících kritéria „monoklonální gamapatie renálního významu (monoclonal gammopathy of renal significance) dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“ 2019 [8].

| | Prokázána Depozita M-Ig | Prokázán M-Ig/S | MM | MGRS | jiné |
|---|-------------------------------|--------------------|---------|----------|---------|
| odlitková nefropatie z lehkých řetězců (<i>light chain cast nephropathy</i>) | 100% | 100% | 99% | 0% | 1% |
| AL-amyloidóza | 99% | 99% | 16% | 80% | 1–4 % |
| monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) | 100% | 100% | 0–20 % | 78–100 % | 1–2 % |
| proximální tubulopatie způsobená lehkými řetězci (<i>light chain proximal tubulopathy</i>) | 100% | 97% | 12–33 % | 61–80 % | 3–8 % |
| kryoglobulinemická (I. typu) glomerulonefritida (<i>cryoglobulinaemic typ I glomerulonephritis</i>) | 100% | 90–100 % | 6–8 % | 47–52 % | 24–56 % |
| kryoglobulinemická (II. typu) glomerulonefritida (<i>cryoglobulinaemic typ II glomerulonephritis</i>) | 100% | 49% | 0% | 80% | 7% |
| PGNMID | 100% | 30–32 % | 4% | 96% | 1% |
| crystal storing histiocytosis | 83% | 90% | 33% | 8% | 50% |
| (kryo)krystaloglobulinemická nefropatie (<i>cryo</i>) <i>crystalglobulin nephropathy</i> | 91% | 82% | 61% | 18% | 4% |
| imunotaktoidní glomerulonefritida (<i>immunotactoid glomerulonephritis</i>) | 69–93 % | 63–71 % | 0–13 % | 25–50 % | 25–50 % |
| C3 glomerulopatie s monoklonálními gamapatií u osob ve věku ≥ 50 let (<i>C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy</i>) | 0% | 28–83 % | 0–40 % | 40–90 % | 6–10 % |
| fibrilární glomerulonefritida s M-Ig (<i>monoclonal fibrillary glomerulonephritis</i>) | 100% | 7–17 % | 0–54 % | 55–98 % | 2–10 % |

M-Ig – monoklonální imunoglobuliny; MGRS – monoclonal gammopathy of renal significance dle definice v tab. 1; MM – mnohočetný myelom; PGNMID – proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits

koviny produkuje, jak již před lety doporučil Merlini [29].

V případě AL-amyloidózy byl prokázán obrovský přínos kombinací založených na antiCD38 protilátce daratumumabu. Výsledky studie Andromeda, v níž byli pacienti léčeni kombinací daratumumabu, cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu, vysoce předčila výsledky léčby bez anti CD38 protilátky (tab. 5) [30].

V případě jiných forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem, než je AL-amyloidóza, je přínos kombinací obsahujících antiCD38 monoklonální protilátku doložena velmi četnými popisy případů a malých souborů, které citujeme. Pouze ta léčba, která vedla k rychlému potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu, vedla i ke zlepšení funkce ledvin [31–41]. Podávání daratumumabu pro poškození led-

vin monoklonálním imunoglobulinem, který je tvořen monoklonální gamapatií nenaplňující kritéria mnohočetného myelomu, je vždy nutno schválit plátcem zdravotní péče. Práci, a tedy argumentů, které excelentní účinnost daratumumabu v této indikaci potvrdily, je ale opravdu hodně [31–41] a další přibývají.

Řecká skupina pro studium mnohočetného myelomu všechny pacienty s poškozením ledvin zahrnula do jedné studie, jež obsahuje celkem 25 pacientů, kteří splňovali diagnózu „monoklonální gamapatie renálního významu“. Všech 25 léčili daratumumabem, který někdy použili jen s glukokortikoidy a někdy v kombinaci s bortezomibem, případně s cyklofosfamidem. Výsledkem léčby bylo dosažení 22 % kompletních hematologických remisí (CR), 22 % velmi dobrých parciálních remisí (VGPR) a 30 % parciálních remisí

(PR). Celková léčebná odpověď (ORR) byla tedy 74 % U pacientů, kteří dosáhli CR a VGPR, došlo i k následnému zlepšení funkce ledvin [42]. Autoři této studie proto doporučují daratumumab v kombinaci pro všechny morfologické typy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem.

Největší analýza pacientů s MGRS a poškozením ledvin byla zveřejněna v roce 2022. V rámci mezinárodní multicentrické studie bylo analyzováno 280 pacientů s diagnózou MGRS, stanovenou v letech 2003–2020 v 19 centrech ze 12 zemí. Ve všech případech byla provedena biopsie ledvin. Z 280 pacientů bylo u 180 pacientů prokázáno poškození ledvin amyloidovými depozity a 100 pacientů mělo jinou formu poškození ledvin související s monoklonálním imunoglobulinem. Medián celkového přežití všech těchto pacientů byl

Tab. 5. Výsledky studie ANDROMEDA prokazující zásadní zlepšení po přidání daratumumabu k léčebné kombinaci cyklofosfamid, bortezomib dexametazon [30].

| Léčebné schéma studie ANDROMEDA | Počet léčebných odpovědí (ORR) | Léčebné odpovědi typu VGPR/CR | Kardiální léčebná odpověď | Renální Léčebná odpověď |
|--|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| daratumumab + cyklofosfamid bortezomib a dexametazon | 92 % | 79 % | 42 % | 54 % |
| cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon | 77 % | 49 % | 22 % | 27 % |

CR – kompletní remise; ORR – celková léčebná odpověď; VGPR – velmi dobrá parciální remise

121 měsíců, přičemž pacienti s amyloidovými depozity měli kratší délku přežití než pacienti s neamyloidovými depozity. Pacienti, u nichž se podařilo dosáhnout hematologické a renální léčebné odpovědi, měli podstatně delší přežití než bez této léčebné odpovědi. Podmínkou dosažení renální léčebné odpovědi bylo dosažení \geq hematologické VGPR (*very good partial remission*) [43]. Zastoupení jednotlivých forem nefropatií této mezinárodní studie v analýze ilustruje tab. 6.

Velmi účinná léčba vyvolávající monoklonální gamapatie změnila i pohled na transplantaci ledvin u těchto osob. Při dosažení dlouhodobější kompletní remise hematologické nemoci je otevřená cesta k následnému provedení transplantace ledviny [44–46].

LÉČBA MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE U PACIENTŮ PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI ORGÁNU NESMÍ OBSAHOVAT LENALIDOMID ČI POMALIDOMID

V současnosti se setkáváme také s pacienty, u nichž je poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci diagnostikováno až po provedení transplantace solidního orgánu a léčba monoklonální gamapatie je zahajována při probíhající potransplantační imunosupresivní léčbě [47].

U těchto pacientů se nedoporučuje podávat lenalidomid či obecně lék ze skupiny IMiDs (*immunomodulatory drugs*), protože tyto léky stimulují jak protimyelomovou imunitu, tak stimulují reakci dárce proti transplantovanému orgánu. To vede k rejekci transplantova-

Tab. 6. Jednotlivé formy neamyloidového poškození ledvin u 100 vyšetřených osob s MGRS [43].

| Typ poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem | Četnost poruch |
|---|----------------|
| MIDD | 53 (53 %) |
| PGNMID | 14 (14 %) |
| LCPT | 11 (11 %) |
| <i>monoclonal fibrillary GN</i> | 4 (4 %) |
| <i>immunotactoid GN</i> | 4 (4 %) |
| <i>C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy</i> | 7 (7 %) |
| jiné | 5 (5 %) |
| <i>cryoglobulinemic GN</i> | 2 (2 %) |

GN – glomerulonephritis; LCPT – light chain proximal tubulopathy; MIDD – monoclonal immunoglobulin deposition disease; PGNMID – proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposition disease

ného orgánu, jak je popsáno ve více případech [48–51]. Proto při léčbě gamapatie u pacientů po alogenní transplantaci orgánu používáme daratumumab v kombinaci s bortezomibem a cyklofosfamidem, ale nikoli s léky ze skupiny IMiDs.

ZÁVĚR

Mnohočetný myelom má obvykle rychle se zhoršující průběh se symptomy shrnutými v akronymu CRAB (Hyperkalcémie, Renální insuficience, Anémie a *Bone disease* neboli kostní postižení). Závažnost příznaků se obvykle zhoršuje z týdne na týden, a tak je dříve či později stanovena diagnóza. Bohužel častější jsou pozdní diagnózy, až v době závažného poškození chorobou, než diagnózy časně.

Nemaligní gamapatie, která poškozuje ledviny, nemusí mít žádné další příznaky mimo zmíněné poškození funkce led-

vin. Je možné, že pro zhoršující se funkci ledvin se najdou jiná možná vysvětlení z řady diagnóz s častějším výskytem.

V analýze z roku 2017 se uvádí, že 50 % případů membranoproliferativní glomerulonefritidy,

27 % případů Fanconioho syndromu, 31 % C3 glomerulopatie a většina případů imunotaktoidní glomerulopatie souvisí s monoklonální gamapatií [2].

Pokud klinický lékař neprovede vyšetření volných lehkých řetězců vždy při diferenciální diagnostice zhoršené funkce ledvin a pokud neprovede biopsii ledvin a neupozorní patologa na patologický poměr FLC kappa/lambda, tak diagnóza unikne. Přitom nemaligní gamapatie, tvořící pouze lehké řetězce, nejsou až tak vzácné. Důležité je, aby lékaři při nejasné příčině pacientových obtíží neváhali vyšetřit jak FLC, tak M-Ig elektroforézou s imunofixací. Při nálezu M-Ig či patologického poměru FLC pak hle-

dali souvislosti či podobnosti s některou jednotkou ze skupiny MGCS. U pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza MGUS, kteří současně mají poškozenou funkci ledvin nejasné etiologie, by mělo být zváženo provedení biopsie ledviny, pokud neexistují kontraindikace.

Literatura

1. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721–1728.
2. Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(12):2171–2175.
3. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget*. 2017;9(2):2344–2356.
4. Jain T, Offord CP, Kyle RA, Dingli D. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica*. 2013;98(10):1581–1585. doi: 10.3324/haematol.2013.084830.
5. Adam Z, Harvanová L, Pour L, et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a další nemoci, Praha, Grada 2023, 220 s.
6. Park K, Kwon SH. Monoclonal gammopathy of renal significance from the perspective of nephrologists. *Blood Res*. 2024;59(1):28. doi: 10.1007/s44313-024-00027-5.
7. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292–4295.
8. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
9. Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv*. 2019;3(15):2409–2423. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914.
10. Flodrová P, Pika T, Flodr P. AL amyloidóza v obrazech. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2014;20(3):76–80.
11. Pika T, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AL-amyloidózy. Doporučení České myelomové skupiny. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2022;28(Suppl 1):5–40.
12. Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(2):208–215. doi: 10.1093/ndt/gfz176.
13. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87(4):698–711.
14. Nasr SH, Kudose SS, Said SM, et al. Immunotactoid glomerulopathy is a rare entity with monoclonal and polyclonal variants. *Kidney Int*. 2021;99(2):410–420. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.037.
15. Chen Z, Li J, Shi X, et al. Clinicopathological characteristics and long-term prognosis of monoclonal immunoglobulin light chain associated Fanconi syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:2040620720983127. doi: 10.1177/2040620720983127.
16. Sirac C, Batuman V, Sanders PW. The proximal tubule toxicity of immunoglobulin light chains. *Kidney Int Rep*. 2021;6(5):1225–1231. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.026.
17. Tu H, Mou L, Zhu L, et al. Acquired Fanconi syndrome secondary to light chain deposition disease associated with monoclonal gammopathy of renal significance: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):e12027. doi: 10.1097/MD.00000000000012027.
18. Boudhabhay I, Titah C, Talbot A, et al. Multiple myeloma with crystal-storing histiocytosis, crystalline podocytopeny, and light chain proximal tubulopathy, revealed by retinal abnormalities: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13638. doi: 10.1097/MD.00000000000013638. PMID: 30000000
19. Ščudla V, Minařík J, Pita T. Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitř Lék*. 2012;58(1):38–43.
20. Minařík J, Tichý T, Pika T, et al. Léčba bortezomibem u pacientů s onemocněním z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu. *Vnitř Lék*. 2014;60(10):821–826.
21. Honsová E. Diagnóza nemoci z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinů (LCDD) v biotické praxi – editorial. *Vnitř Lék*. 2012;58(1):7–10.
22. Wohl P, Chadimová M, Engliš M, et al. Nemoc z ukládání lehkých řetězců jako příčina renálního selhání. *Čas Lék Čes*. 1998;137(23):721–724.
23. Merta M, Žabka J, Stejskalová A, et al. Postižení ledvin na podkladě nemoci z ukládání lehkých řetězců. *Sborník Lék*. 2002;103(3):397–403.
24. Minařík J, Ščudla V, Tichý T, et al. Induction treatment of light chain deposition disease with bortezomib: rapid hematological response with persistence of renal involvement. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(2):330–331.
25. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):231–239.
26. Cassano S, Bonadio AG, Del Giudice ML, et al. Light chain deposition disease: pathogenesis, clinical characteristics and treatment strategies. *Ann Hematol*. 2024; doi: 10.1007/s00277-024-05911-9.
27. Sládková E, Pivovaráčková K, Sýkora J, et al. C3 glomerulopatie – nově definovaná klinická jednotka. *Československá Pediatrie*. 2018;73(3):139–145.
28. Gomes-Alves I, Castro-Ferreira I. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy of renal significance. *Acta Med Port*. 2021;34(5):372–377. doi: 10.20344/amp.13823.
29. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017(2017):1–12.
30. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71–80. doi: 10.1182/blood.2019004460.
31. Almaani S, Parikh SV, Satoskar AA, et al. Daratumumab in patients with bortezomib-refractory proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int Rep*. 2021;6(8):2203–2206. doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.008.
32. Coltoff A, Bomback A, Shirazian S, et al. Treatment of monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy with daratumumab-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(8):e674–e677. doi: 10.1016/j.clml.2021.04.011.
33. Kastritis E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid*. 2021;28(4):259–266. doi: 10.1080/13506129.2021.1971192.
34. Kuang C, Quann K, Liman AK, et al. A rare case of MGRS with immunotactoid glomerulopathy responding to bortezomib, dexamethasone, and rituximab. *Clin Case Rep*. 2020;8(10):1984–1987. doi: 10.1002/ccr3.3044.
35. Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv*. 2020;4(7):1321–1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553.
36. Zand L, Rajkumar SV, Leung N, et al. Safety and efficacy of daratumumab in patients with proliferative GN with monoclonal immunoglobulin deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(5):1163–1173. doi: 10.1681/ASN.2020101541.
37. Rahbari E, Barreca A, Nicolino B, et al. PGNMID and anti-CD38 monoclonal antibody: a therapeutic challenge. *G Ital Nefrol*. 2022;39(1):7.
38. Bnaya A, Ganzel C, Shavit L. Successful treatment with daratumumab of a patient with monoclonal lambda light chain disease presenting as nephrotic syndrome and crescentic glomerulonephritis. *Acta Haematol*. 2024;147(5):598–603. doi: 10.1159/000536283.
39. Kastritis E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid*. 2021;28(4):259–266. doi:10.1080/13506129.2021.1971192.

40. Wang J, Lv JT, Xiao D, et al. Case report: A case of proliferative glomerulonephritis with monoclonal kappa-light chain deposits treated with daratumumab combination therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1462199. doi: 10.3389/fmed.2024.1462199.
41. Svabova E, Zieg J, Sukova M, Flachsova E, Kment M, Tesar V. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in an adolescent successfully treated with daratumumab. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(12):3455–3457. doi:10.1007/s00467-024-06425-2.
42. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M, et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol*. 2021;193(1):113–118. doi: 10.1111/bjh.17052.
43. Gozzetti A, Guarnieri A, Zamagni E, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol*. 2022;97(7):877–884. doi:10.1002/ajh.26566.
44. Havasi A, Heybeli C, Leung N, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with AL amyloidosis: an international collaboration through The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Blood Cancer J*. 2022;12(8):119. doi: 10.1038/s41408-022-00714-5.
45. Leung N, Heybeli C. Kidney transplantation in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of renal significance. *Semin Nephrol*. 2024;44(1):151497. doi: 10.1016/j.semnephrol.2024.151497.
46. Rajnochová-Bloudíčková S, Novotná A. Transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem: současné možnosti. *Vnitř Lék*. 2024;70(8):517–521.
47. Rohál T, Kment M, Voska L, et al. Léčba monoklonální gamapatie renálního významu s projevem choroby z ukládání lehkých řetězců (light chain deposition disease – LCDD) v transplantované ledvině. Popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lék*. 2025;71(1):E14–E24.
48. Lum EL, Huang E, Bunnapradist S, et al. Allograft rejection precipitated by lenalidomide treatment for multiple myeloma. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):701–704. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.024.
49. Qualls DA, Lewis GD, Sanchorawala V, et al. Orthotopic heart transplant rejection in association with immunomodulatory therapy for AL amyloidosis: A case series and review of the literature. *Am J Transplant*. 2019;19(11):3185–3190. doi: 10.1111/ajt.15499.
50. Vaxman I, Eaton J, Lee HE, et al. Acute liver rejection in a multiple myeloma patient treated with lenalidomide. *Case Rep Transplant*. 2020;2020:8894922. doi: 10.1155/2020/8894922.
51. Walavalkar V, Adey DB, Laszik ZG, et al. Severe renal allograft rejection resulting from lenalidomide therapy for multiple myeloma: case report. *Transplant Proc*. 2018;50(3):873–876. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.01.014.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

Výsledná podoba textu je syntézou morfologického a klinického pohledu na problematiku.

Martin Kment je autorem morfologických částí textu.

Tomáš Rohál a Jitka Řehořová jsou autory nefrologického pohledu.

Zdeněk Adam, Luděk Pour, Marta Krejčí a Zdeněk Král jsou autoři hematologického pohledu.

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: 17. 12. 2024.

Přijato po recenzi dne: 20. 1. 2025.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická a onkologická

klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno Bohunice

e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz

MUDr. Tomáš Rohál

Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)

Klinika nefrologie

Vídeňská 1958

140 21 Praha 4

e-mail: toro@ikem.cz

Gen *MYC* a jeho abnormality se zaměřením na agresivní B-buněčné lymfomy

MYC gene and its abnormalities with a focus on aggressive B-cell lymphomas

Vatolíková M., Urbánková H.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

SOUHRN: Gen *MYC* kóduje protein Myc, který je jedním z nejdůležitějších transkripčních faktorů. Reguluje široké spektrum buněčných funkcí, vč. proliferace, diferenciace buněk a apoptózy. K deregulaci genu *MYC* dochází na různých úrovních a jeho zvýšená exprese je asociována s celou řadou nádorových onemocnění. Deregulace genu prostřednictvím chromozomové přestavby je typická především pro B-buněčné lymfomy a je obvykle doprovázena agresivnějším charakterem onemocnění většinou s nepříznivou prognózou. B-buněčné lymfomy s prokázanou přestavbou genu *MYC* vykazují značnou variabilitu v lokalizaci zlomových míst v lokusu 8q24. Do přestavby se zapojují různí translokační partneři, jak z řad imunoglobulinových (IG) genů, tak i neimunoglobulinových (non-IG) genů. Zapojení IG genů jako translokačních partnerů *MYC* je považováno za negativní prognostický faktor. Významný vliv na prognózu pacientů s přestavbou genu *MYC* mají současně se vyskytující aberace dalších onkogenů. Přítomnost či nepřítomnost přestaveb genů *MYC*, *BCL2* a *BCL6* je současně s morfoloogickým posouzením definujícím kritériem pro klasifikaci agresivních B-buněčných lymfomů podle 5. revidované WHO klasifikace (2022). Nejvhodnějším způsobem detekce přestaveb je metoda fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH), kterou lze použít jak na nativním materiálu, tak i na tkáňových řezech z parafinových bloků. V našem přehledu se zaměřujeme na fyziologickou funkci genu *MYC*, způsoby jeho deregulace, typy chromozomových aberací zahrnujících gen *MYC* a jejich roli v patogenezi nádorových onemocnění se zaměřením na B-buněčné lymfomy.

KLÍČOVÁ SLOVA: Gen *MYC* – Burkittův lymfom – difuzní velkobuněčný B-lymfom – *high-grade* B-buněčný lymfom – fluorescenční *in situ* hybridizace

SUMMARY: The *MYC* gene encodes the Myc protein, which is one of the most important transcription factors. It regulates a wide spectrum of cellular functions, including proliferation, cellular differentiation, and apoptosis. Deregulation of the *MYC* gene occurs at various levels, and its overexpression is associated with a range of malignancies. Deregulation of the gene through chromosomal rearrangements is particularly characteristic of B-cell lymphomas and is usually accompanied by a more aggressive disease course, often with an unfavourable prognosis. B-cell lymphomas harbouring confirmed *MYC* gene rearrangements exhibit considerable variability in the breakpoints within the 8q24 locus. Various translocation partners are involved in these rearrangements, including both immunoglobulin (IG) genes and non-immunoglobulin (non-IG) genes. The involvement of IG genes as translocation partners of *MYC* is considered a negative prognostic factor. The prognosis of patients with *MYC* gene rearrangements is also significantly influenced by concurrent aberrations in other oncogenes. The presence or absence of rearrangements in the *MYC*, *BCL2*, and *BCL6* genes, combined with morphological assessment, constitutes a defining criterion for the classification of aggressive B-cell lymphomas according to the 5th revised edition of the WHO Classification (2022). The most appropriate method for detecting these rearrangements is fluorescence *in situ* hybridisation (FISH), which can be performed on both fresh samples and formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections. This review focuses on the physiological function of the *MYC* gene, mechanisms of its deregulation, types of chromosomal aberrations involving the *MYC* gene, and their role in the pathogenesis of malignancies, with an emphasis on B-cell lymphomas.

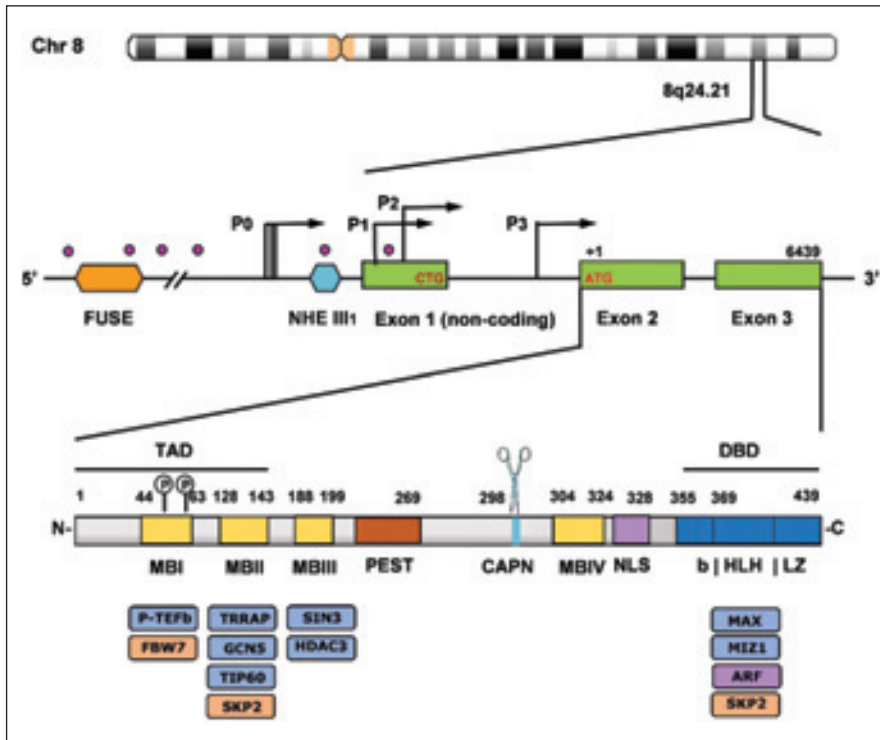
KEY WORDS: *MYC* gene – Burkitt lymphoma – diffuse large-cell B-lymphoma – *high-grade* B-cell lymphoma – fluorescence *in situ* hybridisation

ÚVOD

Protoonkogen *c-MYC* (dále jen gen *MYC*) kóduje jeden z nejdůležitějších transkripčních faktorů, který má klíčovou úlohu v regulaci širokého spektra efektorových genů. Bylo prokázáno jeho zapo-

jení do regulace proliferace, diferenciace a metabolismu buněk, do buněčného cyklu, apoptózy, biogeneze ribozomů i funkce mitochondrií. Odhaduje se, že ovlivňuje transkripci až 15 % všech lidských genů [1,2]. Díky centrální pozici

v systému buněčné signalizace je *MYC* jedním z genů s nejvyšším onkogenním potenciálem. Během vývoje B-lymfocytů je exprese *MYC* udržovaná na bazální hladině. Deregulace jeho exprese za současného překonání seberegulačních



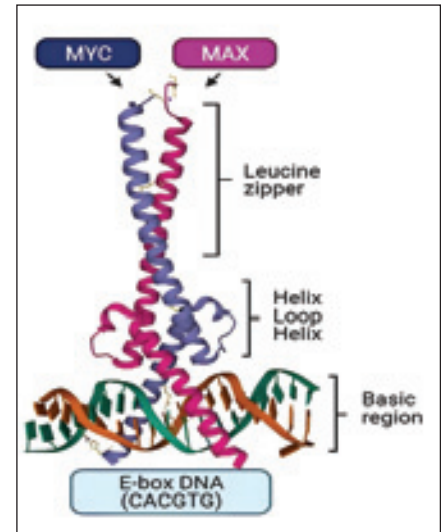
Obr. 1. Struktura genu *MYC* a proteinu *Myc*. V horní části obrázku je znázorněn lokus genu *MYC* na chromozomu 8. Ve střední části je schematicky znázorněna organizace genu: FUSE, NHE III1 – sekvence regulující transkripci *MYC* formou nekanonických struktur DNA; P0, P1, P2, P3 – promotory. V dolní části je zobrazeno uspořádání domén hlavního proteinového produktu *Myc* o délce 439 aminokyselin. S těmito doménami interaguje řada proteinů, které regulují aktivitu a stabilitu *Myc*: TAD – N-terminální transkripční doména; DBD – DNA vazebná doména; MBI, MBII, MBIII, MBIV – *Myc* boxy, slouží k regulaci transkripce, degradace *Myc* a apoptózy; PEST – centrální segment bohatý na zbytky prolinu, kyseliny glutamové, serinu a treoninu, nezbytný pro rychlou degradaci *Myc*; CAPN – místo pro štěpení calpainem, slouží k inaktivaci *Myc*; NLS – jaderná lokalizační sekvence; bHLH/LZ – domény C-terminální vazebné oblasti: *basic*, *helix-loop-helix*, *leucine zipper*. Převzato z Lavinia A, et al. *Int J Mol Sci.* 2018;20:120; užití v souladu s CCL 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>; na obrázku nebyly provedeny žádné změny.

mechanismů je pravděpodobně klíčovým okamžikem ve vývoji jak B-buněčných lymfomů, tak řady dalších nádorových onemocnění.

STRUKTURA A FYZIOLOGICKÁ FUNKCE GENU *MYC*

Gen *MYC* je lokalizován na dlouhém rameni chromozomu 8 v pruhu q24.21 a je tvořen třemi exony. Exon 1 je nekódující, exony 2 a 3 kódují protein *Myc* (obr. 1). K zahájení transkripce slouží 4 různé promotory, převážná většina *MYC* mRNA je ve fyziologických buňkách prepisována z promotoru P2. Hlavním produktem je

protein *Myc* o velikosti 64kDa s motivem základního *helix-loop-helix* leucinového zipu, který vytváří heterodimer s proteinem *Max* a společně formují DNA vazebnou doménu se selektivní aktivitou pro DNA sekvenci CACGTG (tzv. E-box; obr. 2), která aktivuje transkripci cílových genů [3]. *Myc* se váže na různá místa v genomu se širokou škálou afinity. K sekvencím obsahujícím E-box se váže s vysokou afinitou, s nižší afinitou k nekanonickým sekvencím i mimo vazebnou doménu [4]. *Myc* funguje jako univerzální zesilovač v buňkách již exprimovaných genů, kde zvyšuje výkon všech aktivních promotorů, spíše než aby přímo aktivo-



Obr. 2. Prostorová struktura *Myc* a *Max* v komplexu s DNA. Převzato ze Seyed EA, et al. *J Hematol Oncol.* 2021;14:121; užití v souladu s CCL 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>; na obrázku nebyly provedeny žádné změny.

val transkripci nových genů [5]. Zásadní pozice genu *MYC* v plnění mnoha buněčných funkcí vyžaduje jeho důslednou regulaci jak na transkripční, tak na translační úrovni [6]. Jak *MYC* mRNA, tak *Myc* protein mají v normálních buňkách velmi krátké poločasy rozpadu, přibližně 20–30 min. Hladina proteinu *Myc* je rychle redukována pomocí ubiquitin-proteazomové degradace [7].

Vzhledem k funkci proteinu *Myc* jako transkripčního faktoru, je jeho lokalizace soustředěna především do jádra buněk. Míru jeho exprese lze sledovat pomocí standardního imunohistochemického (IHC) barvení. Ve fyziologické lymfoidní tkáni (lymfatické uzliny, tonzily, thymus, slezina) se obvykle pohybuje v rozmezí od 1 % do 25 % pozitivních B-lymfocytů. Distribuce *Myc* pozitivních buněk v takové tkáni nesouvisí s žádným specifickým kompartmentem nebo strukturou orgánu, jsou rozptýleny mezi buňkami germinálního centra, stejně jako v interfolikulárních oblastech [8].

Fyziologickou funkcí proteinu *Myc* je koordinace a regulace různých vnitrobuněčných i mimobuněčných programů potřebných pro správný růst

a expanzi somatických buněk, je nezbytný i pro vývoj hematopoetických kmenových buněk [9]. Protein Myc plní za normálních okolností také proapoptickou funkci a představuje tak účinnou buněčnou autonomní bariéru proti vzniku nádorů navzdory mitogenní signalizaci [10]. Myc spouští řadu vnitřních nádorových supresorových programů, které slouží k omezení vlastního onkogenního potenciálu (fenomén tzv. vnitřní nádorové suprese). Prahová hladina Myc potřebná k aktivaci apoptózy je nastavena výše než hladina potřebná k zahájení buněčné proliferace, což umožňuje zdravým buňkám proliferovat v reakci na fyziologickou signalizaci a zároveň udržuje účinnou bariéru proti zvýšené (tj. onkogenní) expresi [11]. Narušení rovnováhy mezi udržováním fyziologické hladiny Myc a geny regulujícími odpověď buňky na poškození a apoptózu je pravděpodobně klíčovým faktorem při vývoji *MYC*-asociovaných nádorových onemocnění. Nádorové buňky se v důsledku deregulace signálních drah (např. v důsledku zvýšené exprese antiapoptoticky působícího proteinu Bcl2) mohou vymknout z vnitrobuněčné kontroly a ani přes zvýšenou hladinu proteinu Myc u nich k apoptóze nedochází. Deregulace genu *MYC* spojená se zvýšenou expresí proteinu Myc byla prokázána u celé řady nádorových onemocnění [12].

DEREGULACE *MYC* U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Aktivující mutace v kódující sekvenci genu *MYC* jsou popsány jen vzácně. K deregulaci dochází prostřednictvím nadměrné konstitutivní exprese intaktního proteinu Myc, která je navozena jedním ze tří hlavních mechanismů: **inzerční mutagenézí, genovou amplifikací a chromozomovou translokací/přestavbou.**

Inzerční mutagenéze

Deregulace genu *MYC* prostřednictvím inzerční mutace virového zesilovače

(*enhancer*) je mechanismem vedoucím k nádorovým změnám u aviární leukózy. Aviární leukóza je nádorové onemocnění postihující zejména ptáky a je způsobena aviárním leukózním virem (z rodiny retrovirů), který integruje svůj genetický materiál do hostitelské DNA. Virová DNA obsahuje specifický *enhancer*, který je schopen se inzertovat do blízkosti genu *MYC* a navodit jeho nadměrnou expresi, jež vyvolá abnormální proliferaci buněk a indukuje jejich leukemickou transformaci. Práce zabývající se touto tematikou se staly v 80. letech 20. století vůbec prvními publikacemi popisujícími souvislost deregulace *MYC* se vznikem nádorového onemocnění [13–15]. Aktivace *MYC* prostřednictvím virového zesilovače je silně onkogenní a představuje hlavní příčinu vzniku nádorového onemocnění. Přímá inserce virového zesilovače do blízkosti genu *MYC* u člověka není obvyklá, ačkoli mechanismus aktivace *MYC* virovými sekvencemi nebo onkogenními mechanismy v důsledku virové integrace do lidského genomu je popsán. Např. integrace sekvencí DNA lidského papilomaviru (HPV) do oblasti lokusu 8q24 byla prokázána až u 10 % nádorů pohlavních orgánů asociovaných s HPV. Ve většině takových případů dochází k aktivaci *MYC*, která se projeví podporou růstu nádoru [16].

Genová amplifikace

Deregulace navozená amplifikací (počet kopií genu ≥ 5) je typická především pro agresivní formy solidních nádorů, méně často se nachází u B-buněčných lymfoproliferativních onemocnění. Vyskytuje se nejčastěji u serózního karcinomu vaječníků, karcinomu jícnu, spinocelulárního karcinomu plic, karcinomu dělohy, adenokarcinomu žaludku a plic a dalších [17]. Ačkoli je genová amplifikace *MYC* považována za zjevnou známku deregulace *MYC* v buňce, mechanismus, kterým tato alterace řídí onkogenezi, není zcela jasný. Nejjednodušším vysvětlením je, že amplifikace *MYC* vede ke zvýšení hladiny mRNA a pro-

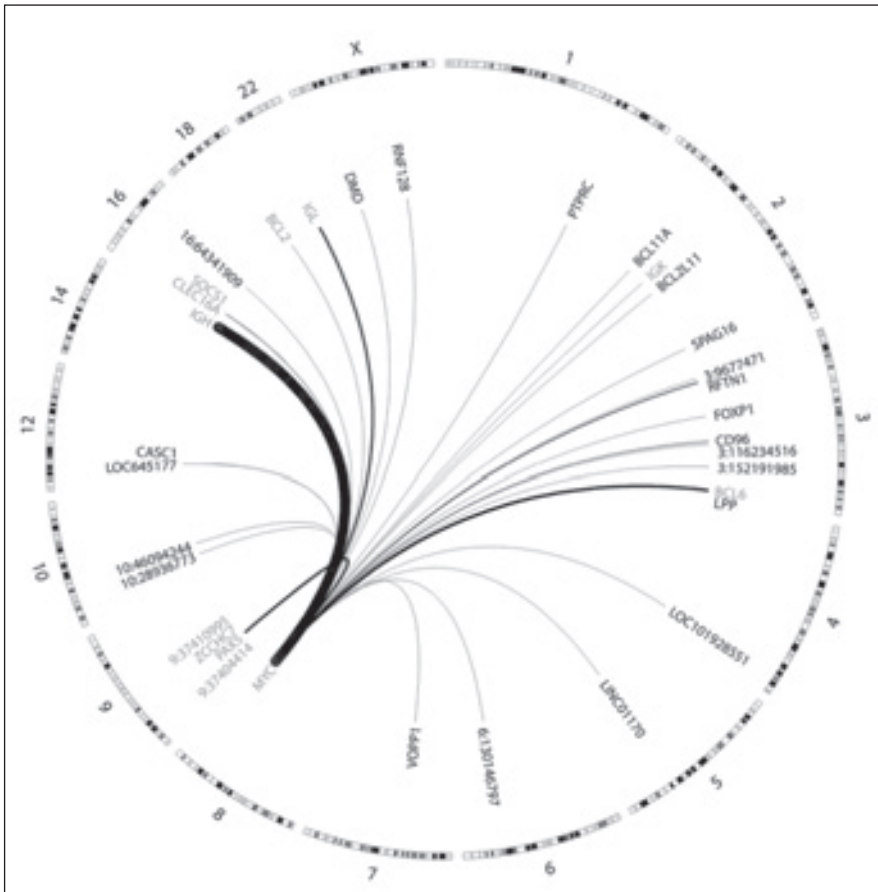
teinu Myc a tato zvýšená hladina je dostatečná ke spuštění proliferativního a onkogenního programu buňky. Amplifikace genu *MYC* však nemusí vždy korelovat se zvýšenou hladinou mRNA nebo proteinu Myc. Např. u B-buněčných lymfomů zvýšení počtu kopií genu *MYC* jednoznačně ovlivňuje hladinu proteinu Myc pouze v případech, kdy je počet kopií genu hodnocen jako mimořádně vysoký (nepočítatelné množství) [18,19].

Chromozomové translokace/přestavby lokusu *MYC*

Deregulace exprese *MYC* prostřednictvím chromozomových translokací pozorujeme u několika typů hematologických malignit, a to zejména B-buněčného původu. Translokace *MYC* s jedním z imunoglobulinových (IG) genů je diagnostickým kritériem pro Burkittův lymfom (BL). Přestavba genu *MYC* se vyskytuje také u 10–15 % případů mnohočetného myelomu a 8–14 % případů difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL) / *high-grade* B-buněčného lymfomu (HGBL) a definuje pacienty s vysokým rizikem [20,21]. Vzácně je přítomna u chronické lymfocytární leukémie a může doprovázet vznik Richterovy transformace [22], velmi výjimečně se vyskytuje i u T-buněčných malignit [23].

Přestavby genu *MYC* vznikají prostřednictvím aberantní aktivity fyziologických mechanismů zodpovědných za vytváření protilátkové diverzity a afinity v germinálním centru lymfatické uzliny [24,25]. Translokace jsou obvykle reciproké, k výměně materiálu dochází po vzniku dvouřetězcových zlomů na chromozomech vyvolaných enzymem *AID* (aktivací indukovaná cytidin deamináza) [25]. Místa zlomu v oblasti 8q24 jsou velmi variabilní [24,26,27]. Následuje ligace úseků nejčastěji prostřednictvím nehomologního spojení konců. Do translokací se zapojuje celé spektrum různých partnerských genů [27–29].

Mezi rekurentní translokační partnery genu *MYC* patří IG geny, a to jak gen pro těžké IG řetězce (*IGH*), tak geny kódující lehké IG řetězce kappa (*IGK*) a lam-



Obr. 3. Translokační partneři genu *MYC* a jejich pozice v genomu. Síla čáry, která spojuje translokační partnery, znázorňuje četnost jejich výskytu. Upraveno dle [24].

bda (*IGH*). Tyto translokace spojují celou kódující sekvenci genu *MYC* se sekvencemi zesilovače transkripce IG genů. Architektura přestavby genu *MYC* s geny pro lehké a těžké IG řetězce se značně liší v závislosti na postavení regulačních oblastí a zesilovačů transkripce IG genů. Zlom na chromozomu 8 typický pro $t(8;14)(q24;q32)$ nejčastěji vzniká v oblasti od 5'konce *MYC* směrem k centroměře, asi ~1,5kb před místem začátku transkripce až po konec intronu 1. Celá kódující oblast genu *MYC* se tak dostává pod kontrolu regulačních sekvencí *IGH* na chromozomu 14. Naopak v případě $t(2;8)(p12;q24)$ a $t(8;22)(q24;q11)$ dochází ke zlomu v místech až 600 kb od 3'oblasti *MYC* směrem k teloměře a regulační sekvence *IGK*, respektive *IGL*, jsou přemístěny do blízkosti genu *MYC* na chromozomu 8. Většina zlomů v oblasti 8q24 leží relativně blízko genu *MYC*, nicméně byly identifikovány

i zlomy vzdálené až několik Mb od 5' nebo 3' *MYC* [24,27]. Translokace $t(8;14)(q24;q32)$ zahrnující gen těžkého imunoglobulinového řetězce (*IGH*) a gen *MYC* byla poprvé pozorována u BL [30]. *IGH* je nejčastějším translokačním partnerem genu *MYC* pozorovaným v přibližně 70–80 % případech BL, ve zbývajících případech vstupují do translokace geny pro lehké imunoglobulinové řetězce *IGK* nebo *IGL* [31].

U ostatních agresivních B-buněčných lymfomů s přestavbou *MYC* (DLBCL/HGBL) vstupuje do translokace s genem *MYC* v polovině případů IG partner, druhou polovinu představují translokace s non-IG geny [24,29,32]. Mezi ně patří celá řada genů a regulačních oblastí napříč celým genomem, např. geny *BCL6*, *PAX5*, *IRAG2*, *RFTN1*, *ZCCHC7*, *SOCS1*, *CD96*, *BCL11*, *IKAROS* a další (obr. 3) [24,27,29]. Zlomy v oblasti 8q24 se v případě translokace *MYC* s tě-

mito non-IG partnery nacházejí častěji v místech přiléhajících k 3'konci genu *MYC*, méně často v místech přiléhajících k 5'*MYC*.

Míra deregulace exprese prostřednictvím translokace genu *MYC* a výsledná hladina proteinu Myc významně závisí na typu translokačního partnera a jeho transkripční aktivitě. Vysoká míra exprese Myc byla prokazatelně častěji pozorována u B-buněčných lymfomů s translokací *MYC/IG* [27,33]. Na příkladu BL lze pozorovat silnou korelaci mezi přestavbou *MYC* s IG geny a produkcí proteinu Myc, což se typicky projevuje intenzivním Myc IHC barvením většiny nádorových buněk [8]. Blízkost IG lokusu s vysokou transkripční aktivitou v B-lymfocytech navodí silnou expresi proteinu Myc. U B-buněčných lymfomů s přestavbou *MYC/non-IG* dosahuje úroveň exprese Myc proteinu u konkrétních translokačních partnerů různých hladin. Např. v případech s translokací *MYC/BCL6* a *MYC/PAX5* jsou hladiny Myc proteinu stejně vysoké jako v případech s translokací *MYC/IG* [29]. U ostatních translokací *MYC/non-IG* byla zaznamenána výrazně nižší míra exprese. Důvodem může být to, že regulační oblasti některých non-IG genů pravděpodobně nemají tak vysoký transkripční potenciál [27,29]. Výsledné množství proteinu Myc proto nepřesáhne nebo jen slabě přesáhne hranici, od které je vzorek považován dle imunohistochemie za pozitivní.

Přestavba genu *MYC* je u DLBCL spojená s významně kratším přežíváním pacientů a agresivnější formou onemocnění [21,32,33]. Deregulace *MYC* prostřednictvím některého z IG-genů je negativním prognostickým faktorem, zatímco deregulace navozená prostřednictvím non-IG genů obecně není indikátorem nepříznivé prognózy [32,33]. Vliv konkrétních non-IG genů na délku přežití ale zatím vyhodnocen nebyl, zejména kvůli malým počtům jednotlivých případů.

Diagnostický význam přestavby genu *MYC* u B-buněčných lymfomů byl definován v 5. revizi WHO klasifikace lymfoidních neoplazií z roku 2022 (WHO-

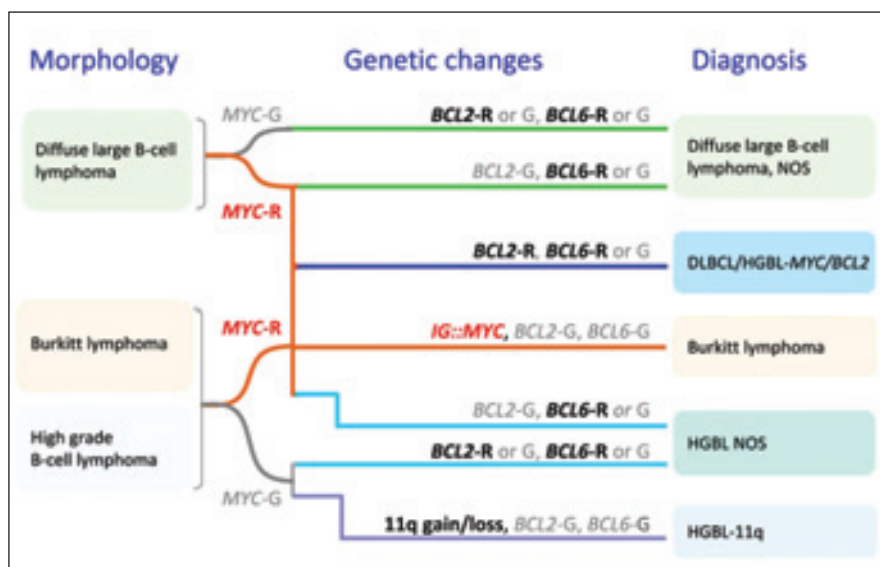
-HAEM5). V rámci klasifikace agresivních B-buněčných lymfomů byl navržen algoritmus, který definuje jednotlivé kategorie na základě kombinace morfolo- gických znaků a genetických změn (obr. 4) [34].

Přestavba genu *MYC* byla identifikována jak u lymfomů s původem z buněk germinálního centra, tak u lymfomů vzniklých z postgerminálních buněk. Ve skupině B-buněčných lymfomů s DLBCL morfolo- gií se dle buněčného původu rozlišují tři subtypy: GCB-DLBCL (vy- cházející z buněk germinálního centra), ABC-DLBCL (vznikající z aktivovaných B- lymfocytů) [35] a třetí malou skupinu tvoří případy, které nesplňují kritéria zařazení ani do jedné ze skupin a jsou označovány jako neklasifikovatelné [36]. V podskupině GCB-DLBCL jsou téměř výhradně zastoupeny případy s přestavbou *MYC* a *BCL2*, zatímco přestavba genu *MYC* a *BCL6* je ve větší míře popisována u ABC-DLBCL [37]. Navíc v podskupině ABC-DLBCL byla výrazně častěji pozorována zvýšená exprese *MYC*, která nebyla asociována s žádnou strukturní varian- tou genu, a naznačuje tedy přítomnost alternativních mechanismů, které řídí expresi *MYC* u tohoto subtypu [18].

B-buněčné lymfomy s přestavbou genu *MYC* a *BCL2* jsou známé také jako lymfomy s dvojitým zásahem (*double hit* – DH), popřípadě s trojitým zásahem (*triple hit*, TH), pokud je současně přítomna i přestavba genu *BCL6*. Představují asi 3–8 % případů všech DLBCL/HGBL. Kombinace antiapoptotického působení genu *BCL2* společně s proliferáčním pů- sobením genu *MYC* se ve výsledku vy- značuje zvláště agresivním průběhem choroby. Navzdory variabilní morfolo- gii tvoří tyto případy relativně homogenní skupinu se shodnými biologickými znaky a genovou expresí, a byly proto vy- členěny do samostatné klasifikační pod- jednotky DLBCL/HGBL-*MYC/BCL2* [34].

Alternativní způsoby deregulace *MYC*

U některých nádorů byla zazname- nána nadměrná exprese proteinu Myc



Obr. 4. Algoritmus pro klasifikaci agresivních B-buněčných lymfomů podle WHO-HAEM5. Přestavba genu *MYC* s jedním s IG genů je diagnostickým kritériem BL, a to na pozadí buněk různé morfolo- gie. Další klasifikační podjednotkou, která je také definována přítomností přestavby genu *MYC* je DLBCL/HGBL s přestavbou genů *MYC* a *BCL2*. Na rozdíl od BL není přestavba genu *MYC* spojována s konkrétním translokačním partnerem, kterým může být jak IG gen, tak non-IG partner. Podmínkou pro zařazení této skupiny je současná přítomnost přestavby genu *BCL2*, případně přestavby *BCL2* i *BCL6*. Přestavba genu *MYC* se může vyskytnout i ve skupinách DLBCL NOS nebo HGBL NOS. Jde o případy přestavby genu *MYC* s IG i non-IG geny, anebo případy s přestavbou genu *MYC* a zároveň přestavbou genu *BCL6*. Převzato z [34]; užití v souladu s CCL 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>; na obrázku nebyly provedeny žádné změny. R – přestavba; G – germinální uspořádání; IG::MYC – translokace genu *MYC* k lokusu genu pro imunoglobulinový řetězec; DLBCL, NOS – difuzní velkobuněčný B-lymfom, blíže nespecifikovaný; HGBL, NOS – *high-grade* B-buněčný lymfom, blíže nespecifikovaný; HGBL-11q – *high-grade* B-buněčný lymfom s aberacemi 11q.

i při absenci přímého zásahu samot- ného genu *MYC*. Tu může navodit aber- rantní aktivace signálních drah, jako je např. Wnt/ β -Catenin u kolorektálního karcinomu [38], aktivace NOTCH1 sig- nalizace a ztráta funkce *PTEN* u akutní T- lymfoblastické leukémie [39,40] nebo aktivace *JAK/STAT* u chronické myeloidní leukémie [41,42]. Na zvýšení hladiny Myc v buňce se mohou podílet i změny v posttranskripčních mechanismech, např. mutace v komponentách ubikvitin ligázy spojená se snížením degradace proteinu Myc [43] nebo zvýšená aktivita Ras-dráhy, která vede k fosforylaci pro- teinu Myc, a tím umožňuje jeho stabili- zaci a akumulaci [44]. Navození vysoké exprese Myc také souvisí s dlouhým ne- kódujícím RNA genem *PVT1*, který se na-

chází v těsné blízkosti genu *MYC*. Gen *PVT1*, který je až v 98 % případů amplifi- kován společně s *MYC*, zprostředkovává pomocí pozitivní zpětné vazby vysokou expresi *MYC* mRNA [45]. Vyšší hladiny *MYC* mRNA byly popsány i v souvislosti s mutací genu *TP53*, která velmi často doprovází amplifikaci genu *MYC* [46].

Současné zvýšení exprese Myc a Bcl2, které nesouvisí s chromozomovými přestavbami, je popsáno u přibližně 20–30 % DLBCL/HGBL [47]. Tyto případy se nazývají *double expressor* (DE) lym- fomy, ale vzhledem k heterogenitě je- jich molekulárního pozadí a mechani- zmů navozujících zvýšenou expresi Myc a Bcl2 netvoří žádnou konkrétní klasifi- kační podjednotku [47,48]. Význam roz- lišení DE lymfomů spočívá především

v odhalení pacientů s vyšším rizikem, přestože nevykazují tak významně agresivní průběh onemocnění jako DH lymfomy [48–50].

Vzácně může být gen *MYC* deregulován také prostřednictvím somatických hypermutací, které následně mohou ovlivňovat hladinu proteinu Myc. Somatické hypermutace jsou fyziologickým jevem zajišťujícím zvýšení afinity imunoglobulinu k danému antigenu. Frekvence a charakter mutací se u BL a DLBCL liší. Mutace zvyšující aktivitu *MYC* (tzv. *gain-of-function*) jsou běžné u BL (mutace T58, F138). U DLBCL jsou však identifikovány v méně než 2 %, a to v případech s přestavbou genu *MYC*, u nichž jsou asociované s podstatně horším přežitím pacientů. Převážná většina ostatních mutací nalezených u DLBCL se podílí na snížení exprese proteinu Myc a souvisí naopak s lepší prognózou onemocnění [51].

U přibližně 8 % případů DLBCL se v sekvenci genu *MYC* může vyskytovat jednonukleotidový polymorfismus *MYC-N11S*, který silně koreluje s negativitou IHC barvení Myc pomocí protilátky Y69. Tato varianta pravděpodobně narušuje vazebné místo pro protilátku Y69 a může být jednou z příčin Myc negativity dle IHC barvení i přes prokázanou přítomnost translokace genu *MYC* [18].

Celkově lze říci, že mutace *MYC* u DLBCL jsou doprovodné, tedy nejedná se o kauzální mutace, které by se významně podílely na vývoji lymfomu.

DETEKCE EXPRESE PROTEINU *MYC*

Nejběžnější metodou užívanou v rutinní praxi je IHC vyšetření s použitím monoklonálních protilátek (např. Y69). Diskutovaným problémem při tomto vyšetření je variabilita v prahových hodnotách, od kterých je vzorek považován za pozitivní. Ta se může u jednotlivých pracovišť lišit. Vzorek je obvykle považován za pozitivní při nálezu 40–50 % Myc pozitivních buněk. Posuzuje se význam sledování i jiných hodnot, např. exprese Myc může být již od 10 % pozitivních buněk

považována za indikátor rizikových pacientů [19]. Expresе zaznamenaná ve více než 70 % buněk může značit přestavbu genu *MYC* [49]. Pro klinickou praxi by bylo vhodné sjednotit hodnocení IHC exprese Myc a standardizovat prahové hodnoty mezi pracovišti. Důležitým faktorem, který může mít vliv na úspěšnost IHC barvení vzorku a míru zachytu pozitivních buněk, je fixační čas bioptovaného materiálu a jeho reprezentativnost vzhledem k danému onemocnění. Expresi lze také sledovat na úrovni mRNA pomocí kvantitativní PCR, expresních mikročipů, RNA-Seq nebo přímo digitálním počítáním jednotlivých molekul mRNA s využitím platformy nCounter.

DETEKCE PŘESTAVEB GENU *MYC*

Detekce chromozomových translokací zahrnujících gen *MYC* je zásadní v klinické diagnostice agresivních B-buněčných lymfomů. Vyšetřování přestavby genu *MYC* pomocí molekulárně-biologických metod založených na PCR se běžně nepoužívá. Vzhledem k velké variabilitě zlomových míst a translokačních partnerů je technicky náročné navržení vhodných primerů pro pokrytí všech možných variant a vyšetření má tímto jen omezenou senzitivitu. Cenné informace může přinést stanovení karyotypu lymfomových buněk, které dokáže určit partnerský chromozom translokace *MYC*, ale disponuje jen nízkou rozlišovací schopností (5–10 Mb). Dalšími nevýhodami je nutnost kultivace nativního materiálu, kterého je v případě punkčních biopsií velmi malé množství, a také potřeba získat dělič se nádorové buňky. V praxi se však nejčastěji setkáváme s požadavkem na vyšetření přestaveb genu až po potvrzení histopatologického nálezu lymfomu. Optimálním a také nejvyužívanějším způsobem je metoda **fluorescenční in-situ hybridizace (FISH)**, která umožňuje detekci translokace jak na nativním materiálu, tak na vzorcích parafinových řezů tkáně fixované ve formalínu (FFPE). FISH představuje robustní a dobře reprodukovatelnou metodu s vysokou citlivostí, pomocí které lze určit jak přestavby, tak početní abnormality genu.

Pro detekci přestavby genu *MYC* jsou běžně komerčně dostupné dva typy fluorescenčních sond, tzv. *break-apart* (zlomové) a fúzní (translokační) sondy. *Break-apart* sondy jsou směsí dvou odlišně fluorescenčně značených sekvencí DNA, které hybridizují k místům nejčastějších zlomů ze strany 5' *MYC* a ze strany 3' *MYC*. Druhou možností představují fúzní sondy značené systémem *dual color dual fusion*, které se využívají k detekci vzájemné translokace dvou konkrétních genů. Oblast každého ze sledovaných genů je značena jiným fluorochromem a zahrnuje sekvence před i za nejčastějšími místy zlomu. Fluorescenční sondy pro detekci přestavby genu *MYC* nabízí široké spektrum výrobců, nicméně pouze některé z nich jsou optimální pro použití na FFPE vzorcích, u kterých je vyžadováno použití sond se silnějšími fluorescenčními signály. Sondy mohou mít rozlišné pokrytí sekvencí v blízkostech zlomů, a tudíž jinou úspěšnost při zachytu pozitivních vzorků. Problematické mohou být zejména případy přestavby genu *MYC* s non-IG translokačními partnery a se zlomy v blízkosti 3' oblasti nebo se zlomy ve větší vzdálenosti od 5' *MYC* [24]. *Break-apart* sondy spolehlivě detekují přestavby genu *MYC* přibližně v 95 % případů [29,37,52]. Selhávají ale v případech tzv. kryptických translokací, u kterých nedochází k rozsáhlým chromozomovým přestavbám a k oddálení původně spojených lokusů, ale pouze k inzerci velmi malých úseků obsahujících regulační sekvence/zesilovače transkripce do blízkosti onkogenu. Kryptické translokace je většinou možné odhalit použitím fúzní sondy (např. *MYC/IGH*), proto se jako optimální přístup pro zachycení největšího množství případů jeví použití obou typů sond [37,52].

FFPE preparáty vykazují větší variabilitu v kvalitě hybridizace a ve fluorescenci pozadí než běžné cytogenetické preparáty. Během přípravy ultratenkého řezu dochází k seříznutí buněk na hranici řezu

vzorku, a tím k možné ztrátě signálů v těchto oblastech, jinde se vrstvy buněk naopak mohou překrývat [53]. Z tohoto důvodu je vyhodnocení některých sond na FFPE vzorcích problematictější. Úspěšnost FISH na FFPE vzorcích je také ovlivněna nekrozami tkáně a podmínkami fixace materiálu. Biopovaný materiál by měl být ideálně okamžitě fixován formalínem, aby se zabránilo degradaci tkáně, a doba fixace by měla být řádně kontrolována podle velikosti vzorku. Jak hypo-, tak hyperfixace ovlivňují intenzitu signálů FISH sond, často jsou signály slabé nebo úplně chybí. Vzorky obsahující kostní materiál procházejí procesem odvápnění, který výrazně ovlivňuje navázání FISH sond a způsobuje, že v odvápněném materiálu obvykle nelze detekovat žádné signály [54].

ZÁVĚR

Regulace aktivity genu *MYC* se liší jak mezi normálními a nádorovými tkáněmi, tak i mezi různými nádory navzájem. Pochopení fyziologické funkce genu, stejně jako jeho role v patogenezi nádorů, jsou klíčovými předpoklady pro přesné stanovení prognózy onemocnění a volbu nejvhodnější léčebné strategie. Deregulace *MYC* je výsledkem různých genových aberací nebo alternativních způsobů aktivace genu. Deregulace prostřednictvím přestavby genu *MYC* je specificky spjata zejména s vývojem agresivních typů B-buněčných lymfomů, má významný dopad na průběh onemocnění a může mít vliv na výsledek léčby pacientů. Rutinní laboratorní diagnostika by měla zahrnovat jak IHC zhodnocení proteinu Myc, tak vyšetření přestavby genu *MYC* pomocí FISH. Jako ideální se jeví kombinace obou těchto metodik.

Literatura

- Zeller KI, Zhao XD, Lee CWH, et al. Global mapping of c-Myc binding sites and target gene networks in human B cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:17834–17839. doi:10.1073/pnas.0604129103.
- Dang CV, O'Donnell KA, Zeller KI, Nguyen T, Osthus RC, Li F. The c-Myc target gene network. *Semin Cancer Biol.* 2006;16:253–264. doi:10.1016/j.semcancer.2006.07.014.
- Carabet L, Rennie P, Cherkasov A. Therapeutic inhibition of Myc in cancer. *Structural bases and computer-aided drug discovery approaches.* *Int J Mol Sci.* 2018;20:120. doi:10.3390/ijms20010120.
- Blackwell TK, Huang J, Ma A, et al. Binding of myc proteins to canonical and noncanonical DNA sequences. *Mol Cell Biol.* 1993;13:5216–5224. doi:10.1128/MCB.13.9.5216.
- Nie Z, Hu G, Wei G, et al. C-Myc is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem cells. *Cell.* 2012;151:68–79. doi:10.1016/j.cell.2012.08.033.
- Ahmadi SE, Rahimi S, Zarandi B, Chegeni R, Safa M. MYC: a multipurpose oncogene with prognostic and therapeutic implications in blood malignancies. *J Hematol Oncol.* 2021;14:121. doi:10.1186/s13045-021-01111-4.
- Thomas LR, Tansey WP. Proteolytic control of the oncoprotein transcription factor Myc. *Adv Cancer Res.* 2011;110:77–106. doi:10.1016/B978-0-12-386469-7.00004-9.
- Chisholm KM, Bangs CD, Bacchi CE, Kirsch HM, Cherry A, Natkunam Y. Expression profiles of MYC protein and MYC gene rearrangement in lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:294–303. doi:10.1097/PAS.0000000000000365.
- Wilson A, Murphy MJ, Oskarsson T, et al. C-Myc controls the balance between hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Genes Develop.* 2004;18:2747–2763. doi:10.1101/gad.313104.
- Evan GI, Christophorou M, Lawlor EA, et al. Oncogene-dependent tumor suppression: using the dark side of the force for cancer therapy. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2005;70:263–273. doi:10.1101/sqb.2005.70.054.
- Murphy DJ, Junttila MR, Pouyet L, et al. Distinct thresholds govern Myc's biological output in vivo. *Cancer Cell.* 2008;14:447–457. doi:10.1016/j.ccr.2008.10.018.
- Kalkat M, De Melo J, Hickman K, et al. MYC deregulation in primary human cancers. *Genes.* 2017;8:151. doi:10.3390/genes8060151.
- Hayward WS, Neel BG, Astrin SM. Activation of a cellular onc gene by promoter insertion in ALV-induced lymphoid leukosis. *Nature.* 1981;290:475–480. doi:10.1038/290475a0.
- Payne GS, Bishop JM, Varmus HE. Multiple arrangements of viral DNA and an activated host oncogene in bursal lymphomas. *Nature.* 1982;295:209–214. doi:10.1038/295209a0.
- Robinson HL, Gagnon GC. Patterns of proviral insertion and deletion in avian leukosis virus-induced lymphomas. *J Virol.* 1986;57:28–36. doi:10.1128/jvi.57.1.28-36.1986.
- Peter M, Rosty C, Couturier J, Radvanyi F, Teshima H, Sastre-Garau X. MYC activation associated with the integration of HPV DNA at the MYC locus in genital tumors. *Oncogene.* 2006;25:5985–5993. doi:10.1038/sj.onc.1209625.
- Schaub FX, Dhankani V, Berger AC, et al. Pan-cancer alterations of the MYC oncogene and its proximal network across the cancer genome atlas. *Cell Systems.* 2018;6:282–300. doi:10.1016/j.cels.2018.03.003.
- Collinge BJ, Ben-Neriah S, Chong LC, et al. Impact of MYC and BCL2 structural variants in tumors of DLBCL morphology and mechanisms of false-negative MYC IHC. *Blood.* 2021;137:2196–2208. doi:10.1182/blood.2020007193.
- Valera A, Lopez-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunotherapy. *Haematologica.* 2013;98:1554–1562. doi:10.3324/haematol.2013.086173.
- Jin X, Li H, Zhang D, et al. Myc rearrangement redefines the stratification of high-risk multiple myeloma. *Cancer Med.* 2024;13:e7194. doi:10.1002/cam4.7194.
- Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood.* 2009;114:3533–3537. doi:10.1182/blood-2009-05-220095.
- Li Y, Hu S, Wang SA, et al. The clinical significance of 8q24/MYC rearrangement in chronic lymphocytic leukemia. *Modern Pathol.* 2016;29:444–451. doi:10.1038/modpathol.2016.35.
- Li Q, Pan S, Xie T, Liu H. MYC in T-cell acute lymphoblastic leukemia: functional implications and targeted strategies. *Blood Sci.* 2021;3:65–70. doi:10.1097/BS9.0000000000000073.
- Chong LC, Ben-Neriah S, Slack GW, et al. High-resolution architecture and partner genes of MYC rearrangements in lymphoma with DLBCL morphology. *Blood Adv.* 2018;2:2755–2765. doi:10.1182/bloodadvances.2018023572.
- Ye X, Ren W, Liu D, et al. Genome-wide mutational signatures revealed distinct developmental paths for human B cell lymphomas. *J Exp Med.* 2021;218(2):e20200573. doi:10.1084/jem.20200573.
- Muñoz-Mármol AM, Sanz C, Tapia G, et al. MYC status determination in aggressive B-cell lymphoma FISH probe selection: the impact of FISH probe selection. *Histopathol.* 2013;63:418–424. doi:10.1111/his.12178.
- Bertrand P, Bastard C, Maingonnat C, et al. Mapping of MYC breakpoints in 8q24 rearrangements involving non-immunoglobulin partners in B-cell lymphomas. *Leukemia.* 2007;21:515–523. doi:10.1038/sj.leu.2404529.
- Valera A, Epistolio S, Colomo L, et al. Definition of MYC genetic heteroclonality in diffuse large B-cell lymphoma with 8q24 rearrangement and its impact on protein expression. *Modern Pathol.* 2016;29:844–853. doi:10.1038/modpathol.2016.71.
- Hilton LK, Collinge B, Ben-Neriah S, et al. Motive and opportunity: MYC rearrangements in high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements (an LLMP study). *Blood.* 2024;144:525–540. doi:10.1182/blood.2024024251.
- Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, Patterson D, Gallo RC, Croce CM. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome

8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Nat Acad Sci*. 1982;79:7824–7827. doi:10.1073/pnas.79.24.7824.

31. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012;379:1234–1244. doi:10.1016/S0140-6736(11)61177-X.
32. Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 2019;37:3359–3368. doi:10.1200/JCO.19.00743.
33. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*. 2015;126:2466–2474. doi:10.1182/blood-2015-05-647602.
34. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
35. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503–511. doi:10.1038/35000501.
36. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *New Engl J Med*. 2008;359:2313–2323. doi:10.1056/NEJMoa0802885.
37. Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*. 2018;131:2060–2064. doi:10.1182/blood-2017-12-820605.
38. Rennoll S. Regulation of MYC gene expression by aberrant Wnt/b-catenin signaling in colorectal cancer. *World J Biol Chem*. 2015;6:290–300. doi:10.4331/wjbc.v6.i4.290.
39. Weng AP, Millholland JM, Yashiro-Ohtani Y, et al. C-Myc is an important direct target of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Genes Develop*. 2006;20:2096–2109. doi:10.1101/gad.1450406.
40. Toribio ML, González-García S. Notch partners in the long journey of T-ALL pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023;24:1383. doi:10.3390/ijms24021383.
41. Xie S, Lin H, Sun T, Arlinghaus RB. Jak2 is involved in c-Myc induction by Bcr-Abl. *Oncogene*. 2002;21:7137–7146. doi:10.1038/sj.onc.1205942.
42. Dutta P, Willis XL. Role of the JAK-STAT signalling pathway in cancer. In: eLS. John Wiley & Sons, 2013. doi:10.1002/9780470015902.a0025214.
43. Welcker M, Orian A, Jin J, et al. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation. *Proc Nat Acad Sci*. 2004;101:9085–9090. doi:10.1073/pnas.0402770101.
44. Sears R, Nuckolls F, Haura E, Taya Y, Tamai K, Nevins JR. Multiple Ras-dependent phosphorylation pathways regulate Myc protein stability. *Genes Develop*. 2000;14:2501–2514. doi:10.1101/gad.836800.
45. Tseng YY, Moriarity BS, Gong W, et al. PVT1 dependence in cancer with MYC copy-number increase. *Nature*. 2014;512:82–86. doi:10.1038/nature13311.
46. Ulz P, Heitzer E, Speicher MR. Co-occurrence of MYC amplification and TP53 mutations in human cancer. *Nature Gen*. 2016;48:104–106. doi:10.1038/ng.3468.
47. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment. *Cancer*. 2018;124:4622–4632. doi:10.1002/cncr.31646.
48. Meriranta L, Pasanen A, Alkodsí A, Haukka J, Karjalainen-Lindsberg M-L, Leppä S. Molecular background delineates outcome of double protein expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4:3742–3753. doi:10.1182/bloodadvances.2020001727.
49. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30:3460–3467. doi:10.1200/JCO.2011.41.4342.
50. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC / BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2017;35:2515–2526. doi:10.1200/JCO.2016.70.3660.
51. Xu-Monette ZY, Deng Q, Manyam GC, et al. Clinical and biologic significance of MYC genetic mutations in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22:3593–3605. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2296.
52. Kim H, Kim H-J, Kim S-H. Diagnostic approach for double-hit and triple-hit lymphoma based on immunophenotypic and cytogenetic characteristics of bone marrow specimens. *Ann Lab Med*. 2020;40:361–369. doi:10.3343/alm.2020.40.5.361.
53. Tang Z, Gu J, Tang G, Medeiros LJ. Quality assurance/quality control of fluorescence in situ hybridization tests in hematologic malignancies. *OBM Genetics*. 2018;2:038. doi:10.21926/obm.genet.1804038.
54. Sugita S, Hasegawa T. Practical use and utility of fluorescence in situ hybridization in the pathological diagnosis of soft tissue and bone tumors. *J Orth Sci*. 2017;22:601–612. doi:10.1016/j.jos.2017.02.004.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

MV – příprava rukopisu

HU – korekce a revize rukopisu

PODĚKOVÁNÍ

Práce je podpořena granty IGA LF 2024 001, MH ČR RVO (FNOI, 00098892).

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou v konfliktu zájmu a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne: 24. 2. 2025.

Přijato po recenzi dne: 30. 4. 2025.

Mgr. Michaela Vatólíková

Laboratoř cytogenomiky

Hemato-onkologická klinika

LF UP a FN Olomouc

Zdravotníků 248/7

Olomouc 779 00

e-mail: michaela.vatolikova@fnol.cz

Moderní strategie léčby chronické lymfatické leukémie – význam fixních režimů a jejich opětovného využití

Modern strategies for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia – the importance of fixed-duration regimens and their reuse

Šimkovič M., ěcsiová D., Vodárek P.

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

SOUHRN: Zavedení režimů s fixní délkou terapie představuje významný posun v léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL), neboť umožňuje dosažení hlubokých remisí bez nutnosti trvalé medikace. Kombinace cílených léčiv, zejména venetoklaxu s obinutuzumabem nebo inhibítozem Brutonovy tyrosinkinázy, vykazují vysokou účinnost a příznivý bezpečnostní profil, přičemž pacientům poskytují možnost tzv. „lékových prázdnin“. Tento přístup je nejen klinicky efektivní, ale i nákladově výhodný. Stále častěji se objevuje otázka možnosti opakovaného podání těchto režimů v případě relapsu, tedy tzv. *retreatment*. Dostupná data ze studie Murano i reálné praxe naznačují, že *retreatment* venetoklaxových režimů může být účinný a bezpečný u vybraných pacientů, zejména pokud došlo k relapsu až po delším období. Tento přístup již reflektují i česká a zahraniční odborná doporučení, která uvádějí *retreatment* jako vhodnou strategii u pacientů, jejichž odpověď trvala alespoň 1–2 roky po dokončení léčby. Lze shrnout, že fixní režimy představují efektivní moderní přístup k léčbě CLL a možnost jejich opakovaného použití otevírá nové perspektivy sekvenční terapie v klinické praxi. Vzhledem k tomu, že dosavadní důkazy vycházejí zejména z retrospektivních analýz a omezených kohort, je k jednoznačnému potvrzení účinnosti a bezpečnosti této strategie zapotřebí prospektivních studií s jasně definovaným designem a dlouhodobým sledováním.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronická lymfocytární leukémie – venetoklax – fixní délka léčby – *retreatment*

SUMMARY: The introduction of fixed-duration therapy regimens marks a significant advance in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL), as it enables the attainment of deep remissions without the need for continuous medication. Combinations of targeted agents – particularly venetoclax with obinutuzumab or a Bruton's tyrosine kinase inhibitor – demonstrate high efficacy and a favourable safety profile, offering patients the opportunity for so called “treatment holidays”. This approach is not only clinically effective, but also cost efficient. Increasingly, attention is turning to the possibility of re administration of these regimens in the event of relapse, i.e. *retreatment*. Available data from the MURANO study and real world practice suggest that venetoclax based *retreatment* may be both efficacious and safe in selected patients, particularly where relapse occurs after a prolonged remission. This strategy is now reflected in both Czech and international clinical guidelines, which recommend *retreatment* as a suitable option for patients whose response lasted for at least one to two years following completion of therapy. In summary, fixed duration regimens constitute an effective and modern approach to CLL management, and the potential for their repeated use opens new horizons for sequential therapy in clinical practice. As the existing evidence is drawn mainly from retrospective analyses and limited cohorts, prospective trials with clearly defined design and long term follow up are needed to definitively confirm the efficacy and safety of this strategy.

KEY WORDS: chronic lymphocytic leukaemia – venetoclax – fixed-duration therapy – *retreatment*

Režimy s fixní délkou podávání cílených perorálních preparátů se staly standardem léčby chronické lymfocytární leukémie (CLL) [1–4]. Důvodů, proč se tomu tak stalo, je několik. Jedním z klíčových

přínosů je možnost tzv. “lékových prázdnin” – období po ukončení definovaného léčebného cyklu, kdy pacienti nemusí pokračovat v kontinuální medikaci. Tento přístup představuje alternativu

k dlouhodobé terapii inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, která vyžaduje trvalé podávání léčiva a je spojena s dlouhodobými nežádoucími účinky [5]. Ve skutečnosti jde o návrat ke konceptu ča-

Tab. 1. Dlouhodobá účinnost fixních režimů bez chemoterapie ve vybraných studiích.

| Studie | Fáze | Linie | Léčba | PFS | Medián PFS |
|------------|------|--------|-------|--------------------|------------------------|
| CAPTIVATE* | 2 | 1. | I+V | 5,5leté PFS ≈ 65 % | N/D |
| GLOW | 3 | 1. | I+V | 5,5leté PFS 51,7 % | N/D |
| FLAIR | 3 | 1. | I+V | 4leté PFS 93,5 % | N/D |
| CLL13 | 3 | 1. | VenO | 4leté PFS 81,8 % | N/D |
| CLL14 | 3 | 1. | VenO | 6leté PFS 53 % | medián PFS 76,2 měsíce |
| MURANO | 3 | RR CLL | V+R | 7leté PFS 23 % | medián PFS 54 měsíce |

*kohorta s fixní délkou terapie

I+V – ibrutinib + venetoklax; N/D – nebylo dosaženo; PFS – období do progresu; RR – relabovaná/refrakterní; V+R – venetoklax + rituximab; VenO – venetoklax + obinutuzumab

sově omezené léčby známému z éry chemoimunoterapie, např. u režimů FCR nebo BR [6,7]. Významnou výhodou fixně nastavené délky léčby je rovněž její nákladová efektivita – při vysokých cenách cílené terapie hraje délka podávání zásadní roli v optimalizaci nákladů na zdravotní péči.

Ačkoli dosud neexistuje jasně definovaná optimální sekvenční strategie u CLL a volba léčebného postupu zůstává mnohdy obtížná, režimy s fixní délkou podávání si v posledních letech získávají rostoucí pozornost díky kombinaci vysoké účinnosti (tab. 1), příznivého bezpečnostního profilu a výhod časového omezení. K představitelům těchto režimů patří kombinace inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) s inhibitory Bcl-2, jako jsou ibrutinib s venetoklaxem (I+V), nebo venetoklax s obinutuzumabem (VenO) [8–12]. Výsledky studií CAPTIVATE, Glow, FLAIR a CLL14 jednoznačně potvrzují dlouhodobou účinnost těchto schémat. Např. 5leté období do progresu ve studii CAPTIVATE (kohorta s fixní délkou léčby) dosáhlo přibližně 65 % pacientů při podání kombinace I+V [12]. Přesto je stále zapotřebí porovnávat nové kombinace BTKi/BCL2 se zavedenými režimy typu VenO v rámci randomizovaných studií.

Jedním z často zmiňovaných přínosů fixních režimů VenO a I+V je příznivý profil z pohledu nízkého rizika vzniku genetické rezistence. Ve studii CLL14 nebyly při relapsu po léčbě VenO identi-

fikovány sekvenční varianty v genech *BCL2* [13]. Podobně ve studii CAPTIVATE nebyly pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 25 pacientů při progresi detekovány mutace typické pro vznik rezistence (*BTK*, *BCL2* ani *PLCG2*) [14]. Ve studii MURANO však podrobnější analýza pomocí vysoce senzitivní kapkové digitální PCR (ddPCR) prokázala přítomnost mutací BAX u 4 z 28 pacientů a PMAIP1 u 2 z 28. Sekvenční varianty *BCL2* (*G101V*, *D103Y*, *A113G* a kombinace *G101V* s *A113G*) byly detekovány u 4 z 42 pacientů [15,16]. Tyto nálezy podporují účinnost fixních režimů bez jasného selekčního tlaku na známé rezistentní klony. Je však nutné zohlednit, že senzitivnější techniky, jako ve studii Murano, mohou detekovat mutace s nízkou alelickou frekvencí. Kromě toho je třeba počítat s možností přetrvání rezistentních subklonů v lymfatických uzlinách, které nejsou zachytitelné při analýze periferní krve či kostní dřeně. Významnou roli v rozvoji rezistence navíc sehrávají i negenetické mechanismy.

Jak bylo uvedeno, kombinace BTKi s inhibitory BCL2 v režimu s fixní délkou trvání se dnes řadí k hlavním možnostem léčby CLL. Musíme si však položit otázku, zda tento přístup nevede k příliš brzkému „vyčerpání“ dvou zásadních terapeutických tříd hned v úvodu léčby. Možnou odpovědí je, že pro situace relapsu po uvedené léčbě je již k dispozici nekovalentní BTK inhibitor pirtobrutinib, a zároveň se ve studiích objevují

nadějné výsledky s BTK degradéry nebo CAR-T buněčnou terapií. Klíčovým argumentem pro využívání kombinace BTKi s inhibitory BCL2 je také možnost opětovného využití stejného režimu v pozdějších liniích – tzv. *retreatment*. Otázkou zůstává, jaká data tuto strategii skutečně podporují.

V roce 2022 publikovali Thompson et al. výsledky dosud největší retrospektivní multicentrické analýzy zaměřené na opětovné podání venetoklaxu u pacientů s CLL [17]. Do studie bylo zařazeno 46 pacientů. Data pocházela z 15 zapojených pracovišť, dále z databáze CLL Collaborative Study of Real-World Evidence a ze studie Murano. Sledovaná kohorta zahrnovala prognosticky nepříznivou populaci: 40 % pacientů bylo předléčeno BTKi, 25 % mělo del(17p), 15,6 % mutaci TP53 a 82,1 % vykazovalo nemutovaný IGHV. Většina pacientů (91,3 %) obdržela první venetoklaxový režim (Ven1) jako léčbu relabované/refrakterní CLL. Celková míra odpovědi (ORR) činila 95,7 %, s podílem CR a PR shodně 47,8 %. *Retreatment* venetoklaxem (Ven2) byl nejčastěji podáván jako monoterapie (45,7 %) nebo v kombinaci s rituximabem (28,2 %), obinutuzumabem (10,9 %) či ibrutinibem (4,4 %) nebo v jiném léčebném schématu (10,9 %). ORR při Ven2 dosáhla 79,5 %, s 33,3 % kompletních a 46,2 % parciálních remisí. Medián PFS činil 25 měsíců (95% CI 17–42) a výskyt syndromu z nárového rozpadu byl nízký (8,6 %), což po-

tvrdí příznivý bezpečnostní profil i při opakovaném podání. Je ovšem třeba poukázat na několik limitací této analýzy. Data byla získána retrospektivně, bez centrálního hodnocení odpovědi, a zahrnovala heterogenní populaci pacientů léčených v různých liniích a kombinacích. Tyto skutečnosti mohly ovlivnit interpretaci výsledků.

Další cenná data přinesla finální analýza studie Murano, ve které byly prezentovány také výsledky substudie zaměřené na *retreatment* venetoklaxem s rituximabem (VenR) u pacientů s relabovanou/refrakterní CLL [15]. *Retreatment* VenR byl podán 25 pacientům s mediánem odstupem 2,3 roku od první terapie. Jednalo se o populaci s vysokým rizikem – 92 % mělo del(17p), TP53 mutaci, nemutovaný IGHV nebo komplexní karyotyp. Celková míra odpovědi činila 72 % (6 CR, 12 PR), medián PFS byl 23,3 měsíce (95% KI 15,6–24,3) a 32 % pacientů dosáhlo nedetekovatelnou minimální reziduální nemoc (MRN) v průběhu léčby, přičemž žádný pacient si neudržel nedetekovatelnou MRN do konce léčby. Delší období do progresu bylo zaznamenáno u pacientů s odstupem ≥ 2 roky od první léčby. *Retreatment* byl obecně dobře tolerován, bez nových bezpečnostních rizik. Přestože doba remise byla kratší než po první terapii, dosažený medián období do další léčby (TTNT) 63 měsíců potvrzuje, že *retreatment* může prodloužit účinek terapie přibližně o další dva roky. Je však nutné mít na paměti, že tato data pocházejí ze studie s pacienty původně léčenými chemoimunoterapií a nemusí být plně přenositelná na současnou populaci s expozicí moderním cíleným látkám.

Právě z tohoto důvodu jsou s velkým očekáváním vyhlíženy výsledky studie ReVenG – multicentrické, otevřené, nerandomizované studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost *retreatment* kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu u pacientů s CLL, kteří dříve dosáhli odpovědi na 12měsíční fixní léčbu VenO [18]. Do studie jsou zařazeni pa-

cienti s diagnózou CLL, kteří po první léčbě dosáhli léčebné odpovědi a prodělali progresi nejdříve 12 měsíců po poslední dávce venetoklaxu. Podle délky remise byli rozděleni do dvou kohort: Co-1 (progrese ≥ 2 roky) a Co-2 (progrese mezi 12–24 měsíci). Délka *retreatment* činí 12 cyklů v Co-1 a až 24 cyklů v Co-2, s možností pokračovat ve venetoklaxu u pacientů s přetrvávající pozitivitou MRN ($\geq 10^{-4}$) po 15 měsících léčby. Primárním cílem je léčebná odpověď v Co-1, sekundárně je sledována dynamika MRN a vztah mezi biologickými charakteristikami a odpovědí. Prvotní výsledky budou prezentovány na kongresu EHA 2025.

Přestože máme jen omezená data ohledně možnosti *retreatment* po léčbě fixními režimy, tato strategie se již objevuje v tuzemských i mezinárodních doporučeních. Současná klinická doporučení podporují opakované podání venetoklaxových režimů, přičemž zásadním ukazatelem pro odpověď je délka remise po předchozí terapii. Doporučení Evropské společnosti pro medicínskou onkologii (ESMO), Německé společnosti pro hematologii a medicínskou onkologii (DGHO) i aktuální národní doporučení *retreatment* uvádějí jako možný přístup u pacientů s odpovědí trvající alespoň 1–2 roky po dokončení léčby [2–4].

Závěrem lze shrnout, že zavedení režimů s fixní délkou terapie představuje zásadní pokrok v léčbě CLL, neboť umožňují dosažení hlubokých a trvalých remisí, a zároveň ponechávají prostor pro bezpečný a účinný *retreatment* při relapsu. Výsledky klinických studií i reálná data potvrzují účinnost této strategie. Absence rezistentních mutací, příznivý bezpečnostní profil a opora v doporučeních činí *retreatment* fixními režimy důležitou součástí moderního přístupu k léčbě chronické lymfocytární leukémie. Je však nutné mít na paměti, že dostupná data týkající se opakovaného podání jsou zatím nezralá a vycházejí převážně z retrospektivních analýz nebo podskupin studií. Správnost tohoto postupu musí teprve potvrdit

probíhající a budoucí prospektivní studie, jejichž výsledky bude třeba pečlivě sledovat.

LITERATURA

1. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739–1754. doi:10.1056/NEJMoa2213093.
2. Wendtner CM, Al-Sawaf O, Binder M, et al. Onkopedia, Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); 2024.
3. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol.* 2024;35(9):762–768. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.016.
4. Špaček M, Šimkovič M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie. *Transfuzie Hematol Dnes* 2025;31(3):205–217.
5. Panovská A, Tomáš Arpáš, Šimkovič M, et al. Prevence a léčba kardiovaskulárních a krvácivých komplikací u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií léčených inhibitory Brutonovy kinázy. *Transfuzie Hematol Dnes.* 2023;2023(3):177–184.
6. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–942. doi:10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
7. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208–215. doi:10.1182/blood-2015-06-651125.
8. Niemann CU, Munir T, Owen C, et al. First-line ibrutinib plus venetoclax vs chlorambucil plus obinutuzumab in elderly or comorbid patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Glow study 64-month follow-up (FU) and adverse event (AE)-free progression-free survival (PFS) analysis. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):1871–1871. doi:10.1182/blood-2024-203269.
9. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(6):744–759. doi:10.1016/S1470-2045(24)00196-7.
10. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3

trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):535–552. doi:10.1016/S1470-2045(23)00144-4.

11. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood.* 2024;144(18):1924–1935. doi:10.1182/blood.2024024631.

12. Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, et al. Consistently high 5.5-year progression-free survival (PFS) rates in patients with and without bulky baseline lymphadenopathy ≥ 5 cm are associated with high undetectable minimal residual disease (uMRD4) rates after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):1869–1869. doi:10.1182/blood-2024-200936.

13. Tausch E, Schneider C, Yosifov D, et al. Genetic markers and outcome with front-line obinutuzumab plus either chlorambucil or venetoclax – updated analysis of the CLL14 trial. *Hematol Oncol.* 2021;39(S2):hon.30_2879. doi:10.1002/hon.30_2879.

14. Jain N, Croner LJ, Allan JN, et al. Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 mutations in chronic lymphocytic leukemia relapsing after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib plus venetoclax. *Clin Cancer Res.* 2024;30(3):498–505. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-3934.

15. Kater AP, Harrup RA, Kipps TJ, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. *Blood.* 2025;145(23):2733–2745. doi:10.1182/blood.2024025525.

16. Seymour JF, Wu JQ, Popovic R, et al. Assessment of the clonal dynamics of acquired mutations in patients (Pts) with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) treated in the randomized phase 3 Murano trial supports venetoclax-rituximab (VenR) fixed-duration combination treatment (Tx). *Blood.* 2021;138(Suppl 1):1548–1548. doi:10.1182/blood-2021-147731.

17. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv.* 2022;6(15):4553–4557. doi:10.1182/blood-advances.2022007812.

18. Davids MS, Fischer K, Robrecht S, et al. ReVenG: a phase 2 study of venetoclax plus obinutuzumab retreatment in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):2634–2634. doi:10.1182/blood-2021-153033.

PROHLÁŠENÍ O MOŽNÉM KONFLIKTU ZÁJMŮ

MŠ obdržel honoráře za konzultační činnost, účast v poradních sborech, cestovní granty

a další odměny od společností AbbVie, AstraZeneca, Eli Lilly Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme, a Swix BioPharma; DĚ obdržela honoráře za konzultační činnost, cestovní granty a další odměny od společností AbbVie, AstraZeneca, Johnson & Johnson a Swix BioPharma; PV obdržel honoráře za konzultační činnost, cestovní granty a další odměny od společností Roche, Gilead, AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Takeda, AbbVie, Servier, Celgene a Swix BioPharma.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

MŠ sepsal rukopis, PV a DĚ revidovali rukopis.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno programem Cooperatio, vědní oblast ONCO, projektem RVO MZ ČR (FNHK 00179906) a společností AbbVie.

Do redakce doručeno dne: 8. 4. 2025.

Přijato po recenzi dne: 21. 7. 2025.

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.

IV. Interní hematologická klinika

FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: simkovicm@lfhk.cuni.cz

Spontaneous remission of acute myeloid leukaemia

Spontánní remise akutní myeloidní leukémie

Baláž M., Faber E., Szotkowski T., Čerňan M., Papajík T.,

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

SOUHRN: Akutní myeloidní leukémie (AML) je maligní onemocnění krvetvorby s vysokou mortalitou, které i přes pokroky v terapii zůstává obtížně léčitelné, zejména u starších komorbidních osob a pacientů s rizikovým genetickým profilem. Naprostá většina nemocných vyžaduje intenzivní léčbu, ke konsolidaci dosažené remise a vyléčení je často nezbytné provést alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Přesto existují extrémně vzácné případy spontánních remisí AML, které mají většinou krátké trvání. V hypotézách o příčinném mechanismu spontánní remise je nejčastěji zmiňován imunitní efekt, v řadě případů navazující na infekci. Tato práce se zaměřuje na přehled dostupných kazuistik popisujících případy spontánních remisí za období 2004–2023. Celkem jsme identifikovali 27 případů u osob s mediánem věku 59 let (od 28 do 77 let), v 19 případech z toho šlo o muže. Nejčastěji šlo o AML typu M2 a M4, cytogeneticky byl nejčastěji popisován normální karyotyp. Délka spontánní remise se pohybovala od 1 do 120 měsíců s mediánem trvání 6 měsíců. Krátce popisujeme také vlastní zkušenosti s případem spontánní remise AML u 75leté ženy s cytogenetickým nálezem t(9;11)(p21;q23) a trisomie chromosomu 8, u níž spontánní remise trvá 48 měsíců.

KLÍČOVÁ SLOVA: spontánní remise – akutní myeloidní leukémie

SUMMARY: Acute myeloid leukaemia (AML) is a malignant haematopoietic disorder associated with high mortality, which remains challenging to treat despite therapeutic advances, particularly in older patients with comorbidities and those deemed high-risk. The vast majority of patients require intensive treatment, with consolidation of remission and potential cure often necessitating allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Nevertheless, spontaneous remission of AML is an extremely rare phenomenon, typically of limited duration. Hypotheses regarding the underlying mechanism of spontaneous remission frequently implicate an immune-mediated response, often subsequent to infection. This study reviews available case reports documenting instances of spontaneous remission between 2004 and 2023. In total, 27 cases were identified, with a median patient age of 59 years (range 28–77), of whom 19 were male. The most common AML FAB subtypes were M2 and M4, with a normal karyotype being the most frequently reported cytogenetic finding. The duration of spontaneous remission ranged from 1 to 120 months, with a median of 6 months. Additionally, we briefly report our own experience of spontaneous remission in a 75-year-old woman harbouring a cytogenetic abnormality t(9;11)(p21;q23) and trisomy 8, whose remission has persisted for 48 months to date.

KEY WORDS: spontaneous remission – acute myeloid leukaemia

INTRODUCTION

Acute myeloid leukaemia (AML) is a heterogeneous group of malignant haematological disorders arising from the transformation of a myeloid haematopoietic precursor, resulting in uncontrolled proliferation of leukaemic blasts. AML accounts for approximately 75–80% of all acute leukaemias in adults. The reported incidence is 3.7 cases per 100,000 persons per year and increases substantially with age, reaching up to 15 cases per 100,000 per year in individuals over the

age of 70. The median age at diagnosis is 72 years, and epidemiological data indicate a slightly higher prevalence among men [1].

The prognosis of AML is determined by several key factors, including patient age, overall health status and associated comorbidities, and, most importantly, the genetic and molecular characteristics of the leukaemia. The five-year overall survival rate across adult patients of all groups and ages is 31.9% [2]. Prognosis is significantly more favourable in

patients younger than 60 years without major comorbidities who are eligible for intensive treatment. In low-risk AML, remission rates range from 80% to 95%, compared with 70–80% in intermediate-risk disease and 40–50% in high-risk disease. Long-term survival following intensive therapy is 60–70% in low-risk, 45–55% in intermediate-risk, and 15–20% in high-risk groups. By contrast, for patients ineligible for intensive treatment, the five-year survival rate is limited to 10–15% [1,3,4].

AML therapy is highly complex and involves either an intensive or a non-intensive approach [5]. Curative-intent strategies typically comprise intensive induction and consolidation chemotherapy, potentially combined with targeted therapy or allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in selected patients. Non-intensive strategies include treatment regimens based on hypomethylating agents and inhibitors of the anti-apoptotic protein B cell lymphoma (BCL2), aiming to prolong the time to progression-free survival while maintaining a good quality of life. Palliative care approach focuses on cytoreduction and supportive measures.

Despite its aggressive nature and advances in drug development, AML remains a challenging disease to manage. Improvements in prognosis and long-term survival – particularly in the high-risk group – have been limited.

Nevertheless, spontaneous remission (SR) of AML has been observed in rare cases, occurring in the absence of any specific anti-leukaemic therapy. Although this is an exceptionally uncommon phenomenon, it has been documented repeatedly in the literature. The first reported case dates back to 1878, when regression of leucocytosis was observed in a patient following a severe typhoid infection [6]. To date, more than 100 cases of SR in AML have been reported. SR is usually transient and short-term, although exceptions do exist. According to available data, the median duration of SR is approximately 5 to 7 months [7,8], with exceptionally rare cases lasting several years [9]. SR is most commonly documented at the morphological level [7], however, cases of cytogenetic and molecular remission have also been reported [10]. Although SR is rare in AML, it represents a significant phenomenon, the underlying mechanism of which remains poorly understood. The immune response triggered by infection, often preceding SR, is considered the predominant factor [7]. To date, the Czech literature lacks a com-

prehensive synthesis of current knowledge and recent SR cases in AML; we therefore analysed published case reports to address this gap.

METHODS

For the purposes of this retrospective analysis, the PubMed database was searched to identify relevant case reports. The following keywords were used: “spontaneous remission” AND “acute myeloid leukaemia” and “spontaneous remission” AND “AML”. Articles published between 2004 and 2023, which focused on adult patients and were available in English or Czech were included. Remission was defined morphologically by the presence of less than 5% blasts in the bone marrow. Eligibility for inclusion also required documented cytogenetic profiling of AML. The following parameters were assessed: patient age, sex, AML subtype according to the French-American-British (FAB) classification, cytogenetic and molecular genetic profile, event preceding SR onset, SR duration, depth of SR, and blood count parameters – number of leukocytes, platelets, haemoglobin. Additional data – specifically whether immunoglobulins or cytokine levels before or after SR were measured – were also evaluated where available. The data were analysed using Microsoft Excel.

RESULTS

A total of 27 cases were included in this analysis. Male patients predominated (19/27; 70.4%) compared with female patients (8/27; 29.6%). The cohort ranged in age from 28 to 77 years, with a median age of 59 years. The most frequent AML subtypes according to the FAB classification were AML M2 and AML M4, each recorded in 5 (18.5%) cases. Secondary AML occurred in 4 cases (14.8%), one case each arising from myelodysplastic syndrome (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML), essential thrombocythemia-type myeloproliferative neoplasm (MPN-ET), and one case of

therapy-related AML (t-AML) following treatment for multiple myeloma.

Cytogenetic data were available for all 27 patients. A normal karyotype was the most frequently observed (10/27; 37.0%), followed a complex karyotype (4/27, 14.8%), trisomy of chromosome 8 (2/27, 7.4%) and translocation t (9;11) /2/27, 7.4%). Molecular abnormalities were reported in 12 patients (44.4%), most commonly including mutations in the isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) gene (3/27, 11.1%) and mutations in the nucleophosmin 1 (NPM1) gene (2/27, 7.4%). The complete available cytogenetic and molecular findings are summarised in Tab. 1. The blood count at diagnosis showed a median leukocyte count of $2.15 \times 10^9/L$ (range: $0.2\text{--}240.0 \times 10^9/L$), a median platelet count of $84 \times 10^9/L$ (range: $14\text{--}546 \times 10^9/L$) and a median haemoglobin value of 90 g/L (range: 37–133 g/L).

In the majority of cases, SR was preceded by an infectious episode (19/27, 70.4%). Pneumonia or other respiratory-tract infection were the most common (13/19, 68.4% of all infections), followed by soft tissue infections (2/19, 10.5% of all infections), gastrointestinal tract (GIT) infections (2/19, 10.5% of all infections), and, in one case each (1/19, 5.3% of all infections), sepsis or catheter-related bloodstream infection (CRBS).

Events other than infections also preceded the onset of SR. In 3 cases (3/27, 11.1%) this was solely the administration of transfusion product, while in 2 cases (2/27, 7.4%), no clear trigger was identified. SR in AML was also reported in 2 patients following discontinuation of lenalidomide, which had been administered as maintenance therapy for diffuse large B-cell lymphoma and multiple myeloma [11,12]. In 1 case (1/27, 3.7%), SR occurred after administration of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in a patient diagnosed with both AML and prostate cancer [13].

Overall, 13 patients (13/27, 48.1%) received transfusion prior to SR onset, of whom 10 cases (10/27, 37%) had a con-

Tab. 1. Patient overview and case characteristics.

| Author, reference | Sex, age | AML subtype (FAB) | Cytogenetic abnormalities | Molecular-genetic abnormalities | Triggering event prior to SR | Duration of SR (months) |
|---------------------|----------|--------------------------|---|---------------------------------|---|---|
| Fozza [8] | M, 72 | M0 (secondary) | 48 XY, del (6)(p22pter), +13, +14 | not reported | infection, pneumonia | 5 |
| Müller-Schmah [9] | M, 61 | M5a | t(9;11)(q22;q23), MLL/AF9 | not reported | infection, CRBSI | 120 |
| Helbig [10] | M, 40 | not reported | trisomy 8 | BCOR +, RUNX1 +, IDH2 + | infection, soft tissue | 6 |
| Kremer [11] | M, 51 | M4 | c0omplex karyotype | not reported | discontinuation of medication (lenalidomide) | 5 |
| MartínezDíez [12] | M, 71 | not reported (secondary) | complex karyotype | JAK2 +, TP53 +, U2AF1+ | infection, upper respiratory tract, discontinuation of medication (azctidine) | 5 |
| Tsavaris [13] | M, 64 | M4 (secondary) | normal karyotype | not reported | GnRH agonist therapy | 48 |
| Kaźmierczak [14] | M, 77 | M4 | 48 XY, + 13, +21 | not reported | transfusion | 7 |
| Mozafiri [15] | M, 53 | M4 | normal karyotype | not reported | infection, pneumonia | 18 |
| Barkhordar [16] | F, 57 | M2 | 11q23/KMT2A+, del(13q); | negative | infection, pneumonia | 6 |
| Xie [17] | M, 42 | M5a | normal karyotype | not reported | infection, pneumonia | 40 |
| Trof [18] | M, 29 | M2 | t(8;21), del Y | not reported | infection, pneumonia | 3 |
| Trof [18] | M, 28 | M5b | normal karyotype | not reported | infection, sepsis | consolidation therapy administered after achieving SR |
| Khalife-Hachem [19] | F, 52 | M4 | complex karyotype | IDH2 +, KRAS + | infection, pneumonia | not reported, patient died after achieving SR |
| Waller [20] | M, 66 | not reported (secondary) | normal karyotype | CEBPA + | discontinuation of medication (lenalidomide) | 12 |
| You [21] | M, 70 | M2 | normal karyotype | IDH2+, WT1+ | infection, pneumonia | 1 |
| Grunwald [22] | M, 72 | not reported | normal karyotype | NPM1 + | transfusion | 12 |
| Szotkowski [23] | F, 75 | not reported | t(9;11)(p21;q23), MLL/AF9, trisomy 8 | negative | infection, pneumonia | 48 |
| Hoshino [24] | F, 49 | M5a | 46,XX,t(8;16)(p11;p13) | MOZ–CBP+ | no identifiable cause | 4 |
| Maywald [30] | M, 31 | M5a | normal karyotype | not reported | infection, soft tissue | 2 |
| Rautenberg [32] | F, 59 | M0 | 47,XX,+mar, t(4;12), WT1 overexpresion | WT1 overexpresion | infection, pneumonia | 14 |
| Al-Tawfig [33] | M, 47 | M5b | normal karyotype | not reported | infection, GI tract | 4 |
| Marisavljevic [34] | F, 63 | M2 | 46,XY,del(6)(q21) | not reported | transfusion | 6 |
| Teng [37] | M, 75 | not reported | trisomy 8 | not reported | infection, pneumonia | 4 |
| Zeng [38] | M, 31 | M2 | 46,XY,t(8;21)(q22,q22), del(9)(q22,q34) | not reported | infection, pneumonia | 2 |
| Vachhani [39] | F, 73 | M5 | del (15 q) | NPM1 +, FLT3-ITD + | no identifiable cause | 1 |
| Bradley [40] | M, 58 | not reported | normal karyotype | negative | infection, GI tract | 24 |
| Pachner [41] | F, 66 | not reported | complex karyotype, trisomy MLL | not performed | infection, pneumonia | 5 |

CRBSI – catheter-related bloodstream infection; F – female; GI tract – gastrointestinal tract; GnRH – gonadotropin releasing hormone; M – male; SR – spontaneous remission

comitant infection. In 1 patient (1/27, 3.7%), in whom transfusion was also the only documented event prior to SR onset, low-dose corticosteroids were additionally also administered [14]. Corticosteroids were given to a total of 4 patients (4/27, 14.8%) prior to SR onset, either as supportive care [8,14,15] or as part of the treatment of COVID-19 pneumonia [16]. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was administered in one patient (1/27, 3.7%) [17].

The duration of remission was assessed in 25 of the 27 patients. In one case, consolidation therapy was initiated immediately after SR, with relapse occurring 4 later [18]. In the second case, SR duration was not reported, and the patient died shortly after remission [19]. Among 25 patients with a documented SR duration, the median was 6 months (range: 1–120 months). Molecular remission was achieved in 5 patients (5/25, 20%) [10,20–23]. Two patients received further treatment after SR, either consolidation therapy or bone marrow transplantation [21,24]. One patient developed another haematological malignancy, specifically blastic plasmacytoid dendritic cell tumour [17]. Müller-Schmah reported the longest documented case of SR, with a 2012 study describing follow-up of more than 10 years, during which minimal residual disease (MRD) in peripheral blood remained undetectable.

We describe the case of a 75-year-old woman diagnosed with AML characterised by t(9;11)(p21;q23), MLL/AF9 rearrangement, and trisomy 8. Due to severe comorbidities, a palliative symptomatic approach was adopted. At diagnosis, the patient developed severe infectious complications, including pneumonia caused by influenza A virus and septic shock of unclear aetiology. These complications were treated with oseltamivir and a combination of empirical antibiotics (ceftazidime, teicoplanin, and amikacin). Erythrocyte transfusions were also administered as part of supportive care. Following clinical stabilisation,

the patient was transferred to hospice care, where the patient's condition unexpectedly improved. Two months later, the patient was re-evaluated in our department, and, unexpectedly, SR of AML was confirmed, with minimal residual disease (MRD) in the bone marrow undetectable. The patient continues to be monitored on an outpatient basis, with 48 months of follow-up at the time of publication.

In the reviewed literature, cytokine levels were documented in only one case following influenza A infection [21] and immunoglobulin levels were not reported in any case.

DISCUSSION

The pathophysiology of SR remains unclear; however, several hypotheses have been proposed. One of the leading theories suggests that immunological mechanisms are involved in SR induction. This is supported by the observation that the majority of reported SR cases were preceded by an infectious episode. In our analysis, infection prior to the onset of SR was documented in 70% of cases. Fever is present in over 90% of patients before SR [7]. SR has been associated not only with bacterial infections, most commonly pneumonia, but also fungal infections [25], *Pneumocystis jirovecii* [26], and viral infections such as influenza A [21] and COVID-19 [16].

Severe infections stimulate the immune system, leading to increased production of cytokines such as tumour necrosis factor- α , interferon- γ , interleukins 1, 2 and 6. These cytokines are believed to mediate the anti-leukaemic effect through activation of immune effector cells, including cytotoxic T-lymphocytes, macrophages and natural killer (NK) cells [27–29]. In a 2012 study pertaining to a patient with MLL/AF9 rearrangement and long-term SR, *in vitro* analyses showed NK cells exerting cytotoxicity against the myeloid leukaemia cell line K562, accompanied by increased CD107a expression. The authors suggest a likely involvement of both hu-

moral and cellular immunity in the occurrence of spontaneous remission (SR), with NK cell activity playing a key role in maintaining long-term remission [9]. A 2023 mouse xenograft model study demonstrated that infection with influenza A virus (subtype H1N1) slowed AML progression and also prolonged time of survival. It was also observed that in a patient with SR and influenza virus infection, the proportion of T-lymphocytes, particularly helper T-lymphocytes, was increased in peripheral blood [21]. However, more data are lacking in this aspect to support changes in cytokine production or changes in the immune profile.

Another immunogenic factor potentially contributing to SR is blood transfusion, which has been reported as a preceding event in several cases [30]. The proposed mechanism in this context involves cytokines and immune cells capable of eliciting a cytotoxic response or inducing an immune reaction analogous to the graft-versus-leukaemia effect [10,31]. In our cohort, there were also patients in whom no alternative triggering event preceding SR could be identified. In some cases, transfusion occurred concurrently with infection, potentially amplifying immune activation and enhancing anti-tumour immunity. Of particular interest in this context is the case of a patient who experienced disease relapse after allogeneic bone marrow transplantation, without clonal evolution and with a decline in donor chimerism; however, following a severe episode of pneumonia, spontaneous remission occurred with restoration of complete donor chimerism [32]. Furthermore, cases of SR following the discontinuation of immunosuppressive agents, such as lenalidomide, suggest that the ensuing upregulation of immune activity may be sufficient to suppress the leukaemic clone.

Hypergammaglobulinaemia was also reported in patients experiencing SR; the overproduction of immunoglobulins may be driven either by infectious

stimuli or by immune responses directed against tumour-associated antigens [30,33]. In our patient cohort, however, immunoglobulin levels were neither assessed nor documented in any of the reported cases.

Regarding genetic factors, long-term SR lasting more than 10 years has been reported in patient with the t(9;11) translocation [9]. Another patient with a similar cytogenetic profile of AML [23], likewise achieved a durable, even molecular, remission. A separate publication describes a series of AML case reports involving NPM1 mutations and SR [35]; however, it is important to note that NPM1 mutations represent a relatively common AML subtype. Even in the presence of cytogenetic abnormalities typically associated with poor prognosis, such as complex karyotypes, SR may occur, as demonstrated in our analysis. Furthermore, data indicate that patients with normal karyotype (27%) showed a slightly longer median duration of SR, reaching 8 months (range: 1–40 months), compared to 6 months in the overall cohort. One case report described a female patient in whom SR was accompanied by clonal evolution and loss of the complex karyotype; repeated bone marrow examinations in this case also confirmed the presence of haemophagocytosis [19]. No consistent correlation between remission depth and cytogenetic profile has been established [10].

Our retrospective analysis supports and extends the findings of previously published studies summarising the current understanding of SR in AML. The most widely accepted hypothesis for its induction focuses on immune-mediated stimulation, activating the host's anti-tumour response. Infectious complications are common in AML, both at diagnosis and during treatment. Čerňan et al. reported that up to 93% of patients receiving induction therapy experience infectious complications [36]. Nevertheless, SR in AML remains an exceptionally rare clinical phenomenon.

CONCLUSION

At present, no definitive theory explains the occurrence of spontaneous remission in acute myeloid leukaemia, nor has any specific factor been identified that can reliably predict its onset or duration. A deeper understanding of the immunological mechanisms driving SR in AML could constitute a significant breakthrough in immunotherapy, particularly in improving its efficacy or enabling the development of novel immunomodulatory strategies. However, the rarity, unpredictability, and temporal variability of SR events make conducting prospective studies virtually impossible. Consequently, a comprehensive understanding of this phenomenon is likely to remain elusive in the near future.

REFERENCES

- Eucker J, Scholz CW, eds. *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. 6th ed., München: Urban & Fischer, Elsevier GmbH, 2024;416–428.
- National Cancer Institute. Acute myeloid leukemia (AML) – cancer stat facts. SEER cancer statistics; published online [cited September 7, 2024]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New Engl J Med*. 2016;374(23):2209–2221. doi: 10.1056/NEJMoa1516192.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377. doi: 10.1182/blood.2022016867.
- Čerňan M., Szotkowski T. Moderní léčba akutní myeloidní leukemie. [Modern therapy of acute myeloid leukaemia]. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2017;23(1):16–28.
- Eisenlohr C. Leuaemia lienalis: Lymphatic and medullaris mit multiplen Gehirnnervenlähmungen. *Virchows Arch A*. 1878; 73:56–73.
- Rashidi A, Fisher SI. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1727–1734. doi: 10.3109/10428194.2014.970545.
- Fozza C, Bellizzi S, Bonfigli S, Campus PM, Dore F, Longinotti M. Cytogenetic and hematological spontaneous remission in a case of acute myelogenous leukemia. *Eur J Haematol*. 2004;73(3):219–222. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00281.x.
- Müller-Schmah C, Solari L, Weis R, et al. Immune response as a possible mechanism of long-lasting disease control in spontaneous remission of MLL/AF9-positive acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2012;91:27–32. doi: 10.1007/s00277-011-1332-y.
- Helbig D, Quesada AE, Xiao W, Roshal M, Tallman MS, Knorr DA. Spontaneous remission in a patient with acute myeloid leukemia leading to undetectable minimal residual disease. *J Hematol*. 2020;9(1–2):18–22. doi: 10.14740/jh606.
- Kremer B, Tsai DE, Debonera F, Cohen PL, Schuster SJ. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia after discontinuation of lenalidomide. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(3):743–745. doi: 10.1080/10428194.2017.1347652.
- Martínez-Díez Y, Franganillo-Suárez A, Salgado-Sánchez R, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia: a case report. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):921. doi: 10.3390/medicina58070921.
- Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas C, Siakan-taris M, Patsouris E, Pangalis G. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia associated with GnRH agonist treatment. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(3):557–560. doi: 10.1080/10428190500343126. PMID: 16396781.
- Kaźmierczak M, Szczepaniak A, Czyż A, Rupa-Matysek J, Komarnicki M. Spontaneous hematological remission of acute myeloid leukemia. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(1):67–69. doi: 10.5114/wo.2013.38915.
- Mozafari R, Moeinian M, Asadollahi-Amin A. Spontaneous complete remission in a patient with acute myeloid leukemia and severe sepsis. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:9593750. doi: 10.1155/2017/9593750.
- Barkhordar M, Rostami FT, Yaghmaie M, Abbaszadeh M, Chahardouli B, Mousavi SA. Spontaneous complete remission of acute myeloid leukemia in the absence of disease-modifying therapy following severe pulmonary involvement by coronavirus infectious disease-19. *Case Rep Hematol*. 2022;2022:2603607. doi: 10.1155/2022/2603607.
- Xie W, Zhao Y, Cao L, Huang W, Wang Y, Huang H. Cutaneous blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm occurring after spontaneous remission of acute myeloid leukemia: a case report and review of literature. *Med Oncol*. 2012;29(4):2417–2422. doi: 10.1007/s12032-012-0215-y.
- Trof RJ, Beishuizen A, Wondergem MJ, Strack van Schijndel RJ. Spontaneous remission of acute myeloid leukaemia after recovery from sepsis. *Neth J Med*. 2007;65(7): 259–262.
- Khalife-Hachem S, Pegliasco J, Saada V, et al. Spontaneous molecular response of IDH2 acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2020;99(2):353–354. doi: 10.1007/s00277-019-03876-8.
- Waller DD, Monczak Y, Michel RP, Shustik C, Sebag M. Spontaneous remission and clonal evolution in lenalidomide-associated secondary AML. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(7):1724–1727. doi: 10.1080/10428194.2020.1725504.

21. You L, Liu Y, Chen N, et al. Influenza A (H1N1) virus induced long-term remission in a refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2023;202(4):745–748. doi: 10.1111/bjh.18876.
22. Grunwald VV, Hentrich M, Schiel X, et al. Patients with spontaneous remission of high-risk MDS and AML show persistent pre-leukemic clonal hematopoiesis. *Blood Adv*. 2019;3(18):2696–2699. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000265.
23. Szotkowski T, personal communication, in preparation, January 2025.
24. Hoshino T, Taki T, Takada S, Hatsumi N, Sakura T. Spontaneous remission of adult acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13)/MOZ-CBP fusion. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):253–255. doi: 10.1080/10428194.2017.1320712.
25. Tzankov A, Ludescher C, Duba HC, et al. Spontaneous remission in a secondary acute myelogenous leukaemia following invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Hematol*. 2001;80:423–425.
26. Fassas A, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Salloum R. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia in a patient with concurrent *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1991;33:363–364.
27. Spadea A, Latagliata R, Martinelli E, Petti MC. Transient spontaneous remission in a case of adult acute myelogenous leukemia. *Br J Haematol*. 1991;76:154.
28. Mitterbauer M, Fritzer-Szekeres M, Mitterbauer G, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia after infection and blood transfusion associated with hypergammaglobulinaemia. *Ann Hematol*. 1996;73:189–193.
29. Musto P, D'Arena G, Melillo L, et al. Spontaneous remission in acute myeloid leukaemia: a role for endogenous production of tumour necrosis factor and interleukin-2? *Br J Haematol*. 1994;87:879–888.
30. Maywald O, Buchheidt D, Bergmann J, et al. Spontaneous remission in adult acute myeloid leukemia in association with systemic bacterial infection – case report and review of the literature. *Ann Hematol*. 2004;83:189–194. doi: 10.1007/s00277-0030741-y.
31. Tsukada T, Kobayashi K, Otsuji N, et al. Spontaneous transient remission in adult acute myeloid leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 1989;30(2):227–231.
32. Rautenberg C, Kaivers J, Germing U, Haas R, Schroeder T, Kobbe G. Spontaneous remission in a patient with very late relapse of acute myeloid leukemia 17 years after allogeneic blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):131–133. doi: 10.1111/ejh.13245.
33. Al-Tawfiq JA, Al-Khatti AA. Spontaneous remission of acute monocytic leukemia after infection with *Clostridium septicum*. *Int J Lab Hematol*. 2007;29(5):386–389. doi: 10.1111/j.1365-2257.2006.00846.x.
34. Marisavljevic D, Markovic O, Zivkovic R. An unusual case of smoldering AML with prolonged indolent clinical course and spontaneous remission in the terminal phase. *Med Oncol*. 2009;26(4):476–479. doi: 10.1007/s12032-008-9153-0.
35. Camus V, Etancelin P, Jardin F, et al. Spontaneous remission in three cases of AML M5 with NPM1 mutation. *Clin Case Rep*. 2015;3(11):955–959.
36. Čerňan M, Szotkowski T, Kolář M, Hubáček J, Faber E. Infekčné komplikácie behom indukčnej liečby akútnej myeloidnej leukémie bez použitia antibiotickej profylaxie. [Infectious complications of induction therapy in acute myeloid leukaemia patients without the use of antibiotic prophylaxis]. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2015;21(1):14–23.
37. Teng CJ, Yang CF, Gau JP, et al. Spontaneous remission in acute myelogenous leukemia evidenced by cytogenetic changes. *Ann Hematol*. 2011;90(8):981–983. doi: 10.1007/s00277-010-1120-0.
38. Zeng Q, Yuan Y, Li P, Chen T. Spontaneous remission in patients with acute myeloid leukemia with t(8;21) or cutaneous myeloid sarcoma: two case reports and a review of the literature. *Intern Med*. 2013;52(11):1227–1233. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9505.
39. Vachhani P, Mendler JH, Evans A, et al. Spontaneous remission in an older patient with relapsed FLT3 ITD mutant AML. *Case Rep Hematol*. 2016;2016:1259759. doi: 10.1155/2016/1259759.
40. Bradley T, Zuquello RA, Aguirre LE, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia with NF1 alteration. *Leuk Res Rep*. 2020;13:100204. doi: 10.1016/j.lrr.2020.100204.
41. Pachner M, Vokurka S, Koza V, et al. Spontánní remise akutní myeloidní leukémie – klinické případy jednoho centra [Spontaneous remission of acute myeloid leukemia – a single center case reports]. *Klin Onkol*. 2013;26(2):140–142.

AUTHOR CONTRIBUTION

BM – preparation of the first draft and final version of the manuscript
FE, ST, ČM, PT – critical revision of the manuscript

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

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

ACKNOWLEDGEMENT

Supported by Internal Grant Agency of Palacky University (IGA_LF_2025_005) and Ministry of Health of the Czech Republic (MH CZ – DRO (FNOL, 00098892)).

Submitted: 29. 4. 2025.

Accepted after peer-review: 20. 6. 2025.

Assoc. Prof. Tomáš Szotkowski, MD, PhD
Dept. of Hemato-Oncology
University Hospital Olomouc
Faculty of Medicine and Dentistry
Palacky University Olomouc
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc
Czech Republic
e-mail: Tomas.Szotkowski@fnol.cz

Je dlouhodobé podávání interferonů u polycythemia vera spojeno s riziky?

Is long-term administration of interferons in polycythaemia vera associated with risks?

Suchopár J.¹, Doubek M.²

¹ DrugAgency, Praha

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN: Terapie polycythemia vera a dalších myeloproliferativních onemocnění interferony prožívá renesanci, a to v zásadě ze tří důvodů. Prodloužení účinku pegylací. Zlepšení lokální tolerance a omezení uvolnění cytokinů dané pegylací. Nové a pozitivně vyznívající důkazy účinnosti při solidní toleranci pro pegylované interferony. Jednotlivé pegylované interferony se vzájemně liší jak z chemického hlediska, tak i trojrozměrnou strukturou polohových izomerů, přičemž jeden z pegylovaných interferonů – ropeginterferon α_{2b} – je tvořen jedinou molekulou a nemá polohové izomery. Izomery pegylovaných interferonů mají patrně odlišnou biologickou aktivitu, která pravděpodobně přináší rozdíly v toleranci a výskytu nežádoucích účinků. Dvě největší databáze nežádoucích účinků americké FAERS a evropské EudraVigilance velmi homogenně ukazují, že mezi pegylovanými interferony existují rozdíly v incidenci a závažnosti nežádoucích účinků. Tyto rozdíly navíc potvrzují výsledky kontrolovaných klinických studií fáze 2 a 3, které mimo jiné sledovaly výskyt předčasného ukončení terapie z důvodu nežádoucích účinků. Na základě analýzy nežádoucích účinků a výsledků kontrolovaných klinických studií lze tvrdit, že ropeginterferon α_{2b} má v indikaci polycythemia vera oproti peginterferonu α_{2a} a peginterferonu α_{2b} významně lepší toleranci, a to napříč prakticky všemi třídami nežádoucích účinků podle klasifikace MedDRA. Navíc významně nižší podíl pacientů musí předčasně ukončit terapii ropeginterferonem α_{2b} z důvodu nežádoucích účinků oproti terapii peginterferonem α_{2a} nebo peginterferonem α_{2b} . Informace o bezpečnosti terapie jsou pro lékaře významné podobně jako významné informace o klinické účinnosti, neboť sada těchto znalostí lékaři napomůže k optimálnímu výběru léku pro pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA: polycythemia vera – peginterferon α_{2a} – peginterferon α_{2b} – ropeginterferon α_{2b} – EudraVigilance – FAERS – nežádoucí účinky – závažnost nežádoucích účinků – ukončení (vysazení) terapie z důvodu nežádoucích účinků

SUMMARY: The treatment of polycythaemia vera and other myeloproliferative disorders with interferons is undergoing a renaissance, primarily for three reasons. Firstly, the duration of action has been extended through pegylation. Secondly, pegylation has improved local tolerance and reduced cytokine release. Thirdly, new and promising evidence has demonstrated efficacy with solid tolerability for pegylated interferons. Different pegylated interferons vary in both their chemical properties and the three-dimensional structure of their positional isomers. Notably, one pegylated interferon – ropeginterferon α_{2b} – consists of a single molecule and lacks positional isomers. The isomers of pegylated interferons likely exhibit distinct biological activity, which may contribute to differences in tolerability and the incidence of adverse effects. Two of the largest adverse event databases, the US FAERS and the European EudraVigilance, consistently indicate that there are differences in the incidence and severity of adverse effects among pegylated interferons. Moreover, these differences are corroborated by the findings of controlled phase 2 and phase 3 clinical trials, which, among other outcomes, examined the incidence of early treatment discontinuation due to adverse effects. Based on the analysis of adverse effects and the results of controlled clinical trials, it can be concluded that, for the treatment of polycythaemia vera, ropeginterferon α_{2b} exhibits significantly better tolerability compared with peginterferon α_{2a} and peginterferon α_{2b} across nearly all classes of adverse effects according to the MedDRA classification. Furthermore, a significantly lower proportion of patients undergoing ropeginterferon α_{2b} therapy need to discontinue treatment prematurely due to adverse effects compared with those treated with peginterferon α_{2a} or peginterferon α_{2b} . For clinicians, information on treatment safety is just as crucial as information on clinical efficacy, as this knowledge enables the optimal selection of therapy for each patient.

KEY WORDS: polycythaemia vera – peginterferon α_{2a} – peginterferon α_{2b} – ropeginterferon α_{2b} – EudraVigilance – FAERS – adverse effects – severity of adverse effects – treatment discontinuation due to adverse effects

ÚVOD

Cíle terapie polycytemia vera (PV) se mění. Zatímco v minulosti (a někdy stále ještě v současnosti) bylo cílem terapie u PV zmírnit riziko vzniku trombózy, kontrolovat krevní obraz a minimalizovat symptomy pacientů, aktuálně je kladen důraz na modifikaci onemocnění, eliminaci JAK2-mutantních kmenových/progenitorových buněk, navození remise onemocnění a normalizace kvality jejich života [1].

Ačkoliv je interferon α v Evropě používán k terapii polycytemia vera již více než 30 let [2], širokého využití nedosáhl. Důvodem byl především zvýšený výskyt lokálních i celkových nežádoucích účinků [3] a nutnost každodenní aplikace. Po roce 2000 se staly dostupnými pegylované formy interferonu [4] a postupně byly získány přesvědčivé doklady o jejich dlouhodobé účinnosti [5]. Registrace ropeginterferonu α_{2b} v Evropě 21. ledna 2019 a v USA 12. listopadu 2021 představovala první krok k zajištění terapie, která uvedené cíle předurčila a umožnila díky výsledkům studií CONTINUATION-PV [6,7] a LOW-PV [8]. Určitý potenciál pro terapii PV ukazoval také peginterferon α_{2a} , avšak průběh a výsledky studie fáze III klinického hodnocení [9] mohou představovat pro lékaře i pacienty do určité míry zklamání. Také inhibitory JAK1/2 představují významnou změnu v možnostech terapie, neboť bylo ve studii fáze 2 prokázáno, že ruxolitinib může také výše uvedené cíle zajistit [10]. S potěšením lze konstatovat, že se všechny tyto informace promítají do nových doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ve kterých je ve verzi 2.2024 [11] doporučen ropeginterferon α_{2b} jako cytoredukční léčba 1. linie pro pacienty s PV. Ropeginterferon α_{2b} je dokonce uváděn jako jediná preferovaná možnost léčby pro pacienty s PV s nízkým i vysokým rizikem bez ohledu na historii léčby. V pokynech je ropeginterferon α_{2b} navíc uveden jako terapie kategorie 2A, což ukazuje na významný konsenzus expertů v rámci NCCN. Pokračuje také vývoj nových sku-

pin léčiv, u nichž je obdobný předpoklad naplnění nových cílů terapie.

Autoři této analýzy akcentovali především problematiku bezpečnosti terapie. Cílem práce je podat přehled našich znalostí o nežádoucích účincích interferonů. Zaměřili jsme se proto na velké databáze nežádoucích účinků, konkrétně na FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) a Evropskou databázi hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (EudraVigilance). Vedle toho jsme také čerpali informace o nežádoucích účincích z kontrolovaných klinických studií, které byly dosud provedeny.

Nežádoucí účinky provázející terapii PV jsou vysoce významným tématem, neboť část pacientů v Evropě je léčena peginterferonem α_{2a} , který až do 4. září 2024 neměl indikaci PV uvedenou v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Do té doby ale fakticky docházelo k situaci, kdy lékaři používali registrovaný léčivý přípravek způsobem, který nebyl v souladu s informacemi uvedenými v SPC. Takový postup, někdy též označovaný jako off-label, může mít právní důsledky, bohužel pro lékaře i směrem do minulosti.

METODA

Byly analyzovány obsahy databází FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) a Evropské databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (EudraVigilance), a to k 1. 6. 2024. Data byla získána z <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (FAERS) a z https://www.adrreports.eu/cs/search_subst.html (EudraVigilance). Pro označení nežádoucích účinků byla použita klasifikace MedDRA.

Odborné články byly získány z databází Medline Pubmed, Scopus, Embase a Web of Science s využitím klíčových slov ropeginterferon, peginterferon, polycythemia vera a randomized clinical trial, přičemž takto bylo identifikováno celkem 82 záznamů, z nichž bylo vybráno celkem 22 klinických studií.

Ty byly využity k detailnější analýze výskytu nežádoucích účinků se zaměřením na podíl pacientů, u kterých bylo přikročeno k ukončení terapie právě z důvodů nežádoucích účinků.

VÝSLEDKY

Výsledky lze rozdělit do dvou hlavních výstupů. Prvním z nich je analýza hlášení nežádoucích účinků, které jsou dostupné v databázi FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) a Evropské databázi hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (EudraVigilance). Druhým je pak podíl pacientů, kteří podle výsledků celkem 12 randomizovaných kontrolovaných klinických studií fáze 2 nebo 3 svou účast ve studii předčasně ukončili pro výskyt závažných nežádoucích účinků.

Výskyt nežádoucích účinků

Definice závažných nežádoucích účinků je celosvětově používána ve stejném rozsahu, přičemž za závažné nežádoucí účinky se považují všechny nežádoucí účinky, které zapříčiní smrt, ohrožení života pacienta, nutnost hospitalizace nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností, respektive se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků (<https://nezadouciucinky.sukl.cz/>).

Databáze FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) obsahuje za období 1. 1. 2022 až 31. 5. 2024, tj. v době, ve které byl ropeginterferon α_{2b} v USA dostupný, celkem 3 702 jednotlivých nežádoucích účinků pozorovaných u 1 249 u pacientů léčených ropeginterferonem α_{2b} , přičemž u 168 pacientů (tj. 13,45 %) byly nežádoucí účinky klasifikovány jako závažné. V případě pacientů léčených peginterferonem α_{2a} bylo historicky (od 1. 1. 1999 do 31. 5. 2024) hlášeno celkem 48 629 nežádoucích účinků, z toho 24 680 závažných (tj. 50,75 %). Pro optimální srovnání s údaji získanými pro ropeginterferon α_{2b} bylo období pro obě léčiva zúženo na 1. 1. 2022 až 31. 5.

Tab. 1. Výskyt nežádoucích účinků ropeginterferonu α_{2b} a peginterferonu α_{2a} dle FAERS.

| | ropeginterferon α_{2b} (2022–2024) | | | | peginterferon α_{2a} (2022–2024) | | | | peginterferon α_{2a} (1999–2024) | | | |
|--|--|------------------|-------------------|-------------------------|--|------------------|-------------------|-------------------------|--|------------------|-------------------|-------------------------|
| | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závaž- ných | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závaž- ných | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závaž- ných |
| obecné poruchy a podmínky v místě podání | 648 | 51,88 % | 80 | 12,35 % | 197 | 40,79 % | 136 | 69,04 % | 21 890 | 45,01 % | 9 018 | 41,20 % |
| zranění, otravy a procedurální komplikace | 460 | 36,83 % | 68 | 14,78 % | 268 | 55,49 % | 205 | 76,49 % | 5 256 | 10,81 % | 2 338 | 44,48 % |
| vyšetřování | 404 | 32,35 % | 51 | 12,62 % | 113 | 23,40 % | 97 | 85,84 % | 13 023 | 26,78 % | 7 612 | 58,45 % |
| poruchy nervového systému | 296 | 23,70 % | 44 | 14,86 % | 87 | 18,01 % | 72 | 82,76 % | 11 208 | 23,05 % | 5 775 | 51,53 % |
| poruchy kůže a podkožní tkáně | 296 | 23,70 % | 28 | 9,46 % | 54 | 11,18 % | 46 | 85,19 % | 12 096 | 24,87 % | 4 908 | 40,58 % |
| gastrointestinální poruchy | 273 | 21,86 % | 36 | 13,19 % | 67 | 13,87 % | 61 | 91,04 % | 13 882 | 28,55 % | 5 844 | 42,10 % |
| poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | 213 | 17,05 % | 31 | 14,55 % | 56 | 11,59 % | 51 | 91,07 % | 5 487 | 11,28 % | 2 567 | 46,78 % |
| psychiatrické poruchy | 211 | 16,89 % | 31 | 14,69 % | 59 | 12,22 % | 50 | 84,75 % | 8 949 | 18,40 % | 4 391 | 49,07 % |
| infekce a nákazy | 160 | 12,81 % | 28 | 17,50 % | 72 | 14,91 % | 64 | 88,89 % | 6 596 | 13,56 % | 4 731 | 71,73 % |
| respirační, hrudní a mediastinální poruchy | 118 | 9,45 % | 33 | 27,97 % | 53 | 10,97 % | 52 | 98,11 % | 6 552 | 13,47 % | 3 571 | 54,50 % |
| problémy s produktem | 85 | 6,81 % | 3 | 3,53 % | 13 | 2,69 % | 5 | 38,46 % | 607 | 1,25 % | 99 | 16,31 % |
| oční poruchy | 81 | 6,49 % | 15 | 18,52 % | 19 | 3,93 % | 17 | 89,47 % | 2 780 | 5,72 % | 1 526 | 54,89 % |
| poruchy krve a lymfatického systému | 61 | 4,88 % | 8 | 13,11 % | 101 | 20,91 % | 100 | 99,01 % | 9 120 | 18,75 % | 6 718 | 73,66 % |
| cévní poruchy | 57 | 4,56 % | 16 | 28,07 % | 35 | 7,25 % | 35 | 100,00 % | 2 145 | 4,41 % | 1 620 | 75,52 % |
| chirurgické a lékařské postupy | 52 | 4,16 % | 16 | 30,77 % | 19 | 3,93 % | 18 | 94,74 % | 667 | 1,37 % | 562 | 84,26 % |
| poruchy metabolismu a výživy | 51 | 4,08 % | 11 | 21,57 % | 37 | 7,66 % | 35 | 94,59 % | 4 593 | 9,44 % | 2 612 | 56,87 % |
| srdeční poruchy | 44 | 3,52 % | 22 | 50,00 % | 49 | 10,14 % | 49 | 100,00 % | 1 715 | 3,53 % | 1 513 | 88,22 % |
| poruchy ledvin a močových cest | 28 | 2,24 % | 8 | 28,57 % | 28 | 5,80 % | 25 | 89,29 % | 1 968 | 4,05 % | 1 515 | 76,98 % |
| novotvary benigní, maligní a nespecifikované | 25 | 2,00 % | 19 | 76,00 % | 28 | 5,80 % | 24 | 85,71 % | 1 090 | 2,24 % | 1 057 | 96,97 % |
| sociální okolnosti | 25 | 2,00 % | 2 | 8,00 % | 1 | 0,21 % | 1 | 100,00 % | 372 | 0,76 % | 262 | 70,43 % |
| poruchy reprodukčního systému a prsu | 22 | 1,76 % | 5 | 22,73 % | 3 | 0,62 % | 3 | 100,00 % | 755 | 1,55 % | 457 | 60,53 % |
| poruchy imunitního systému | 22 | 1,76 % | 4 | 18,18 % | 13 | 2,69 % | 12 | 92,31 % | 727 | 1,49 % | 564 | 77,58 % |
| endokrinní poruchy | 22 | 1,76 % | 7 | 31,82 % | 4 | 0,83 % | 4 | 100,00 % | 671 | 1,38 % | 589 | 87,78 % |
| ušní a labyrintové poruchy | 20 | 1,60 % | 3 | 15,00 % | 12 | 2,48 % | 11 | 91,67 % | 888 | 1,83 % | 531 | 59,80 % |
| hepatobiliární poruchy | 19 | 1,52 % | 11 | 57,89 % | 59 | 12,22 % | 59 | 100,00 % | 2 292 | 4,71 % | 2 070 | 90,31 % |
| vrozené, familiární a genetické poruchy | 5 | 0,40 % | 0 | 0,00 % | 11 | 2,28 % | 11 | 100,00 % | 185 | 0,38 % | 171 | 92,43 % |
| těhotenství, šestinedělí a perinatální stavy | 4 | 0,32 % | 3 | 75,00 % | 17 | 3,52 % | 17 | 100,00 % | 322 | 0,66 % | 217 | 67,39 % |

2024. Za toto období bylo v případě peginterferonu α_{2a} hlášeno 483 nežádoucích účinků, z toho 388 závažných (tj. 80,33 %). V hlášení FAERS bohužel figuruje 11 úmrtí u pacientů léčených rope-

ginterferonem α_{2b} (tj. 0,88 % všech hlášených nežádoucích účinků) a 31 úmrtí u pacientů léčených peginterferonem α_{2a} (tj. 6,42 % všech hlášených nežádoucích účinků).

Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (EudraVigilance) obsahuje za stejné období, tj. od 1. 1. 2022 až 31. 5. 2024, celkem 130 hlášení nežádoucích účinků

Tab. 2. Výskyt nežádoucích účinků ropeginterferonu α_{2b} a peginterferonu α_{2a} dle EudraVigilance.

| | ropeginterferon α_{2b} (2022–2024) | | | | peginterferon α_{2a} (1999–2024) | | | |
|--|---|---------------|----------------|-----------------|---|---------------|----------------|-----------------|
| | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných |
| obecné poruchy a podmínky v místě podání | 42 | 32,31 % | 10 | 23,81 % | 4 931 | 27,19 % | 1 277 | 25,90 % |
| zranění, otravy a procedurální komplikace | 33 | 25,38 % | 3 | 9,09 % | 1 175 | 6,48 % | 114 | 9,70 % |
| vyšetřování | 25 | 19,23 % | 6 | 24,00 % | 4 783 | 26,37 % | 1 418 | 29,65 % |
| poruchy nervového systému | 19 | 14,62 % | 7 | 36,84 % | 3 091 | 17,04 % | 895 | 28,96 % |
| poruchy kůže a podkožní tkáně | 36 | 27,69 % | 10 | 27,78 % | 2 991 | 16,49 % | 975 | 32,60 % |
| gastrointestinální poruchy | 15 | 11,54 % | 4 | 26,67 % | 2 997 | 16,53 % | 892 | 29,76 % |
| poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | 16 | 12,31 % | 5 | 31,25 % | 1 444 | 7,96 % | 519 | 35,94 % |
| psychiatrické poruchy | 23 | 17,69 % | 2 | 8,70 % | 2 778 | 15,32 % | 838 | 30,17 % |
| infekce a nákazy | 3 | 2,31 % | 1 | 33,33 % | 2 428 | 13,39 % | 382 | 15,73 % |
| respirační, hrudní a mediastinální poruchy | 9 | 6,92 % | 6 | 66,67 % | 2 151 | 11,86 % | 615 | 28,59 % |
| problémy s produktem | 2 | 1,54 % | 0 | 0,00 % | 79 | 0,44 % | 1 | 1,27 % |
| oční poruchy | 13 | 10,00 % | 5 | 38,46 % | 1 065 | 5,87 % | 410 | 38,50 % |
| poruchy krve a lymfatického systému | 6 | 4,62 % | 2 | 33,33 % | 4 754 | 26,21 % | 1 096 | 23,05 % |
| cévní poruchy | 6 | 4,62 % | 2 | 33,33 % | 741 | 4,09 % | 150 | 20,24 % |
| chirurgické a lékařské postupy | 2 | 1,54 % | 0 | 0,00 % | 228 | 1,26 % | 13 | 5,70 % |
| poruchy metabolismu a výživy | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % | 1 394 | 7,69 % | 398 | 28,55 % |
| srdeční poruchy | 9 | 6,92 % | 2 | 22,22 % | 709 | 3,91 % | 128 | 18,05 % |
| poruchy ledvin a močových cest | 3 | 2,31 % | 1 | 33,33 % | 650 | 3,58 % | 158 | 24,31 % |
| novotvary benigní, maligní a nespécifikované | 4 | 3,08 % | 1 | 25,00 % | 429 | 2,37 % | 120 | 27,97 % |
| sociální okolnosti | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % | 93 | 0,51 % | 16 | 17,20 % |
| poruchy reprodukčního systému a prsu | 1 | 0,77 % | 1 | 100,00 % | 232 | 1,28 % | 86 | 37,07 % |
| poruchy imunitního systému | 3 | 2,31 % | 0 | 0,00 % | 367 | 2,02 % | 71 | 19,35 % |
| endokrinní poruchy | 8 | 6,15 % | 2 | 25,00 % | 633 | 3,49 % | 205 | 32,39 % |
| ušní a labyrintové poruchy | 2 | 1,54 % | 0 | 0,00 % | 340 | 1,87 % | 137 | 40,29 % |
| hepatobiliární poruchy | 5 | 3,85 % | 1 | 20,00 % | 936 | 5,16 % | 214 | 22,86 % |
| vrozené, familiární a genetické poruchy | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % | 76 | 0,42 % | 16 | 21,05 % |
| těhotenství, šestinedělí a perinatální stavy | 2 | 1,54 % | 0 | 0,00 % | 128 | 0,71 % | 2 | 1,56 % |

u pacientů léčených ropeginterferonem α_{2b} , přičemž 70 z těchto nežádoucích účinků (tj. 53,85 %) bylo klasifikováno jako závažných. Dále databáze EudraVigilance obsahuje historické údaje za ob-

dobí od 1. 1. 1999 do 31. 5. 2024, a to celkem 18 135 nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených peginterferonem α_{2a} , z nichž 10 688 nežádoucích účinků bylo klasifikováno jako závaž-

ných (tj. 58,94 %). Ve hlášení EudraVigilance nefiguruje žádné úmrtí pacienta léčeného ropeginterferonem α_{2b} , ale za období let 1999–2024 je uvedeno 234 úmrtí u pacientů léčených peginter-

Tab. 3. Výskyt konkrétních nežádoucích účinků ropeginterferonu α_{2b} a peginterferonu α_{2a} dle FAERS.

| | ropeginterferon α_{2b} (2022–2024) | | | | peginterferon α_{2a} (2022–2024) | | | | peginterferon α_{2a} (1999–2024) | | | |
|-------------------------------|---|---------------|----------------|-----------------|---|---------------|----------------|-----------------|---|---------------|----------------|-----------------|
| | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných |
| únavy | 278 | 22,26 % | 25 | 8,99 % | 36 | 7,45 % | 27 | 75,00 % | 7 620 | 15,67 % | 2 657 | 34,87 % |
| chřipce podobné příznaky | 8 | 0,64 % | 6 | 75,00 % | 8 | 1,66 % | 8 | 100,00 % | 107 | 0,22 % | 105 | 98,13 % |
| fibrilace síní | 94 | 7,53 % | 7 | 7,45 % | 22 | 4,55 % | 19 | 86,36 % | 2 367 | 4,87 % | 710 | 30,00 % |
| trombocytopenie | 2 | 0,16 % | 0 | 0,00 % | 26 | 5,38 % | 26 | 100,00 % | 1 293 | 2,66 % | 1 197 | 92,58 % |
| neutropenie | 3 | 0,24 % | 0 | 0,00 % | 28 | 5,80 % | 28 | 100,00 % | 1 223 | 2,51 % | 1 036 | 84,71 % |
| zvýšení jaterních enzymů | 46 | 3,68 % | 6 | 13,04 % | 13 | 2,69 % | 11 | 84,62 % | 398 | 0,82 % | 363 | 91,21 % |
| poškození jater vyvolané léky | 1 | 0,08 % | 1 | 100,00 % | 2 | 0,41 % | 2 | 100,00 % | 25 | 0,05 % | 25 | 100,00 % |
| bolest hlavy | 131 | 10,49 % | 10 | 7,63 % | 29 | 6,00 % | 21 | 72,41 % | 3 919 | 8,06 % | 1 256 | 32,05 % |
| závrať | 68 | 5,44 % | 6 | 8,82 % | 19 | 3,93 % | 18 | 94,74 % | 2 236 | 4,60 % | 975 | 43,60 % |
| nespavost | 48 | 3,84 % | 11 | 22,92 % | 8 | 1,66 % | 7 | 87,50 % | 2 839 | 5,84 % | 1 125 | 39,63 % |
| deprese | 40 | 3,20 % | 7 | 17,50 % | 25 | 5,18 % | 16 | 64,00 % | 2 496 | 5,13 % | 1 442 | 57,77 % |
| úzkost | 41 | 3,28 % | 4 | 9,76 % | 12 | 2,48 % | 12 | 100,00 % | 1 191 | 2,45 % | 562 | 47,19 % |

feronem α_{2a} (tj. 1,29 % všech hlášených nežádoucích účinků).

Mezi třídami nežádoucích účinků dle klasifikace MedDRA (https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_26_1_Czech.pdf) při terapii pegylovanými interferony dominují tzv. poruchy a změny v místě podání, výsledky různých laboratorních vyšetření, poruchy kůže a podkožních tkání, gastrointestinální poruchy, poruchy centrálního nervového systému, psychiatrické poruchy. Málo často nebo i vzácně se pak vyskytují endokrinní poruchy a poškození funkce jater.

V období let 2022–2024 byly v případech ropeginterferonem α_{2b} v databázi FAERS uvedeny nežádoucí účinky u celkem 1 249 pacientů. U nich bylo identifikováno 3 702 jednotlivých nežádoucích účinků. Na jednoho pacienta tak připadalo 2,96 nežádoucího účinku. Pokud bude výskyt nežádoucích účinků vztahován k počtu pacientů, pak bylo např. ohlášeno 211 psychiatrických nežádoucích účinků, které tak postihly 16,89 % pacientů, z toho u 31 pacientů (tj. 14,69 %) se jednalo o závažné nežádoucí účinky dle výše uvedené definice.

Obdobně bylo v období 2022–2024 nahlášeno celkem 130 nežádoucích účinků do databáze EudraVigilance. Z toho bylo 23 psychiatrických nežádoucích účinků a z nich se ve 2 případech (tj. 8,70 %) jednalo o závažné nežádoucí účinky.

Odlišná byla situace v případě peginterferonu α_{2a} , u kterého bylo ve stejném období ohlášeno do databáze FAERS 59 psychiatrických nežádoucích účinků, z toho 50 (tj. 84,75 %) bylo závažných. Do databáze EudraVigilance bylo za období 1999–2024 (databáze EudraVigilance neumožňuje „použití filtr“ na časově definované období) ohlášeno 2 778 psychiatrických nežádoucích účinků, z toho 838 (tj. 30,17 %) závažných. Rozdíl ve výskytu psychiatrických závažných nežádoucích účinků tak činil 14,69 % pro databázi FAERS a 8,70 % pro databázi EudraVigilance pro ropeginterferon α_{2b} . Pro peginterferon α_{2a} ale podíl závažných psychiatrických nežádoucích účinků činil 84,75 % pro databázi FAERS a 30,17 % pro databázi EudraVigilance. V zásadě obdobné rozdíly lze pozorovat také v ostatních třídách nežádoucích účinků dle klasifikace MedDRA, jak je vidět v tab. 1 a 2. Pro snadnější orien-

taci v množství dat jsou příslušné údaje šedě podbarveny.

Podle souhrnů údajů o přípravku se nejčastěji v souvislosti s pegylovanými interferony vyskytují následující konkrétní nehematologické nežádoucí účinky: reakce v místě aplikace, celková slabost, flu-like syndrom, zvýšení hodnot jaterních transamináz, respektive léky indukované poškození jater, thyreopatie, deprese, úzkost nebo nespavost.

Z databází nežádoucích účinků FAERS a EudraVigilance byly získány výskyty jednotlivých nežádoucích účinků a jejich skupin, a to z databáze FAERS zvlášť za období let 2022–2024, tedy za dobu registrace ropeginterferonu α_{2b} a za období let 1999–2024, tedy za období dostupnosti peginterferonu α_{2a} . Z databáze EudraVigilance bylo možné pro peginterferon α_{2a} získat pouze data za období let 1999–2024. Přesto jsou údaje dobře porovnatelné. V databázi FAERS jsou údaje dostupné za totožné období (2022–2024) a pro porovnání i za období 1999–2024. V databázi EudraVigilance sice nejsou dostupné údaje za totožné období, ale komparací obou databází lze dospět k závěru, že incidence nežádou-

Tab. 4. Výskyt konkrétních nežádoucích účinků ropeginterferonu α_{2b} a peginterferonu α_{2a} dle Eudravigilance.

| | ropeginterferon α_{2b} (2022–2024) | | | | peginterferon α_{2a} (1999–2024) | | | |
|-------------------------------|---|---------------|----------------|-----------------|---|---------------|----------------|-----------------|
| | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných | celkem NÚ | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných |
| únava | 9 | 6,92 % | 4 | 44,44 % | 1 338 | 7,38 % | 529 | 39,54 % |
| chřipce podobné příznaky | 10 | 7,69 % | 2 | 20,00 % | 392 | 2,16 % | 87 | 22,19 % |
| fibrilace síní | 2 | 1,54 % | 1 | 50,00 % | 51 | 0,28 % | 7 | 13,73 % |
| trombocytopenie | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % | 1 135 | 6,26 % | 201 | 17,71 % |
| neutropenie | 1 | 0,77 % | 1 | 100,00 % | 1 097 | 6,05 % | 185 | 16,86 % |
| zvýšení jaterních enzymů | 1 | 0,77 % | 0 | 0,00 % | 267 | 1,47 % | 63 | 23,60 % |
| poškození jater vyvolané léky | 0 | 0,00 % | 0 | 0,00 % | 20 | 0,11 % | 5 | 25,00 % |
| bolest hlavy | 7 | 5,38 % | 3 | 42,86 % | 720 | 3,97 % | 189 | 26,25 % |
| závrať | 3 | 2,31 % | 1 | 33,33 % | 507 | 2,80 % | 137 | 27,02 % |
| nespavost | 2 | 1,54 % | 0 | 0,00 % | 636 | 3,51 % | 221 | 34,75 % |
| deprese | 6 | 4,62 % | 0 | 0,00 % | 1 140 | 6,29 % | 330 | 28,95 % |
| úzkost | 1 | 0,77 % | 0 | 0,00 % | 324 | 1,79 % | 93 | 28,70 % |

cích účinků je konzistentní nad oběma databázemi.

Pokud se zaměříme na konkrétní nežádoucí účinek, kterým je např. deprese, pak v databázi FAERS bylo pro ropeginterferon α_{2b} ohlášeno celkem 40 nežádoucích účinků, z toho 7 (tj. 17,50 %) bylo závažných. Pro peginterferon α_{2a} bylo v období let 2022–2024 ohlášeno 25 případů deprese, z toho 16 (tj. 64,00 %) bylo závažných. Při promítnutí nežádoucích účinků hlášených v letech 1999–2024, kdy bylo hlášeno celkem 2 496 případů deprese, mělo 1 442 (tj. 57,77 %) charakter závažných nežádoucích účinků.

Obdobně v databázi Eudravigilance bylo v období 2022–2024 pro ropeginterferon α_{2b} ohlášeno celkem 6 případů deprese, z toho ale žádný z pacientů neměl tento nežádoucí účinek ohlášený jako závažný. V případě peginterferonu α_{2a} bylo v období let 1999–2024 ohlášeno celkem 1 140 případů deprese, z toho ale 330 (tj. 28,95 %) bylo závažných. V zásadě obdobné rozdíly lze pozorovat také u ostatních konkrétních nežádoucích účinků, jak je vidět v tab. 3 a 4. Je však nezbytné upozornit jednak na rozdílná období sledování pro ropeginterferon α_{2b} (2022–2024) a peginterferonu α_{2a} (1999–2024), a jednak na možnost „chyby malých čísel“

v případě výskytu konkrétních nežádoucích účinků v databázi Eudravigilance.

Při interpretaci výsledků je třeba vzít v úvahu, že situace v preskripci ropeginterferonu α_{2b} v USA je odlišná ve srovnání s ČR. V podmínkách USA je totiž jen obtížně představitelné, že by lékař u pacientů s polycytemia vera standardně preferoval peginterferon α_{2a} před ropeginterferonem α_{2b} , a to z důvodu absence indikace polycytemia vera v případě Full Prescribing Information (v USA je peginterferon α_{2a} indikován k terapii chronické hepatitidy B nebo C u dětí a dospělých pacientů). Nízký počet ohlášených nežádoucích účinků peginterferonu α_{2a} v USA za období let 2022–2024 souvisí s tím, že je tento pegylovaný interferon jen velmi omezeně používán, a to především v indikaci chronické hepatitidy typu B a C.

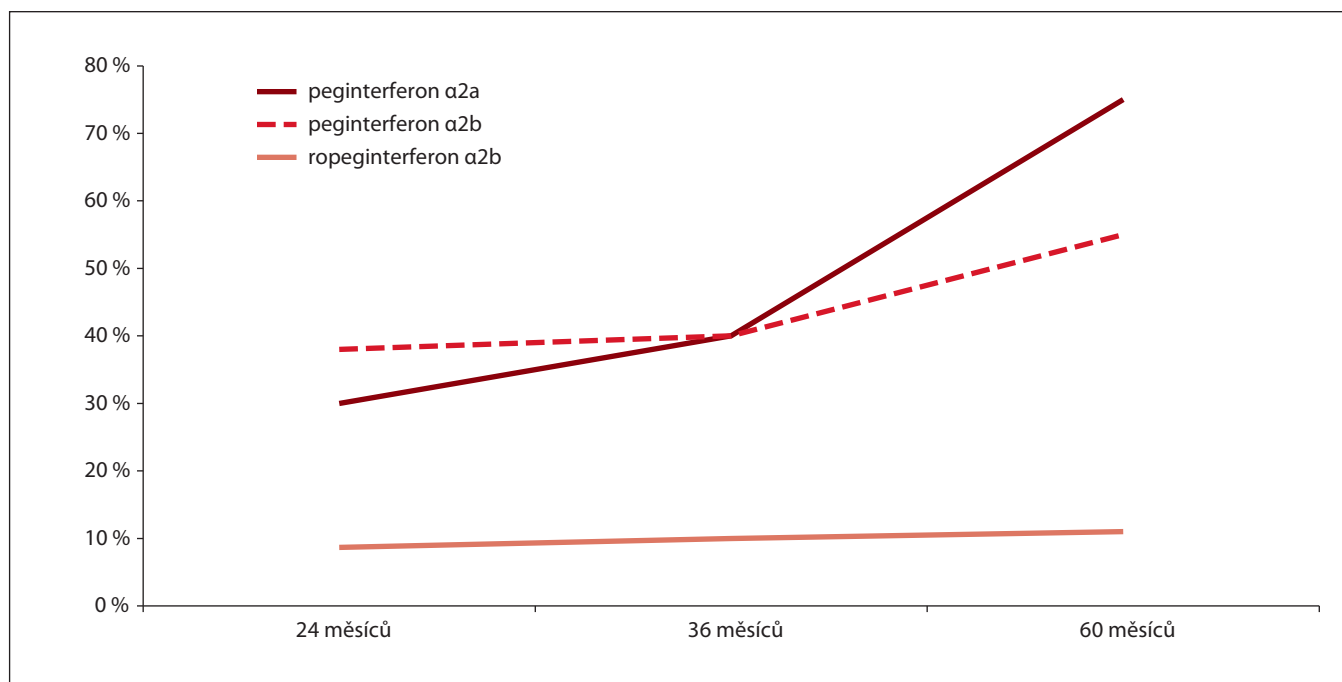
Lze tak shrnout, že výskyt závažných nežádoucích účinků je napříč významnou většinou tříd nežádoucích účinků dle klasifikace MedDRA i konkrétních nežádoucích účinků vyšší v případě peginterferonu α_{2a} . Koncizní jsou tyto rozdíly jak v databázi FAERS, tak i v databázi Eudravigilance, z čehož lze usuzovat, že uvedené výsledky nejsou dílem náhody, ale že jsou rozdíly výsledkem odlišné tolerance peginterferonu α_{2a} a ropeginterferonu α_{2b} .

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili terapii v klinických studiích z důvodu nežádoucích účinků

Také míra ukončení podávání interferonů v kontrolovaných klinických studiích fáze 2 a 3 provedených s peginterferonem α_{2a} a ropeginterferonem α_{2b} byla rozdílná. Hodnoceno bylo celkem 12 klinických studií, z toho 6 bylo provedeno s peginterferonem α_{2a} a 2 současně s peginterferonem α_{2b} . Celkem 6 klinických studií bylo provedeno s ropeginterferonem α_{2b} .

V případě ropeginterferonu α_{2b} studie nedokončilo z důvodů nehematologických nežádoucích účinků 3 až 13 % pacientů. V případě peginterferonu α_{2a} to bylo 10 až 75 % pacientů. Míra předčasného ukončení terapie pegylovanými interferony byla závislá na délce terapie. Tak např. ve studii fáze 3 s peginterferonem α_{2a} a její extenze [12,13] terapii po 24 měsících z důvodu nežádoucích účinků (předčasně) ukončilo 30 %, po 36 měsících 40 % a po 60 měsících 75 % pacientů. V případě ropeginterferonu α_{2b} to z důvodu nežádoucích účinků (po průměrné době terapie 7,3 roku) bylo pouze 11 % pacientů [14]. Uvedené informace dokumentuje graf 1.

Právě dlouhodobá velmi dobrá tolerance ropeginterferonu α_{2b} s nízkým po-



Graf 1. Výsledky publikovaných klinických studií fáze 3 s peginterferonem α2a (PEG-α2a), ropeginterferonem α2b (RoPEG-α2b).

Tab. 5. Výsledky dosud publikovaných klinických studií fáze 2–3 s peginterferonem α2a (PEG-α2a), peginterferonem α_{2b} (PEG-α_{2b}) nebo ropeginterferonem α_{2b} (RoPEG-α_{2b}) ve vztahu k bezpečnosti terapie vyjádřené jako závažné nehematologické nežádoucí účinky stupně ≥ 3 dle WHO nebo závažné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení terapie.

| interferon | typ studie | počet pacientů | komparátor | bezpečnost závažné nehematologické nežádoucí účinky (3/4 WHO nebo opakující se příhody navzdory snížení dávky) | podíl pacientů s předčasným ukončením terapie z důvodu nežádoucích účinků | zdroj |
|-------------------------------|--|-------------------------|------------|---|---|-------|
| peginterferon α _{2b} | multicentrická, prospektivní, fáze 2, 24 měsíců | celkem 42, PV 21, ET 21 | žádný | PEG-α _{2b} 98 % (36 % celková slabost, 24 % flu-like syndrom, obojí závažnost 3 dle WHO) | PEG-α _{2b} 38 % (z toho 14 pacientů z rozhodnutí lékaře pro mnohočetné NÚ a 2 pacienti na jejich žádost z důvodů NÚ) | [15] |
| peginterferon α _{2a} | monocentrická, otevřená, fáze 2, 21 měsíců | celkem 79, PV 40, ET 39 | žádný | PEG-α _{2a} 20 % | PEG-α _{2a} 10 % (z toho 6 pacientů mnohočetné NÚ neakceptovatelné pro pacienta) | [4] |
| peginterferon α _{2a} | prospektivní, monocentrická, otevřená, fáze 2, 83 měsíců | celkem 83, PV 43, ET 40 | žádný | PV 89 % ET 83 % | 22 % | [5] |

ET – esenciální trombocytémie; HU – hydroxyurea; PV – polycytemia vera

dílem pacientů, kteří předčasně ukončí terapii pro nežádoucí účinky, patří k nejdůležitějším bezpečnostním aspektům spojeným s terapií tímto pegylovaným interferonem.

Lze tak shrnout, že z důvodu závažných nežádoucích účinků ukončí terapii

ropeginterferonu α_{2b} pouze kolem 10 až 15 % v horizontu 6–7 let. V případě terapie peginterferonem α_{2a} činí v 6letém horizontu podíl pacientů s předčasným ukončením terapie 75 % [13].

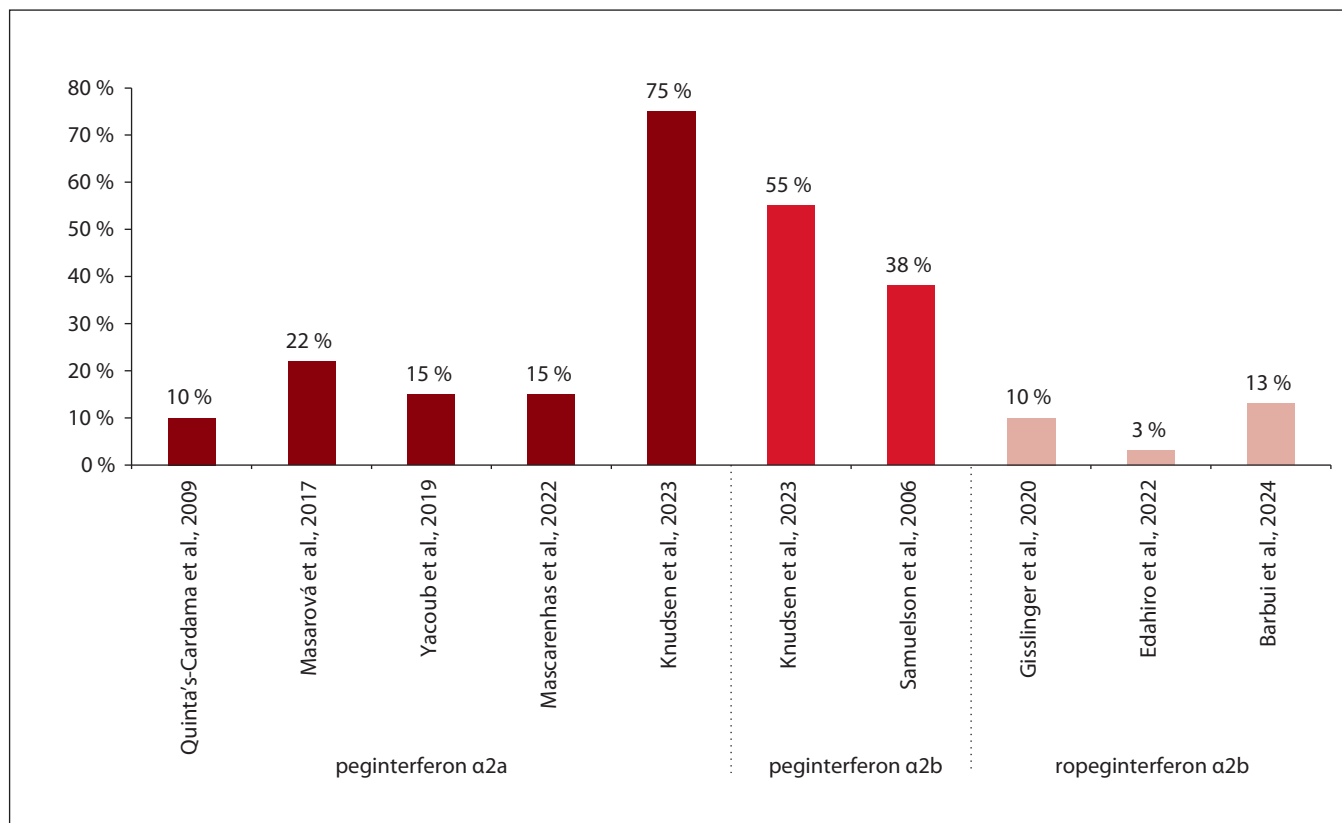
Konkrétní výsledky jednotlivých klinických studií z hlediska bezpečnosti

jsou shrnuty v tab. 5. Údaje uvedené v tabulce se tak soustředí výhradně na výskyt závažných nehematologických nežádoucích účinků stupně 3/4 dle WHO a na podíl pacientů, kteří studii nedokončili z důvodů výskytu netolerovatelných nežádoucích účinků.

Tab. 5. Výsledky dosud publikovaných klinických studií fáze 2–3 s peginterferonem α_{2a} (PEG- α_{2a}), peginterferonem α_{2b} (PEG- α_{2b}) nebo ropeginterferonem α_{2b} (RoPEG- α_{2b}) ve vztahu k bezpečnosti terapie vyjádřené jako závažné nehematologické nežádoucí účinky stupně ≥ 3 dle WHO nebo závažné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení terapie.

| interferon | typ studie | počet pacientů | komparátor | bezpečnost závažné nehematologické nežádoucí účinky (3/4 WHO nebo opakující se příhody navzdory snížení dávky) | podíl pacientů s předčasným ukončením terapie z důvodu nežádoucích účinků | zdroj |
|--|---|---|------------|---|---|---------------------|
| peginterferon α_{2a} | multicentrická, otevřená, fáze 2, 12 měsíců | celkem 197, PV 93, ET 104 | žádný | PV 20 % ET 21 % | dosud neléčení pacienti 15 %, HU netolerující pacienti 14 % | [16] |
| peginterferon α_{2a} peginterferon α_{2b} | multicentrická, randomizovaná, fáze 3, 24 měsíců | celkem 203, PEG- α_{2a} 82, PEG- α_{2b} 83, HU 38 | HU | n.a. | po 24 měsících sledování: PEG- α_{2a} 30 % PEG- α_{2b} 38 % HU 8 % | [12] |
| peginterferon α_{2a} | multicentrická, randomizovaná, fáze 3, 24 měsíců | celkem 168, PEG- α_{2a} 82, HU 86 | HU | PEG- α_{2a} 41 % HU 28 % | celkem z důvodu nežádoucích účinků 13 % PEG- α_{2a} 15 % HU 11 % ukončení léčby z důvodu předčasného uzavření studie 56 % pacientů | [9] |
| peginterferon α_{2a} peginterferon α_{2b} | multicentrická, randomizovaná, fáze 3, 60 měsíců | celkem 203, PEG- α_{2a} 82, PEG- α_{2b} 83, HU 38 | HU | n.a. | po 36 měsících sledování: PEG- α_{2a} a P α_{2b} 40 % po 60 měsících sledování: PEG- α_{2a} 75 % PEG- α_{2b} 55 % HU 37 % | [13] |
| ropeginterferon α_{2b} | multicentrická, otevřená, fáze 1-2, 24 měsíců PEGINVERA | PV 51 | žádný | RoPEG- α_{2b} 16 % | RoPEG- α_{2b} 41 % | [6] |
| ropeginterferon α_{2b} | multicentrická, randomizovaná, fáze 3, 12 měsíců PROUD-PV | celkem 257, RoPEG- α_{2b} 127, HU 130 | HU | RoPEG- α_{2b} 17 % HU 17 % | Po 24 měsících: RoPEG- α_{2b} 9 % HU 3 % Po 7,3 letech: RoPEG- α_{2b} 11 % | [7,14,17] [7,14] |
| ropeginterferon α_{2b} | multicentrická, otevřená, fáze 3, 60 měsíců CONTINUATION-PV | celkem 171, RoPEG- α_{2b} 95, HU 76 | | | | |
| ropeginterferon α_{2b} | multicentrická, otevřená, fáze 2, 12 měsíců | PV 29 | žádný | RoPEG- α_{2b} 14 % | RoPEG- α_{2b} 3 % | [18] |
| ropeginterferon α_{2b} | multicentrická, randomizovaná, fáze 2, 24 měsíců a 60 měsíců včetně prodloužené fáze Low-PV | celkem 127, PV 64, flebotomie 63 | flebotomie | RoPEG- α_{2b} 8 % | celkem všechny důvody: po 12 měsících: RoPEG- α_{2b} 19 % flebotomie 49 % po 24 měsících: RoPEG- α_{2b} 33 % flebotomie 70 % nežádoucí účinky po 24 měsících: RoPEG- α_{2b} 13 % | [19] |

ET – esenciální trombocytémie; HU – hydroxyurea; PV – polycytemia vera



Graf 2. Výsledky dosud publikovaných klinických studií fáze 2–3 s peginterferonem α2a (PEG-α2a), peginterferonem α2b (PEG-α2b) nebo ropeginterferonem α2b (RoPEG-α2b) ve vztahu k bezpečnosti terapie vyjádřené jako závažné nehematologické nežádoucí účinky stupně ≥ 3 dle WHO nebo závažné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení terapie.

DISKUZE

Terapie PV je často spojená s výskytem nežádoucích účinků. Klinická závažnost těchto nežádoucích účinků může být, ať již objektivně, nebo i subjektivně, limitujícím faktorem pro další pokračování terapie. Z tohoto důvodu je potřebné mít povědomí o incidenci nežádoucích účinků a jejich závažnosti. Taková data ale obvykle nejsou snadno dostupná. Lékaři se dostávají do situace, kdy musí dobře účinnou léčbu ukončit z důvodu nežádoucích účinků.

Pokusili jsme se provést analýzu veřejně dostupných informací o nežádoucích účincích pegylovaných interferonů používaných k terapii PV. Vycházeli jsme přitom z informací uvedených v části věnované bezpečnosti, která je prakticky vždy obsažena ve výsledcích klinických studií, a současně jsme se zaměřili na výskyt a charakteristiku nežádoucích účinků uvedených v databázi FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

a databázi Evropské lékové agentury (EMA) EudraVigilance.

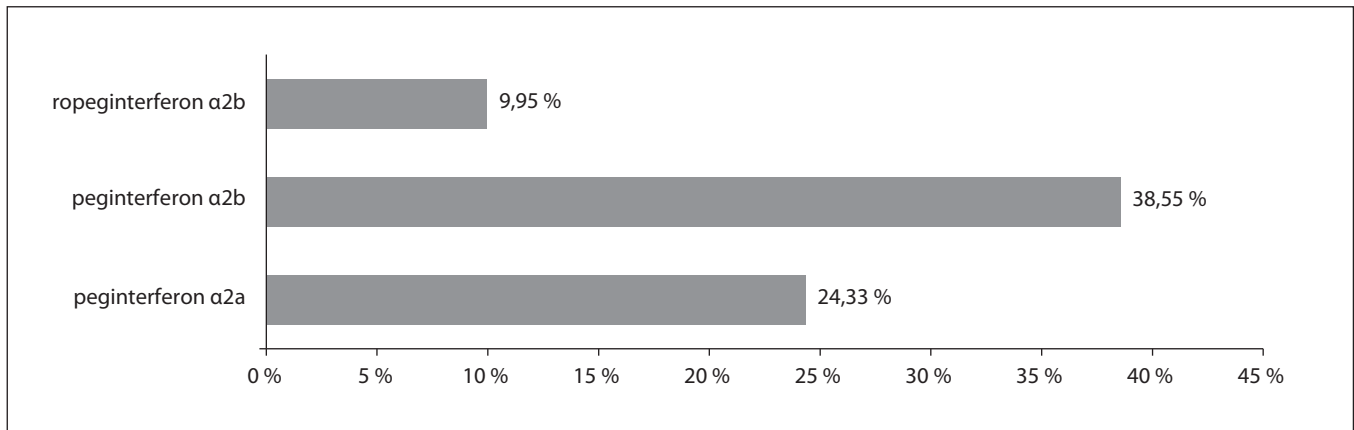
Za velmi důležité zjištění autoři považují a) rozdíly mezi pegylovanými interferony v podílu pacientů, kteří terapii ukončí z důvodu výskytu nežádoucích účinků, a b) rozdíly mezi pegylovanými interferony v podílu závažných nežádoucích účinků.

Rozdíly v podílu pacientů, kteří ukončili terapii pegylovaným interferonem z důvodu nehematologických nežádoucích účinků. V případě peginterferonu α_{2a} to bylo průměrně 24,33 % (158 ze 651 pacientů), v případě peginterferonu α_{2b} to bylo 38,55 % (32 z 83 pacientů) a v případě ropeginterferonu α_{2b} to bylo průměrně 9,95 % (22 ze 220 pacientů). Graf 2 uvádí výsledky získané z jednotlivých studií, které se v případě peginterferonu α_{2a} pohybovaly mezi 10 až 75 %, i když je nezbytné uvést, že tento rozptyl byl dán různou délkou sledování pacientů, která se pohybovala od 21 měsíců [4] až po 60 měsíců [13]. V případě ropegin-

terferonu α_{2b} byly výsledky významně více homogenní, protože se pohybovaly mezi 3 až 13 %. Autoři jsou přesvědčeni, že výskyt nehematologických nežádoucích účinků, které vedly k ukončení terapie interferony, nespojuje s rozdílností zdravotních charakteristik pacientů zařazených do jednotlivých klinických studií. Autoři se domnívají, že tíže onemocnění a případné komplikace, respektive včasnost zahájení terapie patrně významně souvisí s hematologickými nežádoucími účinky interferonů.

Rozdíly ve výskytu závažných nežádoucích účinků byly ještě markantnější. Při porovnání peginterferonu α_{2a} a ropeginterferonu α_{2b} z hlediska podílu závažných nežádoucích účinků byly ve všech hodnocených třídách nežádoucích účinků dle klasifikace MedDRA zjištěny zásadní rozdíly, jak bylo ukázáno výše na příkladu deprese.

Nelze vyloučit, že za výše uvedenými rozdíly stojí v pozadí odlišnosti ve far-



Graf 3. Průměrný podíl pacientů, u kterých došlo k ukončení terapie pegylovaným interferonem z důvodu nežádoucích účinků (podle klinických studií uvedených v grafu 2).

makokinetických a farmakodynamických účincích pegylovaných interferonů. Zatímco peginterferon α_{2a} má biologický poločas 68 h a peginterferon α_{2b} má 54 h [20], tak ropeginterferon α_{2b} má biologický poločas 168 h [21]. Z chemického hlediska jsou peginterferon α_{2a} i peginterferon α_{2b} směsí polohových izomerů pegylace, kterých je v případě prvního z nich celkem 6 a v případě druhého z nich dokonce 12. Izomery lze vzájemně oddělit, čímž lze zjistit, že jejich biologické vlastnosti nejsou shodné [22], liší se navzájem a nejsou shodné ani se směsí, ze které byly izolovány. Je to dáno odlišnou schopností jednotlivých izomerů interagovat s receptorem pro interferon [23], neboť různé polohové izomery mají odlišné prostorové uspořádání (3D strukturu), které je způsobí změnit afinitu receptorů, respektive ve vazbě na jednotlivé epitopy. Ropeginterferon α_{2b} obsahuje pouze jeden polohový izomer pegylovaného interferonu, takže jeho interakce s receptorem závisí na jeho vlastní afinitě. Naproti tomu peginterferon α_{2a} obsahuje šest polohových izomerů, a proto je jeho vazba na receptor ovlivněna kombinací afinit jednotlivých izomerů.

Téma nežádoucích účinků není ani zcela ukončené. Naopak jen krátký pohled na <https://clinicaltrials.gov/> ukazuje, že probíhá nebo brzy začne probíhat řada dalších klinických studií s ropeginterferonem α_{2b} v indikaci PV (NCT06002490,

NCT06506084), ET (NCT06514807, NCT04655092, NCT04285086), myelofibrózy (NCT04988815, NCT05731245) nebo studií zaměřených především na bezpečnost terapie v různých indikacích (NCT05482971; NCT05481151). Obdobný rozsah plánovaných či již zahájených klinických studií lze pozorovat v případě peginterferonu α_{2a} a částečně také peginterferonu α_{2b} . Celkově se bude jednat o vyšší stovky až jednotky tisíců pacientů, přičemž délka studií je obvykle plánována na 24 a více měsíců.

Lékař by po zahájení aplikace pegylovaných interferonů měl pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Měl by počítat s tím, že v případě peginterferonu α_{2a} budou nežádoucí účinky pravděpodobně častější, budou závažnější a budou častěji vést k ukončení terapie. Samostatným problémem je terapie PV v těhotenství. Podle jednotlivých publikovaných kazuistik se zdá, že terapie ropeginterferonem α_{2b} v těhotenství bude díky vlastnostem molekuly obdobně vhodná v těhotenství [24–26] jako terapie jinými interferony, např. peginterferonem α_{2a} . Doporučení NCCN [11] však uvádějí, že interferon α_{2b} , peginterferon α_{2a} nebo peginterferon α_{2b} mohou být zvažovány u těhotných pacientek s vyšším rizikem vyžadujících cytoredukční léčbu. Ropeginterferon α_{2b} je monopegylovaný interferon se sníženou frekvencí dávkování a zlepšenou tolerancí ve srovnání s jinými pegylovanými interferony. Byl Evropskou lékovou agen-

turou schválen k terapii PV u dospělých pacientů.

Odpověď na otázku, zda „je dlouhodobé podávání interferonů u polycythemia vera spojeno s riziky?“ by měla být ANO. Terapie pegylovanými interferony je spojena s celou řadou nežádoucích účinků, z nichž je značné množství klinicky natolik významné, že pacient terapii ukončí. Mezi jednotlivými pegylovanými interferony jsou ve výskytu i závažnosti nežádoucích účinků rozdíly, které vyznívají ve prospěch ropeginterferonu α_{2b} . Jedná se o pegylovaný interferon, který je nejdéle schválený pro indikaci polycythemia vera a který má nejnižší podíl pacientů, u kterých musí být terapie z důvodů nežádoucích účinků ukončena, což je způsobeno zcela jistě nižší klinickou závažností nežádoucích účinků. Mezi jednotlivými pegylovanými interferony byly identifikovány také rozdíly v účinnosti, i když přímé srovnávací studie zatím chybí.

Literatura

1. Patel AB, Masarova L, Mesa RA, et al. Polycythemia vera: past, present and future. *Leuk Lymphoma*. 2024;65(11):1552–1564.
2. Gilbert HS. Historical perspective on the treatment of essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1999; 36(Suppl 2): 19–22.
3. Radin AI, Kim HT, Grant, BW, et al. Phase II study of alpha2 interferon in the treatment of the chronic myeloproliferative disorders (E5487): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2003;98(1):100–109.

4. Quintás-Cardama A, Kantarjan H, Mansouhri T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5418–5424.
5. Masarova L, Patel KP, Newbery KJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e165–e175.
6. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e196–e208.
7. Kiladjian J-J, Klade C, Georgiev P, et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon alfa-2b. *Leukemia*. 2022;36(5):1408–1411.
8. Barbui T, Vannucchi A, DeStefano V, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(3):e175–e184.
9. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2022;139(19):2931–2941.
10. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3534–3544.
11. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative neoplasms, version 1.2024. Accessed February 28, 2024. Dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf
12. Knudsen TA, Skov V, Stevenson K, et al. Genomic profiling of a randomized trial of interferon- α vs hydroxyurea in MPN reveals mutation-specific responses. *Blood Adv*. 2022;6(7):2107–2119.
13. Knudsen TA, Hansen DL, Ocias LF, et al. Final analysis of the Daliah Trial: a randomized phase III trial of interferon- α versus hydroxyurea in patients with MPN. 65th ASH Annual Meeting & Exposition. December 7–10, 2024, in San Diego, California. Abstract No 743.
14. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia*. 2023;37(10):2129–2132.
15. Samuelsson J, Hasselbach H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alfa-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer*. 2006;106(11):2397–2405.
16. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019;134(18):1498–1509.
17. Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, et al. Long-term efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in patients with polycythemia vera — final phase I/II Pegivera study results. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):3030.
18. Edahiro Y, Ohishi K, Gotoh A, et al. Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Int J Hematol*. 2022;116(2):215–227.
19. Barbui T, Carobbio A, De Stefano V, et al. Ropeginterferon phase 2 randomized study in low-risk polycythemia vera: 5-year drug survival and efficacy outcomes. *Ann Hematol*. 2024;103(2):437–442.
20. Vachhani P, Mascarenhas J, Bose P, et al. Interferons in the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Ther Adv Hematol*. 2024;15:20406207241229588.
21. Illés Á, Pinczés LI, Egyad M. A pharmacokinetic evaluation of ropeginterferon alfa-2b in the treatment of polycythemia vera. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(1):3–7.
22. Foser S, Schacher A, Weyer KA, et al. Isolation, structural characterization, and antiviral activity of positional isomers of monopegylated interferon alfa-2a (PEGASYS). *Protein Expr Purif*. 2003;30(1):78–87.
23. Dhalluin C, Ross A, Huber W, et al. Structural, kinetic, and thermodynamic analysis of the binding of the 40 kDa PEG-interferon- α 2a and its individual positional isomers to the extracellular domain of the receptor IFNAR2. *Bioconjug Chem*. 2005;16(3):518–527.
24. Okikiolu J, Woodley C, Cadman-Davies L, et al. Real world experience with ropeginterferon alfa-2b (Besremi) in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera following exposure to pegylated interferon alfa-2a (Pegasys). *Leuk Res Rep*. 2022;19:100360.
25. Bang SY, Lee SE. A case report of ropeginterferon alfa-2b for polycythemia vera during pregnancy. *Hematol Rep*. 2023;15(1):172–179.
26. Belohlavkova P. Treatment of polycythemia vera with ropeginterferon alfa 2b in a young woman with a successful pregnancy – case report. *Onkol Rev*. 2023;10(6):485–489.

PODÍL AUTORŮ NA ZPRACOVÁNÍ ČLÁNKU

Josef Suchopár 50 %, Michael Doubek 50 %

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMU

JS – advisory boards, přednášková činnost a výzkumné projekty od společností AbbVie, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca, IBSA, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, sanofi-aventis, Stada, TEVA, Zentiva
MD – advisory boards a výzkumné projekty od společností AbbVie, AOP Orphan, AstraZeneca, Johnson and Johnson, Swixx

Do redakce doručeno dne: 18. 12. 2024.

Přijato po recenzi dne: 22. 2. 2025.

PharmDr. Josef Suchopár

DrugAgency, a.s.

Libuňská 183/147a

142 00 Praha

e-mail: suchopar@drugagency.cz

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)

ULTOMIRIS[®]
(ravulizumab)
koncentrát pro infuzní roztok



C5 inhibice[†]:
Okamžitá. Úplná. Trvalá.^{1*}

Okamžitá a úplná inhibice C5[†] je dosažena po prvním podání přípravku ULTOMIRIS[®] u pacientů s aHUS.^{1,2}

Přípravek se podává intravenózní infuzí 1x za 8 týdnů.^{1**}

* Trvalá inhibice C5[†] přetrvávala u všech pacientů po dobu 26 týdnů léčby přípravkem ULTOMIRIS[®] ve studiích fáze 3.¹

** Počínaje 2 týdny po nasycovací dávce se udržovací dávky podávají jednou za 4 nebo 8 týdnů (v závislosti na tělesné hmotnosti).

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku, ULTOMIRIS[®]. 2. Rondeau E, et al. Kidney Int. 2020;97:1287-1296.

aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndrom.

[†]Inhibice volného sérového C5 (koncentrace < 0,5 µg/ml).

CZ-7933 | Datum přípravy: 9/2025

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ultomiris®

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infuzní roztok. Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH); u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přidatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitida optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následně udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferýzy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. **Zvláštní populace:** Pediatrická pacientů s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností < 30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg je založeno na dávkování použitím u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. **Způsob podání:** Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2 μ m filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevléčenou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séroskupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsí. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časně známky meningokokové infekce a sepsy. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout Příručku pro pacienty, rodiče a pečovatele a Kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Dlouhodobá léčba intravenózně podávaným lidským imunoglobulinem může narušit mechanismus recyklace endozomálního neonatálního Fc receptoru monoklonálních protilátek, jako je ravulizumab, a tím snížit sérové koncentrace ravulizumabu. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. Fertilita, těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, bolest zad, únava, bolest břicha, závrať a infekce močových cest. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou meningokoková infekce zahrnující meningokokovou sepsi, meningokokovou encefalitidu a meningokokovou infekci a diseminovanou gonokokovou infekci. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/10$): infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, závrať, průjem, nauzea, bolest břicha, artralgie, bolest zad, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, hypersenzitivita, zvracení, dyspepsie, urtikárie, pruritus, vyrážka, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí; méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): meningokoková infekce, diseminovaná gonokoková infekce, anafylaktická reakce. **Pediatrická populace:** U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zařazených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha, nauzea, nazofaryngitida, a bolest hlavy, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie, zvracení, průjem, bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest břicha. (Více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francie. Registrační čísla: EU/1/19/1371/002-003. **Datum první registrace:** 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 18. srpna 2025.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro terapeutickou indikaci NMOSD. Pro indikace PNH, aHUS a gMG není přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Hlášení nežádoucích účinků: Státní ústav pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>.

CZ-7933 | Datum přípravy: 9/2025

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz



Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí

Antithrombotic prophylaxis for women in pregnancy, childbirth and the postpartum period

Společné stanovisko

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

České hematologické společnosti ČLS JEP

České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP

České internistické společnosti ČLS JEP

Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP

Drbohlavová E.^{1A}, Gumulec J.^{2A}, Buliková A.^{3A}, Dulíček P.^{4A}, Hirmerová J.^{5A,B}, Malý R.^{6A,B}, Václavík J.^{7C}, Kessler P.^{8D}, KaceroVský M.^{9E}, Macek M.^{10F}, Calda P.^{11F}

¹ Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec a.s.

² Klinika hematookologie LF OU a FN Ostrava

³ Oddělení klinické hematologie, LF MU a FN Brno

⁴ IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

⁵ II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

⁶ I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové

⁷ Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

⁸ Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

⁹ Perinatologické centrum intenzivní péče Krajské zdravotní – Nemocnice Most

¹⁰ Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol

¹¹ Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

^A Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

^B Česká angiologická společnost ČLS JEP

^C Česká internistická společnost ČLS JEP

^D Česká hematologická společnost ČLS JEP

^E Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP

^F Společnost lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP

SOUHRN: V mezioborovém stanovisku šesti odborných společností jsou shrnuta pravidla antitrombotické profylaxe u žen v průběhu těhotenství, porodu a šestinedělí. Právě toto období je u žen rizikové z hlediska rizika tromboembolické nemoci, která významně ovlivňuje mateřskou mortalitu a morbiditu. Text navazuje na starší u nás publikovaná doporučení (M. Penka, T. Binder, P. Dulíček. Antitrombotické zajištění těhotných podle rizika tromboembolické nemoci (TEN) – doporučený postup. Ceska Gynekol 2013; 78 (Suppl): 34–36 a konsenzuální stanovisko sekce ČGPS ČLS JEP Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, za porodu a v šestinedělí: část B – lůžková péče. Sbírnka doporučených postupů č. 3/2022) a je doplněn o recentní informace vycházející z etablovaných mezinárodních doporučení. Cílem doporučení je standardizace a koordinace péče všemi zainteresovanými odborníky. Pro přehlednost je text rozdělen do krátkých odstavců, tabulek a grafů.

KLÍČOVÁ SLOVA: žilní tromboembolismus – rizikové faktory – trombofilie – antitrombotika

SUMMARY: An interdisciplinary opinion of six professional societies summarizes the rules of antithrombotic prophylaxis in women during pregnancy, childbirth and the puerperium. This is the period when women are at risk of thromboembolic disease, which significantly affects maternal mortality and morbidity. The text follows earlier published recommendations (M. Penka, T. Binder, P. Dulíček. Antithrombotic measures of pregnant women according to the risk of thromboembolic disease (TEN) – recommended guideline. Ceska Gynekol 2013; 78 (Suppl): 34–36 and the consensus statement of the Sections of the CGSC of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně Antithrombotic management of women during pregnancy, delivery and postpartum: part B – inpatient care. Collection of recommended practices 3/2022) and is supplemented with recent information based on established international recommendations. The aim of the recommendations is to standardise and coordinate care by all professionals involved. For clarity, the text is divided into short paragraphs, tables and graphs.

KEY WORDS: venous thromboembolism – risk factors – thrombophilia – antithrombotic drugs

ÚVOD

U jedné až dvou těhotných žen z 1 000 se během těhotenství nebo po porodu vyskytne venózní tromboembolismus (VTE). Plicní embolie je hlavní příčinou mateřské úmrtnosti a hluboká žilní trombóza vede k mateřské morbiditě, přičemž posttrombotický syndrom může snížit kvalitu života ženy na celý život. Doporučení založené na důkazech zpravidla vycházejí z doporučení pro netěhotné ženy, a proto nejsou dostatečně silná. Detailní informace lze dohledat v uvedených publikacích [1–14].

A) RIZIKOVÉ FAKTORY VTE V TĚHOTENSTVÍ (TAB. 1)

• **VTE v osobní anamnéze či rodinné anamnéze.** V osobní anamnéze se ptáme i na prodělanou trombózu povrchových žil – povrchovou tromboflebitidu. Stran pozitivní rodinné anamnézy posuzujeme I. linii příbuzných a ptáme se, za jakých okolností VTE a v kolika letech věku vznikla. Pokud gravidní žena již VTE prodělala, pak je riziko idiopatické a hormonálně dependentní VTE významně vyšší než u provokované a hormonálně nezávislé VTE.

• Trombofilie, které rozlišujeme na:

- **Vysoce rizikové trombofilie:** FV Leiden homozygot, FII protrombin homozygot, kombinovaný trombofilní stav heterozygot FV Leiden a FII protrombin, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, antifosfolipidový syndrom (APS) jasně naplňující diagnostická kritéria.
- **V rámci APS** pak mezi nejrizikovější patří: průkaz lupus antikoagulant, středně vysoký a vysoký titr antifosfolipidových protilátek či jejich kombinace, APS provázející systémový lupus erythematodes.
- **Nízce rizikové trombofilie:** FV Leiden heterozygot, FII protrombin heterozygot.

B) AMBULANTNÍ PÉČE O TĚHOTNOU ŽENU

Indikace k odeslání těhotné ženy registrujícím gynekologem k lékaři s odborností „hematologie – 202“ nebo „angiologie – 102“ nebo „vnitřní lékařství – interna – 101“ nebo „kardiologie – 107“

- VTE v osobní anamnéze (102,101,107)
- Vysoce riziková trombofilie (202)

- VTE v osobní anamnéze a prokázaná trombofilie (202).
- Myeloproliferativní onemocnění, syndromy s trombohemoragickým rizikem či jiné hematologické onemocnění (202)
- Náhrada srdeční chlopně (107)

Podrobnější popis sledování těhotné ženy lékařem s odborností „hematologie – 202“ nebo „angiologie – 102“ nebo „vnitřní lékařství – interna – 101“ nebo „kardiologie – 107“

Graficky znázorněno v příloze (schéma 1).

- a) U žen s jednou epizodou VTE spojenou s přechodnou vyvolávající příčinou, nesusouvisející s jiným těhotenstvím či s užíváním HAK, nejsou-li přidatné rizikové faktory – sledování během těhotenství, postpartální profylaxe na 6 týdnů [3,4,7,8] (102,101,107).
- b) Byla-li příčina VTE HAK či samotné těhotenství či vznikla idiopaticky, pak profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu (LMWH) od začátku gravidity do konce šestinedělí; posuzujeme individuálně dle dalších rizikových faktorů, zahájení lze posunout

Tab. 1. Rizikové faktory VTE během gravidity

| Preexistující rizikové faktory aOR (95 % CI) | Faktory spojené s graviditou aOR (95 % CI) | Přechodné rizikové faktory aOR (95 % CI) |
|---|--|--|
| předchozí VTE 24,8 (17,1–36) | vícečetné těhotenství 2,7 (1,6–4,5) | IVF 2,7 (2,1–3,6) |
| RA VTE 2,2 (1,9–2,6) | nárůst hmotnosti více než 21 kg 3,1 (1,8–5,3) | OHSS 87,3 (54,1–140,8) |
| obezita s BMI nad 30 kg/m ² 4,4 (3,4–5,7) | preeklampsie 3,1 (1,8–5,3) | upoutání na lůžko před porodem déle než týden + BMI před porodem nad 25 kg/m ² 62,3 (11,5–337) |
| věk nad 35 let 1,5 (1,1–2,2) | mrtvě narozené dítě 6,2 (2,8–14,1) | upoutání na lůžko před porodem déle než týden + BMI před porodem pod 25 kg/m ² 7,7 (3,2–19) |
| anemie 2,6 (2,2–2,9) | předčasný porod před 37 g.t. 2,7 (2–6,6) | |
| varixy 2,69 (1,53–4,7) | císařský řez 2,1 (1,8–2,4) | |
| | peripartální krvácení 4,1 (2,9–5,7) | |
| | transfuze 7,6 (6,2–9,4) | |

BMI – body mass index; CI – interval spolehlivosti; VTE – venózní tromboembolismus

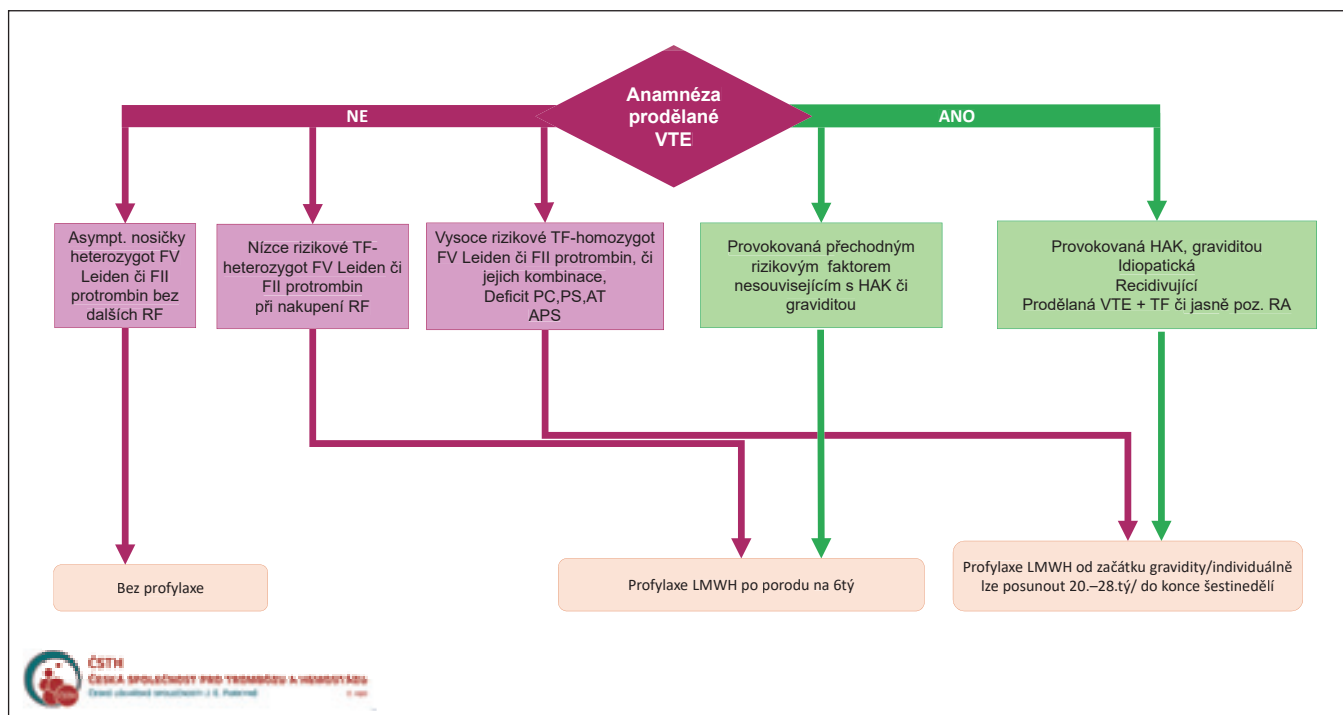


Schéma 1. Vývoj vybraných laboratorních parametrů v čase – období 2014–2019.

HAK – hormonální antikoncepce; LMWH – nízkomolekulární heparin; VTE – venózní tromboembolismus

mezi 20.–28. týden gravidity [3,4,7,8] (102,101,107).

c) U žen s jednou epizodou VTE a prokázanou trombofilií či jasně pozitivní RA VTE bez dlouhodobé antikoagulace – profylaktická dávka LMWH od začátku gravidity do konce šestinedělí, posuzujeme individuálně dle dalších rizikových faktorů, zahájení lze posunout mezi 20.–28. týden gravidity [3,4,7,8] (202,102,101,107).

d) U asymptomatických nosiček nízké rizikové trombofilní mutace není doporučováno zajištění během gravidity ani po porodu, ale vždy ho zvažujeme při nakupení dalších rizikových faktorů či pozitivní rodinné anamnéze [4,7,8] (202).

e) U asymptomatických nosiček vysoce rizikové trombofilní mutace je zahajována profylaxe od začátku gravidity do konce šestinedělí [3,4,7,8] (202).

f) U žen se zavedenou dlouhodobou antikoagulační léčbou záleží na indikaci, pro kterou ji užívají – sleduje indikující lékař [2,7,12].

- Terapeutická nebo intermediární dávka v šestinedělí LMWH (podle in-

dikace antikoagulace) po celou dobu těhotenství.

- šestinedělí LMWH, pak převod zpět na antikoagulační léčbu, kterou žena používala před graviditou s respektem k omezením po dobu kojení.

g) Ženy s osobní anamnézou arteriální trombózy užívající profylakticky kyseliny acetylsalicylovou mají v léčbě pokračovat během gravidity až do 36. gestačního týdne gravidity. Léčba je znovuzahájena po porodu, pokud splňují indikace k peripartálnímu zajištění LMWH, pak překleneme obvykle standardní profylaktickou dávku [1] (202).

h) U žen s deficitem antitrombinu a VTE v osobní anamnéze nebo bez VTE v osobní anamnéze s kombinací rizikových faktorů je v situacích s vystupňovaným rizikem VTE (např. kolem operace, ovariální hyperstimulační syndrom, nebo kolem porodu a postpartálně) vedle adekvátní dávky LMWH doporučována substituce antitrombinu [1,3] (202).

i) U žen s komplikacemi v graviditě (opakované časně či pozdní ztráty plodu,

preeklampsie, HELLP syndrom, fetální růstová restrikce, abrupce placenty) není indikován trombofilní screening vyjma antifosfolipidového syndromu, dle dostupných studií podávání LMWH či kyseliny acetylsalicylové nezvyšuje počet narozených dětí ať už s, či bez průkazu trombofilie (ALIFE2 study) [1,5] (202).

C) PÉČE O TĚHOTNOU ŽENU V LŮŽKOVÉM ZAŘÍZENÍ

Antepartální preventivní opatření

- Hodnocení rizika VTE by mělo být provedeno u každé těhotné ženy při přijetí k hospitalizaci.
- Preventivní opatření by měla být vysvětlena, doporučen je záznam v dokumentaci.
- Ke stanovení rizika VTE je možné použít skórovací systém (tab. 2).

Peripartální a postpartální preventivní opatření

- Stanovení rizika VTE by mělo být provedeno u každé těhotné ženy při přijetí k porodu a následně po porodu.

Tab. 2. Skórovací systém.

Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, za porodu a v šestinedělí

Těhotenství se zvýšeným rizikem rozvoje žilního tromboembolismu (VTE) u těhotné ženy
– CHECK-LIST (skórovací systém)

| Preexistující rizikové faktory | skóre | hospitalizace |
|---|-------|---------------|
| VTE v anamnéze (s výmkou jedné VTE po velké operaci) | 4 | |
| VTE v anamnéze po velké operaci | 3 | |
| Závažný trombofilní stav * | 3 | |
| Komorbidity (zhoubný nádor, srdeční selhání, systémový lupus, diabetes mellitus I. typu s nefropatií, nefrotický syndrom, zánětlivé střevní onemocnění, zánětlivé polyartropatie) | 3 | |
| Obezita před těhotenstvím (BMI \geq 40) | 2 | |
| Obezita před těhotenstvím (BMI \geq 30 ale $<$ 40) | 1 | |
| Rodinná anamnéza VTE (rodiče, sourozenci, děti) | 1 | |
| Nezávažný trombofilní stav (bez anamnézy VTE) ** | 1 | |
| Věk $>$ 35 let | 1 | |
| Porody \geq 3 | 1 | |
| Kouření | 1 | |
| Rozsáhlé varixy na dolních končetinách a/nebo vulvě | 1 | |

Přechodné rizikové faktory (v současném těhotenství)

| | | |
|--|---|--|
| OHSS (hodnotit pouze v I. trimestru) | 4 | |
| Operace v těhotenství a šestinedělí (vyjma sutury hráže/episiotomie) | 3 | |
| Hypereméza | 3 | |
| Současná systémová infekce vyžadující intravenózní léčbu antibiotiky | 1 | |
| Imobilizace, dehydratace | 1 | |

Porodnické rizikové faktory (v současném těhotenství)

| | | |
|--|---|--|
| Císařský řez v průběhu porodu | 2 | |
| Elektivní císařský řez | 1 | |
| Preeklampsie/eklampsie | 1 | |
| Vícečetné těhotenství | 1 | |
| Vaginální extrakční operace (VEX, Forceps) | 1 | |
| Protrahovaný porod ($>$ 24 hodin) | 1 | |
| Postpartální hemoragie ($>$ 1 litr nebo podání transfuze) | 1 | |
| Předčasný porod (před týdnem těhotenství 37+0) | 1 | |
| Nitroděložní úmrtí plodu | 1 | |

Skóre celkem

Peri-postpartální skóre \geq 2: profylaxe LMWH na 5–7 dní po porodu.

Lůžková péče v těhotenství nebo šestinedělí: zvážit profylaxi LMWH.

* homozygotní varianta mutace FV Leiden, homozygotní varianta mutace FII protrombinu, nebo kombinace jejich heterozygotních variant, dále deficit Antitrombinu, Proteinu C, Proteinu 5 a Antifosfolipidový syndrom

** heterozygotní varianta mutace FV Leiden, heterozygotní varianta mutace FII protrombinu

Upraveno podle: RCOG Green-top Guideline No. 37a – Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, April 2015.

- Preventivní opatření by měla být vysvětlena, doporučen je záznam v dokumentaci.
- Ke stanovení rizika VTE je možné použít skórovací systém (tab. 2).
- Profylaxe LMWH by měla být zahájena cca 4–6 h po spontánním porodu či 6–12 h po porodu císařským řezem a trvat minimálně 5–7 dnů po porodu.
- Postpartální profylaxe LMWH by měla být řízena pracovištěm s odborností „hematologie – 202“ nebo „vnitřní lékařství – interna – 101“ nebo „angiologie – 102“ nebo „kardiologie – 107“ u žen s:
 - VTE v osobní anamnéze (102,101,107);
 - vysoce rizikovou trombofilií (202).

D) PROFYLAXE A TERAPIE VTE BĚHEM GRAVIDITY

Profylaxe VTE během gravidity

- Preferenčně jsou v profylaxi VTE během gravidity podávány LMWH (fondaparinux je alternativa při kontraindikaci LMWH), u žen s antifosfolipidovým syndromem v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou.
- Před nasazením terapie LMWH je potřeba zhodnotit riziko hemoragických komplikací tromboprofylaxe.

Léčba VTE během gravidity

- Terapeutické dávky LMWH (v případě krvácení lze snížit na intermediární dávku LMWH, pokud je nutné úplně vynechání dávky, je potřeba zvážit ve spolupráci s intervenčním radiologem a/nebo angiologem zavedení kaválního filtru).
- Po porodu pokračovat v antikoagulační léčbě po dobu šestinedělí a kojení (minimální celková délka 3 měsíce, individuálně déle).
- Zavedení kaválního filtru je indikováno, pokud VTE (akutní proximální hluboká žilní trombóza nebo akutní plicní embolie) vznikne v intervalu 2–3 týdnů do plánovaného termínu porodu, avšak k těhotným přistupujeme individuálně po domluvě s intervenčním radiologem a angiologem, důležité je včasné vynětí filtru do 14–21 dní po

porodu, ideálně ještě za pobytu matky v nemocnici.

Poznámka: Intermediární dávka LMWH odpovídá poloviční terapeutické dávce vyčtené podle tělesné hmotnosti.

E) LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY K PROFYLAXI A TERAPII VTE

LMWH

- Nepřechází placentární bariéru a jejich podání je v průběhu těhotenství bezpečné.
- Riziko rozvoje osteopenie je nízké.
- Lze je podávat v šestinedělí a během kojení.
- Účinnost podávané dávky LMWH lze laboratorně posoudit podle výše dosažené inhibice faktoru Xa v plazmě ženy s odběrem krve po uplynutí 2–4h intervalu od jeho subkutánní aplikace (obecně však monitorace není vyžadována).
- Profylaktické dávky jednotlivých LMWH jsou uvedeny v souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC).
- Podání LMWH je kontraindikováno u těhotných žen s:
 - heparinem indukovanou trombocytopenií v anamnéze nebo jako komplikací v průběhu aktuální léčby LMWH.
 - s předchozí nebo recentní alergickou reakcí na LMWH.
 - s vysokým rizikem peripartálního krvácení nebo s krvácivou poruchou hemostázy či při podezření na nitrobrišní krvácení, vždy po pečlivém vyhodnocení stupně rizika trombózy a rizika krvácení (doporučena je adekvátní konzultace s daným specialistou). U těchto žen je doporučení užití alternativních antitrombotických prostředků jako kompresní punčochy, intermitentní pneumatická komprese apod.

Kyselina acetylsalicylová

- Podává se u těhotných žen s antifosfolipidovými protilátkami, s tepennou okluzivní chorobou, nebo se zvýšeným rizikem preeklampsie.

- Denní dávka je 100 mg/den nebo 150 mg/den při prevenci preeklampsie.
- Lze užívat prekoncepčně a během gravidity.
- Vysazuje se v 36. týdnu pro zvýšené riziko peripartálního krvácení.

Warfarin

- Je v těhotenství kontraindikován.
- Výjimku tvoří těhotné ženy s umělými chlopněmi, kdy lze warfarin podat mezi 12.–36. týdnem gravidity (před 12. týdnem je zvýšené riziko kumarinové embryopatie a po 36. týdnu riziko retroplacentárního krvácení a nitrolebního krvácení u dítěte během porodu).
- Léčbu warfarinem je nutné vysadit nejpozději do 6. týdne gravidity. Pokud se gravidita zjistí později, je nezbytné vyšetření lékařem s odborností „208 – lékařská genetika“.
- Nepřechází do mateřského mléka, jeho podávání nepředstavuje kontraindikaci kojení.

Přímá perorální antikoagulancia jsou u těhotných a kojících žen kontraindikována

- Inhibitory faktoru Xa apixaban (Eliquis[®]), edoxaban (Lixiana[®]) a rivaroxaban (Xarelto[®]) a přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilate (Pradaxa[®]).

Kompresní punčochy

- V prevenci VTE v graviditě lze užít též kompresní punčochy (nejlépe ve spolupráci s angiologem):
 - samostatně u žen neindikovaných k farmakologické profylaxi LMWH či s kontraindikací LMWH;
 - v kombinaci s LMWH u žen s vyšším rizikem VTE.

Literatura

1. Gumulec J, Dulíček P, Buliková A et al. Doporučený postup stratifikace rizika trombózy a cílené tromboprofylaxe u žen podstupujících asistovanou reprodukci. *Transfuzie Hematol dnes* 2023;29(1):51–59. doi: 10.48095/cctahd-2023prolekare.cz1.
2. Middeldorp S, Ganzevoort W. How I treat venous thromboembolism in pregnancy. *Blood* 2020;136(19):2133–2142. doi: 10.1182/blood.2019000963.

3. Lamont MC, McDermott C, Thomson AJ, Greer IA. United Kingdom recommendations for obstetric venous thromboembolism prophylaxis: Evidence and rationale. *Semin Perinatol* 2019;43(4):222–228. doi: 10.1053/j.semperi.2019.03.008.
4. 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
5. 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.
6. Ortel TL, Neumann I, Ageno W et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4(19):4693–4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
7. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2(22):3317–3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
9. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM et al. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016;143:122–126. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.016.
10. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(8):1673–1676. doi: 10.1111/jth.13366.
11. Wieggers HMG, Knijp J, van Es N et al. Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2022;20(5):1158–1165. doi: 10.1111/jth.15661.
12. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res* 2012; 129(6): 673–680. doi: 10.1016/j.thromres.2012.01.017.
13. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
14. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(4):492–495. doi: 10.1002/uog.18816.

Doručeno do redakce dne: 10. 7. 2025.

Přijato do tisku dne: 14. 7. 2025.

MUDr. Eva Drbohlavová

Oddělení klinické hematologie

Krajské nemocnice Liberec a.s.

Baarova 526 /15

460 01 Liberec

e-mail: eva.drbohlavova@nemlib.cz

Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie

Recommendations for chronic lymphocytic leukaemia diagnosis and therapy

Špaček M.¹, Šimkovič M.², Pospíšilová Š.^{3,4}, Lysák D.⁵, Papajík T.⁶, Urbanová R.⁶, Brejcha M.⁷, Móciková H.⁸, Smolej L.², Doubek M.³

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

² IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Ústav lékařské genetiky a genomiky, LF MU a FN Brno

⁵ Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

⁶ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁷ Hematologické oddělení, Nemocnice AGEL Nový Jičín, a.s.

⁸ Hematologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

SOUHRN: Léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) se v posledních letech zásadně změnila. Nové cílené perorální inhibitory signálních drah podstatně zlepšily prognózu pacientů s CLL. V současné době se používají dvě hlavní skupiny malých molekul, a to inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK) a BCL-2 inhibitory. Rychle ale přibývají výsledky nových klinických studií s přímým dopadem na běžnou klinickou praxi. Proto představujeme aktualizovaná doporučení pro diagnostiku a léčbu CLL, která se zakládají na důkladné analýze současné literatury a vycházejí z principů medicíny založené na důkazech.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronická lymfocytární leukemie – diagnostika – prognóza – léčba

SUMMARY: The treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) has changed dramatically in recent years. New oral signalling pathway targeted inhibitors have significantly improved the prognosis of patients with CLL. Currently, two main groups of small molecules are used, namely Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors and BCL-2 inhibitors. However, the results of new clinical trials directly impacting routine clinical practice are rapidly accumulating. We therefore present updated recommendations for the diagnosis and treatment of CLL, based on a comprehensive analysis of the current literature and following the principles of evidence-based medicine.

KEY WORDS: chronic lymphocytic leukaemia – diagnostics – prognostication – treatment

ÚVOD

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je s incidencí cca 5 případů na 100 000 obyvatel za rok jedním z nejčastějších hematologických onemocnění [1]. V poslední dekádě jsme byli svědky bouřlivého vývoje v léčbě CLL, přičemž chemoterapie byla již téměř opuštěna a nahrazena cílenou léčbou. Mezi první a nadále hlavní skupiny malých molekul patří inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK) a BCL-2 inhibitory. Od publikování posledních Doporučení pro CLL v roce 2021 se opět významně rozšířily terapeutické možnosti [2]. K dispozici jsou další generace

BTK inhibitorů, nové kombinace cílených léků atd. Aktualizovaná doporučení reflektují tento vývoj a přinášejí řadu změn. Bylo např. opuštěno dělení pacientů na základě přítomnosti závažných komorbidit, které v éře cílené terapie pozbylo na významu. Výrazně omezena byla možnost chemoterapie nebo alogenní transplantace krevetvorných buněk, hlavní rozdělení léčby v případě relapsů je nyní podle předchozí léčby apod.

STANOVENÍ DIAGNÓZY CLL

Diagnóza chronické lymfocytární leukemie je stanovena dle doporučení

International Workshop on CLL (IWCLL) na základě **vyšetření krevního obrazu s mikroskopickým rozpočtem a průtokové cytometrie** periferní krve [3]. Diagnostika vyžaduje přítomnost minimálně $5 \times 10^9/l$ B lymfocytů v periferní krvi s průkazem charakteristického imunofenotypu a klonality průtokovou cytometrií. V krevním nátěru jsou nacházeny převážně malé, zralé lymfocyty s úzkým lemlem cytoplazmy a kondenzovaným jádrem bez jadérka; může se vyskytovat příměs větších, atypických lymfocytů s naštípnutým jádrem nebo prolymfocytů (tab. 1). Vzhledem k tomu,

Tab. 1. Diagnostická kritéria CLL dle International Workshop on CLL (IWCLL) [3].

B-lymfocyty v periferní krvi $> 5 \times 10^9/l$
 morfologicky $\leq 55\%$ atypických buněk (např. prolymfocyty) v periferní krvi
 typický imunofenotyp

Tab. 4. Minimální doporučený rozsah vyšetření u nemocných s nově zjištěnou CLL [3,9].

krvní obraz + mikroskopický rozpočet leukocytů, retikulocyty
 minerály, dusíkaté katabolity, jaterní testy, elektroforéza bílkovin, LDH, B2M
 kvantita sérových imunoglobulinů
 přímý antiglobulinový test (Coombsův test)
 LDH – laktátdehydrogenáza;
 B2M – beta 2-mikroglobulin

Tab. 2. Skóre pro stanovení diagnózy CLL průtokovou cytometrií [5].

| Ukazatel | Body | |
|----------|-----------|-----------|
| | 1 | 0 |
| CD5 | pozitivní | negativní |
| CD23 | pozitivní | negativní |
| slg | slabě | silně |
| CD79b | slabě | silně |
| FMC7 | negativní | pozitivní |

Většina případů CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace mají typicky skóre nízké (0–2 body).

padně další CD5 pozitivní B-lymfoproliferace. K odlišení CLL od ostatních lymfoidních malignit může dobře posloužit znak CD200, který je u CLL silně exprimován, znak CD20, který je exprimován slabě, a dále znaky CD43, CD79b, CD81, CD10 a ROR1 [5].

Lymfom z malých lymfocytů (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) má identický imunofenotyp jako CLL; nejzásadnějším rozdílem vůči CLL je nesplnění kritéria periferní lymfocytózy. Aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace uvádí CLL a SLL jako společnou jednotku CLL/SLL [1]. Diagnóza SLL by v případě nepřítomnosti klonu v periferní krvi či kostní dřeni měla být potvrzena histologickým vyšetřením mizní uzliny, pokud je to možné. Pokud je v rámci SLL přítomna cytopenie způsobená infiltrací kostní dřeni, mělo by onemocnění být podle doporučení IWCLL 2018 považováno za CLL bez ohledu na počet lymfocytů v periferní krvi [3].

Nález klonální B lymfocytózy $< 5 \times 10^9/l$ s imunofenotypem typickým pro CLL, ale bez současné lymfadenomegalie a organomegalie, cytopenie nebo B-příznaků, definuje monoklonální B lymfocytózu (MBL), která je prekancerózou CLL. V 1–2 % případů ročně může MBL progredovat do CLL, která vyžaduje léčbu. Jde o případy MBL s vysokými počty lymfocytů (nad $0,5 \times 10^9/l$; tzv. *high-count* MBL) [6].

Tab. 3. Klinická stádia dle Raie a Bineta [7,8].**Stádia dle Raie**

| | |
|-----|---|
| 0 | lymfocytóza |
| I | lymfocytóza + lymfadenopatie |
| II | lymfocytóza + spleno – nebo hepatomegalie |
| III | lymfocytóza + anémie (hemoglobin < 110 g/l) |
| IV | lymfocytóza + trombocytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) |

Stádia dle Bineta

| | |
|---|--|
| A | < 3 postižené skupiny uzlin* |
| B | ≥ 3 postižené skupiny uzlin* |
| C | anémie – hemoglobin < 100 g/l a/nebo trombocytopenie $< 100 \times 10^9/l$ |

*skupiny uzlin: krční, podpažní, tříselné, slezina a játra. Oboustranné postižení je počítáno za jednu oblast.

DOPORUČENÁ ZÁKLADNÍ VYŠETŘENÍ U NEMOCNÝCH S NOVĚ DIAGNOSTIKOVANOU CLL

Při diagnóze onemocnění se stanovuje na základě fyzikálního vyšetření a vyšetření krevního obrazu klinické stádium dle Raie nebo Bineta (tab. 3) [7,8]. Minimální sadu vyšetření doporučených v době diagnózy CLL shrnuje tab. 4 [9].

PROGNOSTICKÁ VYŠETŘENÍ U CLL

Vzhledem k mimořádně klinické variabilitě nemocných s CLL, a to i v rámci jednoho klinického stádia, je doporučeno u nemocných, kteří jsou kandidáty intenzivní/cílené léčby, zvážit vyšetření umožňující individuální prognózu zpřesnit. Mezi ta patří zejména: vyšetření genetických aberací **fluorescenční in situ hybridizací** (FISH – delece 13q, 11q, 17p, trizomie 12), stanovení **mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu** (IGHV) a vyšetření **mutací genu TP53** [9–12]. Tyto prognostické faktory mají zásadní vliv na délku období bez léčby, období do

že maligní klon je možné jednoznačně identifikovat v periferní krvi, není pro stanovení diagnózy CLL nutné vyšetření kostní dřeni či mizní uzliny. Vyšetření kostní dřeni je zpravidla prováděno k objasnění etiologie anémie či trombocytopenie – odlišení infiltrace při CLL, autoimunitní příčiny apod. Exstirpace a histologické vyšetření mizní uzliny je indikováno v případě, kdy není diagnóza CLL jednoznačná (např. netypický imunofenotyp) či při podezření na transformaci do jiné lymfoproliferace (Richterův syndrom) [3].

Buňky CLL mají charakteristický imunofenotyp definovaný koexpresí znaků CD5, CD19 a CD23. K cytometrické diagnóze CLL a diferenciální diagnostice je možno využít skórovací systém *Royal Marsden* založený na expresi pěti povrchových znaků nádorových lymfocytů (tab. 2) [4]. Většina případů CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace mají skóre nízké (0–2 body). Diferenciálně diagnosticky je třeba od CLL odlišit zejména leukemizovaný lymfom z pláštových buněk, pří-

Tab. 5. Význam prognostických a prediktivních genetických faktorů u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií, upraveno podle [96].

| | Karyotyp (posouzení komplexních změn) | Chromozomální aberace (FISH; cytogenetika) | | | | TP53 mutace | Mutační stav IGHV |
|--|---|--|--------------------|--------------------|---------|--------------------|--|
| | | del(11) | trizomie 12 | del(13) | del(17) | | |
| Při stanovení diagnózy | může být provedeno | ano | ano | ano | ano | může být provedeno | ano |
| Progrese onemocnění / před 1. terapií | ano | může být provedeno | může být provedeno | může být provedeno | ano | ano | ano, pokud nebylo analyzováno dříve |
| Relaps onemocnění / před další terapií | ano | může být provedeno | může být provedeno | může být provedeno | ano | ano | ano, pokud nebylo analyzováno dříve |
| Prognostický význam | ano | ano, u starších pacientů | ano | ano | ano | ano | ano |
| Prediktivní význam | ano (BCR inhibitory) | ano | ? | ano | ano | ano | ano (FCR, BCR inhibitory, BCL-2 inhibitory) |

BCR – B-buněčný receptor; FCR – fludarabine, cyklofosfamid, rituximab; IGHV – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu.

progrese a celkové přežití. V současné době je proto u nemocných s CLL doporučeno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména delecí 17p a analýzu mutací TP53 před zahájením 1. linie léčby a také před každou novou linií léčby [3]. Prognostický význam minoritních klonů s mutacemi TP53, které jsou zjistitelné metodou sekvenování nové generace (*next generation sequencing* – NGS), je v éře cílené léčby sporný, nicméně v některých případech mohou být minoritní klony jedním z faktorů ovlivňujících výběr terapie. Klasické Sangerovo sekvenování proto lze nadále v běžné praxi využít pro vyšetřování mutací TP53, ale pokud je to možné, mělo by být již preferováno NGS, které má vyšší citlivost [13].

Význam nově objevených mutací genů BIRC3, NOTCH1, SF3B1, MYD88 a dalších je v současné době intenzivně zkoumán; vyšetření těchto mutací není v současné době vyžadováno pro běžnou praxi [3,9]. V posledních letech byla publikována data poukazující na negativní prognostický a prediktivní význam **komplexního karyotypu** (definovaného jako 3 a více chromozomových změn), proto je vhodné u nemocných s CLL provádět

kromě FISH rovněž vyšetření karyotypu periferní krve po stimulaci mitogeny (např. CpG oligonukleotidy a interleukinem-2) a výsledky vyhodnotit podle doporučení a platné cytogenetické nomenklatury [14–17]. Význam prognostických (ovlivňujících celkové přežití) a prediktivních (predikujících výsledky terapie) genetických faktorů u pacientů s CLL shrnuje tab. 5.

Za účelem definování nejvýznamnějších faktorů bylo pro pacienty s CLL vytvořeno několik prognostických skórovacích systémů. Mezinárodní tým vedený prof. Hallekem publikoval metaanalýzu zahrnující data z 8 randomizovaných klinických studií, která identifikovala 5 nezávislých prognostických faktorů: delecce a/nebo mutace TP53 genu, přítomnost somatických hypermutací IGHV, hladina sérového β_2 -mikroglobulinu, klinické stádium a věk [18]. Tento **Mezinárodní prognostický index** (*international prognostic index* – IPI) tak zahrnuje klinické, biochemické i genetické faktory (tab. 6). Pro nemocné diagnostikované v časném stádiu Binet A lze k odhadu výše rizika progrese využít k léčbě prognostický index IPS-E, který využívá jako prognostické faktory mutační stav IGHV,

přítomnost hmatných uzlin a absolutní počet lymfocytů $> 15 \times 10^9/l$ či upravenou verzí AIPS-E (*adjusted IPS-E*) využívající kombinaci mutačního stavu IGHV, přítomnosti delecce 11q / delecce 17p při vyšetření FISH a absolutní počet lymfocytů $> 15 \times 10^9/l$ [19]. Prognostické indexy pro nemocné v časném stádiu jsou shrnuty v tab. 7.

VYŠETŘENÍ ZOBRAZOVACÍMI METODAMI U CLL

Zobrazovací vyšetření mají u CLL velký význam vzhledem k častému výskytu nitrobrášílní lymfadenopatie a léčbě inhibitory BCR/BCL-2. Proto je vhodné v rámci stanovení rozsahu onemocnění před léčbou a při hodnocení léčebné odpovědi provádět CT hrudníku a břicha, eventuálně v některých případech alespoň ultrasonografii břicha a RTG hrudníku [3,20–22]. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET, PET/CT, PET/MR) je u CLL indikováno jen v případě podezření na Richterovu transformaci.

LÉČBA CLL

Léčba nemocných s CLL mimo klinické studie je individuální s přihlednutím ke

Tab. 6. Mezinárodní prognostický index chronické lymfocytární leukemie [18].

| Parametr | Bodová hodnota |
|--|--|
| přítomnost 17p delece a/nebo TP53 mutace | 4 |
| nemutovaný IGHV mutační stav | 2 |
| koncentrace β 2-mikroglobulinu v séru nad 3,5 mg/l | 2 |
| klinické stádium (Rai I-IV / Binet B a C) | 1 |
| věk nad 65 let | 1 |
| Rizikové skupiny | |
| nízké riziko | 0–1 (odhadované 5leté přežití 93,2 %) |
| střední riziko | 2–3 (odhadované 5leté přežití 79,3 %) |
| vysoké riziko | 4–6 (odhadované 5leté přežití 63,3 %) |
| velmi vysoké riziko | 7–10 (odhadované 5leté přežití 23,3 %) |
| IGHV – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu. | |

Tab. 7. Prognostický index IPS-E pro nemocné diagnostikované v časném stádiu Binet A [19].

| Parametr | Bodová hodnota |
|--|---|
| absolutní počet lymfocytů $> 15 \times 10^9/l$ | 1 |
| nemutovaný IGHV gen | 1 |
| hmatná lymfadenopatie | 1 |
| Rizikové skupiny | |
| nízké riziko | 0 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 91,6 %) |
| střední riziko | 1–2 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 71,6 %) |
| vysoké riziko | 3 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 38,8 %) |
| IGHV – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu. | |

všem okolnostem aktuálního stavu nemocného, přidruženým onemocněním, přáním apod. Vzhledem k tomu, že pouze klinický výzkum vede ke zlepšování výsledků léčby, měla by být každému vhodnému nemocnému s CLL nabídnuta účast v některém z klinických hodnocení probíhajících v České republice. Zásadní je dobrá komunikace mezi regionálními hematologickými pracovišti a centry vysoce specializované hematologické péče pro dospělé. Velice důležité je do těchto center včas ode-

slat mladší nemocné s vysoce nepříznivým průběhem CLL ke zvážení alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk.

Indikace k léčbě CLL

Řídíme se dle mezinárodně uznávaných kritérií IWCLL 2018 [3]. Nemocní s pokročilým onemocněním (**stádium III a IV dle Raie nebo stádium C dle Bineta**) jsou indikováni k zahájení léčby. Pouze u malé skupiny nemocných se stabilní mírnou anémií či trombocytopenií je

možné léčbu nezahajovat a pečlivě monitorovat. U nemocných se středně pokročilým onemocněním (Rai I/II či Binet B) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity CLL [3].

K definici **aktivního onemocnění** a zahájení léčby je nutné splnit nejméně jedno z následujících kritérií:

1. Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie.
2. Masivní (tj. > 6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie.
3. Masivní lymfadenopatie (tj. > 10 cm v nejdelším průměru) nebo progresivní nebo symptomatická lymfadenopatie.
4. Progresivní lymfocytóza se vzestupem > 50 % během 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců. Zejména u nemocných s úvodní lymfocytózou pod $50 \times 10^9/l$ je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k lymfocytóze nebo lymfadenopatii, např. infekce. Progrese lymfocytózy se může u některých nemocných zpomalit, proto je vhodné zejména při absenci ostatních známek aktivity CLL pečlivě sledovat klinický vývoj.
5. Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu.
6. Nejméně jeden z následujících systémových příznaků souvisejících s onemocněním:
 - a. Nechtěný úbytek hmotnosti ≥ 10 % v průběhu předchozích 6 měsíců
 - b. Významná únava (tj. výkonnostní stav dle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti)
 - c. Horečky nad 38°C po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce
 - d. Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce

Autoimunitní hemolytická anémie a autoimunitní trombocytopenie nejsou indikací k cytoredukční léčbě, ne-

jsou-li současně splněna jiná kritéria aktivity CLL. Nemocní s autoimunními cytopeniemi by měli být léčeni imunosupresivní léčbou, např. kortikosteroidy. **Hypogamaglobulinémie** nebo **monoklonální/oligoklonální paraproteiniémie** není sama o sobě důvodem zahájení léčby. U nemocných s CLL může být značně zvýšený počet leukocytů, avšak u CLL jsou příznaky z leukostázy velmi vzácné. Proto by neměl být absolutní počet leukocytů používán jako samostatný indikátor léčby u asymptomatických nemocných. Samotná přítomnost nepříznivých prognostických faktorů (nemutované IGHV geny, delecce 17p/mutace *TP53* apod.) bez klinické aktivity CLL není indikací k zahájení léčby [3,20].

Vyšetření před léčbou

Před zahájením léčby je vhodné provést tato vyšetření:

- 1) Stanovení rozsahu onemocnění:** fyzikální vyšetření a CT hrudníku a břicha. Vyšetření CT je nezbytné zejména před terapií BCL2 inhibitory k posouzení rizika syndromu z rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrome* – TLS). V některých případech lze eventuálně provést alespoň ultrasonografii břicha a RTG hrudníku. Vyšetření kostní dřeně je vhodné zejména u nemocných s anémií či trombocytopenií k posouzení etiologie, pokud není jasná souvislost s progresí CLL. Dále je doporučeno provést vyšetření FISH, zejména delecce 17p a mutační analýzu *TP53*, jejichž přítomnost může ovlivnit volbu léčby [3].
- 2) Vyšetření nutná ke stanovení bezpečnosti léčby:** kromě základních biochemických ukazatelů zejména Coombsův (antiglobulinový) test + ukazatele hemolýzy (bilirubin, laktátdehydrogenáza, retikuloocyty, haptoglobin) [3,9]. Dále vyšetřujeme sérologie virových hepatitid k vyloučení chronické hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV); v některých případech také sérologii cytomegaloviru (CMV), even-

tuálně sérologii HIV [9]. Velmi důležité je stanovení funkce ledvin, zejména vzhledem k riziku TLS. Lze použít např. vypočtenou clearance kreatininu dle Cockcroftovy a Gaultovy rovnice [23].

- 3) Posouzení celkového stavu a přidružených onemocnění** je velice důležité pro stanovení cílů léčby [24]. Významná část nemocných s CLL má již v době diagnózy významná přidružená onemocnění, jejichž počet či závažnost ovlivňují celkové přežití [24–26]. Důležitější než kalendářní je biologický věk. Stanovujeme výkonnostní stav dle ECOG, vhodné je však také posoudit počet a závažnost přidružených onemocnění. Je možno využít např. systém *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) [27,28]. Zejména v éře chemoimunoterapie nebo v rámci klinických studií byli rozlišováni nemocní v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění („fit“) s CIRS ≤ 6 bodů a nemocní s významnými přidruženými onemocněními s CIRS > 6 bodů. V současné době při převažující cílené terapii již toto rozlišování zpravidla nemá význam.
- 4) Zásadní je také vzít v úvahu přání nemocného.** Cíle a představy lékaře a nemocného se nemusí vždy shodovat, proto je důležité s nemocným prodiskutovat všechny vhodné možnosti léčby a podrobně vysvětlit výhody a nevýhody jednotlivých postupů.

Hodnocení léčebné odpovědi

Řídí se doporučeními IWCLL [3]. V případech kontinuálně podávané terapie je zapotřebí opakovaně posouzení léčebné odpovědi během léčby. Hodnocení léčebné odpovědi se opírá o fyzikální vyšetření a vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Tato vyšetření mohou být doplněna o vyšetření kostní dřeně a vyšetření zobrazovacími metodami. Ideálním cílem léčby je dosažení kompletní remise (CR). Jednotlivé kategorie **léčebné odpovědi** a jejich definice jsou shrnuty v tab. 8. Vzhledem k tomu, že preparáty zasahující do

signalizace B-buněčného receptoru způsobují redistribuci maligních lymfocytů z mízních uzlin do periferní krve s následnou lymfocytózou, která může být přechodná v úvodu léčby, ale také může trvat i řadu měsíců, byla navržena nová kategorie „částečná odpověď s lymfocytózou“ (PR-L) [29]. Jde o případ, kdy nemocný nesplní kritérium PR z důvodu lymfocytózy vyvolané léčbou. Tato kategorie slouží zejména k tomu, aby nemocným v léčbě inhibitory BCR nebyla předčasně ukončena léčba; PR s lymfocytózou by neměla být považována za progresi CLL [29].

Definice kompletní remise (CR): splněna veškerá kritéria skupiny A i B a nemocný nesmí mít systémové příznaky spojené s CLL. Vyšetření kostní dřeně není nezbytně nutné pro hodnocení kompletní remise mimo klinické studie.

Definice parciální remise (PR): splněna nejméně 2 kritéria ze skupiny A + nejméně jedno kritérium ze skupiny B.

Definice stabilní choroby (SD): nedosažení léčebné odpovědi (tedy CR či PR), zároveň nejsou splněna kritéria progresivní choroby.

Definice progresivní choroby (PD): splněno nejméně jedno z kritérií skupiny A či B.

Pro splnění definice CR a PR musí být hodnocené parametry stabilní nejméně 2 měsíce.

Kompletní remise s neúplnou restitucí krevního obrazu (CRi) je definována stejně jako CR, je však přítomna reziduální cytopenie po léčbě (snížený ANC a/nebo hemoglobin a/nebo trombocyty).

Pokud bylo dosaženo PR na základě hodnocení krevního obrazu a organomegalie, je vyšetření kostní dřeně irelevantní, neboť nezmění kategorii léčebné odpovědi.

Do kategorie „progresivní choroba“ se řadí také transformace do lymfoproliferace vyšší malignity (Richterův syndrom).

Relaps je stav, kdy u nemocného, jenž dosáhl po léčbě CR nebo PR, dojde za ≥ 6 měsíců od skončení léčby k progresi nemoci (viz definice PD).

Tab. 8. Hodnocení léčebné odpovědi u CLL, upraveno podle [3].

| Parametr | Kompletní remise (CR) | Parciální remise (PR) | Progresivní choroba (PD) |
|------------------|--|---|--|
| Skupina A | | | |
| lymfadenopatie | žádná >1,5 cm | snížení o $\geq 50\%$ *,*** | zvýšení o $\geq 50\%$ |
| hepatomegalie | není | snížení o $\geq 50\%$ * | zvýšení o $\geq 50\%$ |
| splenomegalie | není | snížení o $\geq 50\%$ * | zvýšení o $\geq 50\%$ |
| ALC | $< 4 \times 10^9/l$ | snížení o $\geq 50\%$ * | zvýšení o $\geq 50\%$ * |
| Skupina B | | | |
| počet destiček | $> 100 \times 10^9/l$ | $> 100 \times 10^9/l$ nebo zvýšení o $\geq 50\%$ * | snížení o $\geq 50\%$ ** |
| hemoglobin | > 110 g/l | > 110 g/l nebo zvýšení o $\geq 50\%$ * | snížení o ≥ 20 g/l %** |
| ANC | $> 1,5 \times 10^9/l$ | $> 1,5 \times 10^9/l$ nebo zlepšení o $\geq 50\%$ * | |
| kostní dřeň | normocelulární s $< 30\%$ lymfocytů, bez B-lymfocytárních infiltrátů | snížení infiltrace dřeně o $\geq 50\%$ nebo B-lymfocytární infiltráty | zvýšení infiltrace dřeně o $\geq 50\%$ |

*oproti vstupnímu stavu před léčbou; **v důsledku CLL; ***aniž by se některá z uzlin zvětšila (povolenou výjimkou je zvětšení u malých uzlin do průměru 2 cm o maximálně 25 %)

ALC – absolutní počet lymfocytů; ANC – absolutní počet neutrofilů.

Tab. 9. Přehled možností pro 1. linii léčby CLL.

| | Hlavní léčebné možnosti (dle abecedy) | Další léčebné možnosti (dle abecedy) |
|--|--|---|
| Nepřítomnost delece 17p / mutace TP53 | ibrutinib + venetoklax** venetoklax + obinutuzumab** | akalabrutinib ± obinutuzumab* ibrutinib* obinutuzumab + chlorambucil zanubrutinib* |
| Přítomnost delece 17p / mutace TP53 | kovalentní BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§] | ibrutinib + venetoklax [#] idelalisib + rituximab*** venetoklax + obinutuzumab** |

*léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění; **úhrada t.č. pouze pro nemocné s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce; ***u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba; [#]léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu pro pacienty se zjištěnou aberací genu TP53; [§]zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)

Refrakterní onemocnění je definováno jako nedosažení CR nebo PR či relaps/progrese do 6 měsíců od ukončení léčby.

Léčba 1. linie

Léčebná doporučení zahrnují léky registrované v ČR pro léčbu CLL (pokud není výslovně uvedeno jinak), ale bez ohledu na úhradové podmínky v ČR. Omezení úhrady ze zdravotního pojištění uvádíme v poznámkách, ale doporučujeme vždy zkontrolovat aktuální stav úhrady na stránkách SÚKL (<https://sukl.gov.cz>). Volba vhodného léčebného režimu je dána celkovým stavem, komorbiditami,

věkem pacienta, přítomností delece 17p/mutace TP53, mutačním stavem IGHV, pacientovými preferencemi či dostupností léčby. Přehled hlavních možností pro 1. linii léčby je uveden v tab. 9.

Pacienti bez delece/mutace TP53 genu

Zejména v první linii léčby je vždy vhodné nejdříve zvážit časově omezenou cílenou terapii, která má proti kontinuální terapii řadu výhod vyplývajících z fixní délky léčby (nízké riziko vzniku rezistentních klonů, bez dlouhodobé kumulace nežádoucích účinků apod.). Mezi hlavní časově omezené léčebné mož-

nosti v současnosti patří ibrutinib + venetoklax a venetoklax + obinutuzumab.

Kombinace ibrutinib + venetoklax (úhrada t.č. pouze pro nemocné s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce a nemají zjištěnou del(17p) ani mutaci TP53) (3 měsíce ibrutinib, poté 12 měsíců ibrutinib + venetoklax) byla schválena pro léčbu CLL na základě studie fáze III GLOW (starší/komorbidní pacienti) a kohorty s fixní délkou léčby ve studii fáze II CAPTIVATE (mladší pacienti) [30,31]. Jednou z výhod tohoto režimu je plně perorální aplikace zpravidla bez nutnosti hospitalizace, na

druhou stranu je potřeba opatrně zvažovat indikaci u starších pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Venetoklax + obinutuzumab (úhrada t.č. pouze pro nemocné s komorbidity, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce) je dalším časově omezeným režimem (venetoklax po dobu 12 měsíců), který lze na základě randomizovaných studií CLL14 a GAIA-CLL13 použít jak u starších/komorbidních pacientů, tak u mladších nemocných [32,33].

Na základě výsledků randomizovaných studií RESONATE-2, ELEVATE-TN a SEQUOIA je v léčbě první linie možné použít rovněž akalabrutinib ± obinutuzumab, ibrutinib a zanubrutinib také u nemocných bez defektu *TP53*, v tomto případě je však nutné žádat o schválení revizního lékaře [34–37]. V současné době nejsou k dispozici přímá porovnání kontinuální a časově omezené cílené terapie, nicméně převládá odborný konsenzus, že u pacientů bez defektu *TP53* je zpravidla vhodnější časově omezená léčba [38].

Chemoimunoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) by již neměla být používána při vědomí nižší účinnosti proti cílené léčbě a signifikantní toxicity, vč. vyššího rizika vzniku sekundárních malignit [39,40]. Zcela výjimečně lze zvážit pouze při nedostupnosti cílené léčby, a to jen u nemocných s prognosticky příznivým genetickým profilem (mutovaný stav IGHV, bez dysfunkce *TP53*) [38].

U významně starších pacientů s výraznými komorbidity lze při nevhodnosti cílené léčby použít obinutuzumab + chlorambucil, a to především v případě mutovaného stavu IGHV [41,42]. Mezi další léčebné možnosti patří režim RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména pokud je progres CLL provázena autoimunitní cytopenií (autoimunitní hemolytická anemie, imunitní trombocytopenie) [43–45].

U těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění,

je cílem léčby ovlivnění symptomů CLL s minimem nežádoucích účinků. Lze využít např. rituximab + chlorambucil [46], nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či nízkodávkovanou kortikoterapii.

Pacienti s delecí 17p/mutací *TP53*

V případech přítomnosti delecce 17p a/nebo mutace *TP53* je preferována kontinuální léčba BTK inhibitorem, tj. akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib [34,35,37,47,48]. Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib). Další možností je kombinace ibrutinib + venetoklax (úhrada t.č. pouze pro nemocné, kteří nemají zjištěnou del(17p) ani mutaci *TP53*), případně venetoklax + obinutuzumab [30–32]. V současné době nejsou dostupné randomizované studie přímo porovnávající uvedenou kontinuální a časově omezenou terapii u nemocných s aberací *TP53*, nicméně převládá konsenzus, že kontinuální léčba BTK inhibitory může u těchto pacientů poskytnout delší kontrolu nemoci [38].

Léčba relapsu/refrakterní CLL

Hlavní léčebné možnosti (řazené dle abecedy):

- akalabrutinib [49,50]
- ibrutinib [51,52]
- idelalisib + rituximab [53,54]
- pirtobrutinib [55]
- venetoklax + rituximab [56,57]
- zanubrutinib [58]

Kombinace venetoklax + rituximab představuje v současnosti v relapsech jedinou dostupnou možnost časově omezené terapie (venetoklax se podává po dobu 2 let). BTK inhibitory (akalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib, zanubrutinib), PI3K δ inhibitor (idelalisib) a venetoklax se v monoterapii podávají kontinuálně do progresu či neakceptovatelné toxicity. Přehled hlavních možností pro léčbu relapsu/refrakterní CLL je uveden v tab. 10.

Volba vhodného léčebného režimu je stejně jako v první linii dána celkovým stavem, komorbidity, věkem pacienta, přítomností delecce 17p/mutace *TP53* či preferencemi. Navíc je ale zásadní, jakou pacient dostal předchozí terapii, jaká byla odpověď a délka jejího trvání. V případě časově omezené cílené terapie, tj. u režimů s venetoklaxem, není v současné době jednoznačně stanovena minimální délka trvání odpovědi, po které lze léčbu s venetoklaxem zopakovat. Lze předpokládat, že by trvání odpovědi mělo být alespoň 1–2 roky od ukončení předchozí léčby. V případě krátkého trvání odpovědi po terapii režimem s venetoklaxem, progresu na této terapii, nebo ukončení léčby venetoklaxem z důvodu toxicity, jsou hlavní možnosti léčby kovalentní BTK inhibitory (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib).

V případě předchozí terapie BTK inhibitory je rozhodující, z jakého důvodu byla terapie ukončena. Pokud byl kovalentní BTK inhibitor vysazen pro nežádoucí účinky, potom lze zvážit terapii alternativním kovalentním BTK inhibitorem. Pokud se jednalo o progresu na kovalentním BTK inhibitoru, potom je hlavní léčebnou možností venetoklax + rituximab nebo pirtobrutinib [55,59]. Kontinuální terapii venetoklaxem (venetoklax v monoterapii nemá t.č. stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění) v monoterapii lze zvážit u pacientů po selhání léčby BCR inhibitory, a to zejména v případě přítomnosti delecce 17p a/nebo mutace *TP53* [60].

Novou léčebnou možností jsou nekovalentní BTK inhibitory, které mají významnou účinnost i v případě selhání předchozího kovalentního BTK inhibitoru. Pirtobrutinib (léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění) byl recentně schválen pro léčbu pacientů s CLL, kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem BTK [55].

V případech přítomnosti delecce 17p a/nebo mutace *TP53* je stejně jako v první linii preferována kontinuální léčba inhibitorem BTK, tj. akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib, pokud pa-

Tab. 10. Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL podle předchozí léčby.

| Předchozí léčba CLL | Hlavní léčebná možnost (dle abecedy) |
|---|---|
| bez předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem nebo venetoklaxem | BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§] venetoklax + rituximab |
| kovalentní BTK inhibitor – progresse | pirtobrutinib ^{***} venetoklax + rituximab venetoklax [#] |
| kovalentní BTK inhibitor – intolerance | alternativní kovalentní BTK inhibitor pirtobrutinib ^{***} venetoklax + rituximab |
| venetoklax – progresse / intolerance | BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§] |
| venetoklax – pozdní relaps ^{**} | BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§] venetoklax + rituximab |
| kovalentní BTK inhibitor i venetoklax | pirtobrutinib ^{***} |

*kontinuální léčba BTK inhibitorem je preferována při přítomnosti delece 17p / mutace TP53; **pozdní relaps není po léčbě venetoklaxem v současné době jasně definován, předpokládá se trvání předchozí remise minimálně 1–2 roky po dokončení léčby; ***léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění; # kontinuální monoterapii venetoklaxem lze zvážit zejména v případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace TP53. Léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění; § zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)

cient nebyl některým z těchto kovalentních BTK inhibitorů již léčen. Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).

V případě progresse na terapii BTK inhibitory může být v některých případech užitečné vyšetření BTK a PLCG2 mutací, v současné době se ale nejedná o standardní vyšetření a není v běžné praxi vyžadováno [61].

Kombinaci idelalisib + rituximab lze využít při nevhodnosti terapie BTK inhibitory či venetoklaxem, nebo pokud již byly tyto preparáty použity v předchozí léčbě.

Mezi další možnosti léčby patří v některých případech režim RCD (zejména při současné autoimunitní cytopenii), případně alemtuzumab (alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, v ČR je dostupný v rámci specifického léčebného programu) [62].

Nemocní s refrakterní CLL by měli být včas konzultováni v některém z center vysoce specializované hematologické péče pro dospělé, které by mělo řídit další strategii léčby, případně indikovat léčbu v rámci klinických studií a také zvážit provedení alogenní transplantace krvinek.

MĚŘITELNÁ (MINIMÁLNÍ) REZIDUÁLNÍ NEMOC

Moderní léčebné protokoly vedou u významné části nemocných ke snížení leukemického klonu pod úroveň detekce běžnými metodami; zbytkové leukemické elementy (měřitelná reziduální nemoc, MRN) mohou být zjistitelné pouze velmi citlivými metodami. V literatuře přibývá důkazů o prodloužení přežití bez progresse a celkového přežití u nemocných, u kterých bylo dosaženo nedetekovatelné MRN [56,63–65]. Prognostický dopad MRN navíc není závislý na podané léčbě či na jiných rizikových faktorech (mutační stav IGHV, chromozomové aberace apod.). Vyšetření MRN v periferní krvi či kostní dřeni metodami s citlivostí minimálně 10–4 (pomocí 4–8 barevné průtokové cytometrie, PCR s individuálně připravenými primery či pomocí sekvenování nové generace) je vhodné zvážit u nemocných po intenzivní léčbě (např. režimy s venetoklaxem, alogenní transplantace). Dosud se nejedná o povinné vyšetření, ale význam analýz MRN v budoucnu pravděpodobně významně vzroste s tím, jak bude pomocí nových léčebných kombinací narůstat počet dosažených negativit MRN. Vhodné je především

u pacientů po alogenní transplantaci krvinek [66].

TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

Nové molekuly (inhibitory BCR/BCL-2) změnily doporučení pro indikaci a zejména pro načasování alogenní transplantace krvinek [9,67]. Alogenní transplantace má sice u CLL kurativní potenciál a nabízí dlouhodobou kontrolu nemoci, ale je zatížena cca 15–30% mortalitou v důsledku infekcí nebo toxicity v prvních dvou letech a až u 25 % pacientů omezuje jejich kvalitu života chronická reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) [68].

Vždy je proto potřeba individuálně posoudit poměr rizika a benefitu provedení alogenní transplantace, a to i s ohledem na dostupnost nových léčebných možností zejména v rámci klinických studií (např. bispecifické protilátky, CAR-T terapie apod.). Transplantaci s použitím nemyeloablativního přípravného režimu lze zvážit především u mladších pacientů bez významných komorbidit, kteří jsou refrakterní, nebo s relapsem po BTK a BCL-2 inhibitory, a to při dosažení remise a dostupnosti vhodného dárce.

TRANSFORMACE CLL (RICHTERŮV SYNDROM – RS)

Transformace CLL do jiné lymfoproliferace, nejčastěji **difuzního velkobuněčného lymfomu** (DLBCL), vzácně Hodgkinova lymfomu, je prognosticky vysoce nepříznivý jev [69]. K transformaci dochází u 2–10 % pacientů v průběhu jejich onemocnění, s pravděpodobností 0,5–1 % za rok [70]. Na transformaci CLL je nutno pomýšlet při následujících nálezech: významné zvýšení LDH, progresse lymfadenopatie, zejména asymetrické v jedné oblasti, rozvoj B-příznaků, progresse při terapii. Při podezření na Richterův syndrom je možné využít vyšetření PET/CT, které pomůže při výběru vhodné uzliny k exstirpaci. Hodnota maximální SUV (*standardized uptake volume*) < 5 má vysokou negativní prediktivní hodnotu, avšak význam SUV je omezený při probíhající léčbě cílenými inhibitory [71–73]. K potvrzení Richterovy transformace je rozhodující exstirpace mízní uzliny s histologickým vyšetřením. Hlavním faktorem, který určuje prognózu pacienta s RS, je klonální příslušnost DLBCL k přítomné CLL. Na základě sekvenování IGHV genů lze odlišit, že kolem 20 % případů transformace představuje nově vzniklý DLBCL, bez klonálního vztahu k CLL [74]. Prognóza tohoto RS je stejná jako u *de novo* vzniklého DLBCL, léčí se proto podle doporučení pro léčbu DLBCL. V 80 % případů Richterovy transformace do DLBCL jde o onemocnění vzniklé klonálně z původní CLL s výrazně nepříznivou prognózou (medián přežití 8–14 měsíců) [75]. Jako úvodní léčba je vhodný režim R-CHOP a po chemoimunoterapii se zvažuje transplantaci léčba [76]. Alogenní transplantace je preferována u mladších nemocných v dobrém celkovém stavu a dostupným vhodným dárce [77]. Autologní transplantace pro Richterův syndrom lze zvážit u nemocných, kteří nejsou kandidáty alogenní transplantace z důvodu věku či komorbidit. Vzhledem k obecně nedostatečné účinnosti standardní chemoimunoterapie (R-CHOP

apod.) je vhodné vždy zvážit další terapeutické možnosti zejména v rámci klinických studií, kombinace s cílenými léky (např. R-CHOP s venetoklaxem; BTK inhibitory), CAR-T terapie apod. [78–81].

V **případě transformace do Hodgkinova lymfomu** je použita chemoterapie určená k léčbě tohoto onemocnění (např. ABVD) [76].

PODPŮRNÁ LÉČBA

Nemocní s CLL mají vysoké riziko **infekčních komplikací**, které souvisejí jak s defekty imunity v důsledku působení choroby samotné, tak i v důsledku imunosuprese navozené léčbou [82,83]. Podpůrná léčba je tedy cílená zejména na prevenci a včasnou léčbu širokého spektra infekcí vč. oportunních nákaz. U každého nemocného léčeného protokoly obsahujícími fludarabin či kortikoidy by měla být zvážena protiinfekční profylaxe (sulfametoxazol/trimetoprim, antivirotika, event. antimykotika). Prevence pneumocystové pneumonie pomocí kombinace sulfametoxazol/trimetoprim či vhodné alternativy je nutná u všech nemocných na léčbě idelalisibem [84]. Kombinace sulfametoxazol/trimetoprim + antivirotika je povinná u protokolů obsahujících alemtuzumab či vysokodávkované kortikoidy [85,86]. Při léčbě alemtuzumabem či idelalisibem je dále nutná pravidelná klinická a laboratorní monitorace CMV reaktivity a v případě klinicky významné reaktivity CMV pak přerušování terapie a zahájení antivirotické léčby (ganciclovir, valganciclovir) [85,86]. Při léčbě BTK a BCL-2 inhibitory není zpravidla protiinfekční profylaxe nutná a její indikace je posuzována individuálně podle linie léčby, prodělaných infekčních komplikací, výskytu neutropenie apod.

Podpůrná terapie při léčbě venetoklaxem: použití venetoklaxu bylo v časných klinických studiích spojeno s rozvojem TLS. Proto je nutné dodržet dávkovací schéma podle doporučení pro venetoklax, dle kterých je první dávka 20 mg a postupně se dávka postupně zvyšuje v týdenních intervalech na 50, 100,

200 až na cílových 400 mg denně [87,88]. Během tohoto období je nutné pečlivě monitorování biochemických parametrů zaměřených na známky TLS a vyšetřování krevního obrazu. Před zahájením léčby venetoklaxem by měl být nemocný masivně hydratován (podán alopurinol, případně rasburikáza). Doporučeno je zahájení léčby venetoklaxem za hospitalizace, zejména u nemocných s vysokou nádorovou náloží [87,88].

U nemocných s opakovanými bakteriálními infekcemi a sníženou sérovou koncentrací IgG pod 5 g/l by měla být vedle antimikrobiální profylaxe dále individuálně zvážena i substituce **nitrožilními či podkožními imunoglobuliny** [9,89,90]. U pacientů s CLL je dále doporučováno i každoroční **očkování proti chřipce a pravidelné očkování proti pneumokokům** (upřednostňována je konjugovaná vakcína) [91]. Je nutné mít na paměti, že pacienti s CLL mají nižší odpověď na očkování a v době chřipkové sezóny se doporučuje zvýšená pozornost i u těch nemocných, kteří očkování podstoupili. Pacienti léčení monoklonálními protilátkami by měli být očkováni před zahájením terapie, nebo až po regeneraci B lymfocytů, tj. přibližně > 6 měsíců po ukončení léčby. Pacientům s CLL se nesmí podávat živé vakcíny. Imunosupresivní terapie může vést také k reaktivaci hepatitidy B nebo C, proto by pacienti před léčbou CLL měli být vyšetřeni na hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV) a v případě průkazu proběhlé infekce je vhodné pacienta dále konzultovat s hepatologem či infekto-logem; v některých případech je nutná antivirotická profylaxe nebo terapie [9]. U pacientů s CLL léčených chemoterapií, imunoterapií či imunochemoterapií, u kterých dojde k rozvoji anemie, je vhodná léčba erytropoézu-stimulujícími proteiny (erytropoetin, darbepoetin) v souladu s mezinárodními doporučeními [92]. U nemocných, kteří mají těžký imunodeficit, zejména po léčbě fludarabinem či alemtuzumabem a po alogenní transplantaci, stejně jako u nemocných,

u kterých se uvažuje o provedení alogenní transplantace v budoucnu, by měly být používány **ozářené transfuzní přípravky** vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje reakce štetu proti hostiteli spojené s transfuzí [89]. Vzhledem k tomu, že léčebné protokoly obsahující fludarabin či alemtuzumab jsou spojeny s vysokým rizikem febrilní neutropenie, je vhodné na základě individuálního rizika zvážit primární profylaxi febrilní neutropenie pomocí **granulocytového kolonie stimulujícího faktoru** (G-CSF) v souladu s doporučeními mezinárodních společností [93]. V případě výskytu febrilní neutropenie při léčbě je vhodné podat G-CSF v dalších cyklech léčby jako sekundární profylaxi febrilní neutropenie. Rovněž terapie režimy s venetoklaxem je spojena s vyšším rizikem neutropenie, proto je vhodné při jejím výskytu podávat G-CSF.

Nemocní s CLL mají 2–5krát vyšší **riziko vzniku dalších malignit** [40]. Časté jsou zejména kožní nádory, dále karcinom prostaty, plicní a kolorektální karcinom [94,95]. Proto je vhodné myslet u těchto nemocných ve spolupráci s praktickým lékařem na pravidelný onkologický screening: 1) vyšetření stolice na okultní krvácení; 2) kontroly PSA u mužů; 3) gynekologické vyšetření a mamografie u žen a 4) dermatologické vyšetření [89].

Upozornění: Tato doporučení jsou pouze návodem, jak je možné u nemocných s CLL postupovat. Autoři nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah těchto doporučení ani volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného – ta je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.

Literatura

1. Haematolymphoid Tumours / Edited by WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th Ed. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2024.
2. Smolej L, Špaček M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie 2021. *Transfuzie a Hematol Dnes*. 2021;27(1):91–106. doi:10.48095/cctahd202191.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment,

response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745–2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398.

4. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*. 1997;108(4):378–382. doi:10.1093/AJCP/108.4.378.
5. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytom Part B Clin Cytom*. 2018;94(1):121–128. doi:10.1002/cyto.b.21595.
6. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126(4):454–462. doi:10.1182/blood-2015-02-585059.
7. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219–234. doi:10.1182/blood-2016-08-737650.
8. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206. doi:10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::AID-CN CR2820480131>3.0.CO;2-V.
9. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23–33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019.
10. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21(1):1–3. doi:10.1038/SJ.LEU.2404457.
11. Malcikova J, Pavlova S, Baliakas P, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-2024 update. *Leukemia*. 2024;38(7):1455–1468. doi:10.1038/S41375-024-02267-X.
12. Krůzová L, Papajík T, Urbánková H. Chromozomové změny u chronické lymfocytární leukemie, jejich prognostický a prediktivní význam. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2020;26(1):19–28.
13. Malcikova J, Pavlova S, Barbara KV, et al. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood*. 2021;138(25):2670–2685. doi:10.1182/BLOOD.2020009530.
14. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am J Hematol*. 2014;89(3):249–255. doi:10.1002/AJH.23618.
15. Stevens-Kroef M, Simons A, Rack K, Hastings RJ. Cytogenetic nomenclature and reporting. *Methods Mol Biol*. 2017;1541:303–309. doi:10.1007/978-1-4939-6703-2_24.
16. Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristofferson U. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(5):525–527. doi:10.1038/SJ.EJHG.5201809.
17. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205–1216. doi:10.1182/BLOOD-2018-09-873083.
18. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779–790. doi:10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
19. Smolej L, Turcsányi P, Kubová Z, et al. External validation of International Prognostic Score for asymptomatic early stage chronic lymphocytic leukaemia and proposal of an alternative score. *Br J Haematol*. 2021;193(1):133–137. doi:10.1111/bjh.17074.
20. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1679–1705. doi:10.1002/AJH.26367.
21. Fürstenau M, Bahlo J, Fink AM, et al. Residual abdominal lymphadenopathy after intensive frontline chemoimmunotherapy is associated with inferior outcome independently of minimal residual disease status in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2020;34(3):924–928. doi:10.1038/S41375-019-0597-3.
22. Al-Sawaf O, Bazeos A, Robrecht S, et al. Mode of progression after first line treatment correlates with outcome of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Am J Hematol*. 2019;94(9):1002–1006. doi:10.1002/AJH.25561.
23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41. doi:10.1159/000180580.
24. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49–56. doi:10.1080/10428190701724785.
25. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1582–1587. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1582.
26. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095–1100. doi:10.3324/HAEMATOL.2013.096792.
27. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(2):130–137. doi:10.1111/J.1532-5415.1995.TB06377.X.

28. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1926–1931. doi:10.1111/J.1532-5415.2008.01935.X.
29. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2820–2822. doi:10.1200/JCO.2012.43.3748.
30. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid.* 2022;1(7). doi:10.1056/evidoa2200006.
31. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):3278–3289. doi:10.1182/BLOOD.2021014488.
32. 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.
33. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739–1754. doi:10.1056/NEJMoa2213093.
34. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278–1291. doi:10.1016/S0140-6736(20)30262-2.
35. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2022;36(4):1171–1175. doi:10.1038/S41375-021-01485-X.
36. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787–798. doi:10.1038/S41375-019-0602-X.
37. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031–1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
38. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first-line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol.* 2024;35(9):762–768. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.016.
39. Benjamini O, Jain P, Trinh L, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(6):1643–1650. doi:10.3109/10428194.2014.957203.
40. Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *eClinicalMedicine.* 2023;65:102307. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102307.
41. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015;29(7):1602–1604. doi:10.1038/leu.2015.14.
42. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101–1110. doi:10.1056/NEJMoa1313984.
43. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2011;25(3):473–478. doi:10.1038/LEU.2010.278.
44. Šimkovič M, Motyčková M, Belada D, et al. Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Arch Med Sci.* 2016;2(2):421–427. doi:10.5114/aoms.2016.55425.
45. Smolej L, Doubek M, Panovská A, et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2012;36(10):1278–1282. doi:10.1016/J.LEUKRES.2012.07.005.
46. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1236–1241. doi:10.1200/JCO.2013.49.6547.
47. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):169–176. doi:10.1016/S1470-2045(14)71182-9.
48. Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica.* 2020;106(9):2354–2363. doi:10.3324/HAEMATOL.2020.259432.
49. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849–2861. doi:10.1200/JCO.19.03355.
50. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441–3452. doi:10.1200/JCO.21.01210.
51. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–223. doi:10.1056/NEJMoa1400376.
52. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019;133(19):2031–2042. doi:10.1182/BLOOD-2018-08-870238.
53. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997–1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226.
54. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1391–1402. doi:10.1200/JCO.18.01460.
55. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2023;389(1):33–44. doi:10.1056/NEJMoa2300696.
56. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):269–277. doi:10.1200/JCO.18.01580.
57. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4042–4054. doi:10.1200/JCO.20.00948.
58. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(4):319–332. doi:10.1056/NEJMoa2211582.
59. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65–75. doi:10.1016/S1470-2045(17)30909-9.
60. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768–778. doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5.
61. Molica S, Allsup D, Giannarelli D. Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in CLL pa-

- tients with disease progression on BTK inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Hematol.* 2025;100(2):334–337. doi:10.1002/ajh.27544.
62. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3994–4001. doi:10.1200/JCO.2008.21.1128.
63. Munir T, Moreno C, Owen C, et al. Impact of minimal residual disease on progression-free survival outcomes after fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in the GLOW study. *J Clin Oncol.* 2023;41(21):3689–3699. doi:10.1200/JCO.22.02283.
64. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. *J Clin Oncol.* 2021;39(34):3853–3865. doi:10.1200/JCO.21.00807.
65. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* 2023;14(1):2147. doi:10.1038/s41467-023-37648-w.
66. Logan AC, Zhang B, Narasimhan B, et al. Minimal residual disease quantification using consensus primers and high-throughput IGH sequencing predicts post-transplant relapse in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2013;27(8):1659–1665. doi:10.1038/LEU.2013.52.
67. Kater AP, Siddiqi T. Relapsed/refractory CLL: the role of allo-SCT, CAR-T, and T-cell engagers. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2024;2024(1):474–481. doi:10.1182/HEMATOLOGY.2024000570.
68. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014;124(26):3841–3849. doi:10.1182/BLOOD-2014-07-586826.
69. Špaček M. Richterova transformace chronické lymfocytární leukemie v éře léčby inhibitory buněčných drah. *Transfuze Hematol Dnes.* 2020;26(1):9–17.
70. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. *Hematol Oncol.* 2009;27(1):1–10. doi:10.1002/HON.880.
71. Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia.* 2015;29(6):1360–1365. doi:10.1038/leu.2015.21.
72. Rhodes JM, Mato AR. PET/computed tomography in chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *PET Clin.* 2019;14(3):405–410. doi:10.1016/j.cpet.2019.03.007.
73. Wang Y, Rabe KG, Bold MS, et al. The role of 18F-FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor. *Haematologica.* 2020;105(11):2675–2678. doi:10.3324/HAEMATOL.2019.240564.
74. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood.* 2018;131(25):2761–2772. doi:10.1182/BLOOD-2018-01-791376.
75. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood.* 2011;117(12):3391–3401. doi:10.1182/blood-2010-09-302174.
76. Thompson PA, Siddiqi T. Treatment of Richter's syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2022;2022(1):329–336. doi:10.1182/HEMATOLOGY.2022000345.
77. Guièze R, Eikema DJ, Koster L, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with Richter transformation: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(7):950–956. doi:10.1038/S41409-024-02256-9.
78. Davids MS, Rogers KA, Tyekuceva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood.* 2022;139(5):686–689. doi:10.1182/BLOOD.2021011386.
79. Eyre TA, Schuh A, Wierda WG, et al. Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1–2 study. *Lancet Haematol.* 2021;8(12):e912–e921. doi:10.1016/S2352-3026(21)00305-7.
80. Wierda WG, Shah NN, Cheah CY, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in patients with B-cell malignancies: analysis of the Richter transformation subgroup from the multicentre, open-label, phase 1/2 BRUIN study. *Lancet Haematol.* 2024;11(9):e682–e692. doi:10.1016/S2352-3026(24)00172-8.
81. Winter AM, Bharadwaj S, Herrera AF, et al. Real-world outcomes of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pt) with Richter transformation (RT) from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *J Clin Oncol.* 2024;42(16 suppl):7010–7010. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_SUPPL.7010.
82. Vodárek P, Smolej L, Belada D, Šimkovič M, ěsiová D, Žák P. Změny v imunitním systému u neléčených nemocných s chronickou lymfocytární leukemií – část 1: specifická imunita. *Transfuze Hematol Dnes.* 2021;27(2):128–136.
83. Vodárek P, Smolej L, Belada D, Šimkovič M, ěsiová D, Žák P. Změny v imunitním systému u neléčených nemocných s chronickou lymfocytární leukemií – část 2: nespecifická imunita. *Transfuze Hematol Dnes.* 2021;27(3):218–225.
84. Singh M, Mealing S, Baculea S, Cote S, Whelan J. Impact of novel agents on patient-relevant outcomes in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia who are not eligible for fludarabine-based therapy. *J Med Econ.* 2017;20(10):1066–1073. doi:10.1080/13696998.2017.1357563.
85. Österborg A, Foà R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2009;23(11):1980–1988. doi:10.1038/leu.2009.146.
86. Smolej L, Procházka V, Špaček M, et al. Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukemie (CLL). *Vnitř Lek.* 2012;58(3):232–236. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84859739732&partnerID=MN8TOARS>.
87. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(6):844–851. doi:10.1111/BJH.16345.
88. Tambaro FP, Wierda WG. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e168–e176. doi:10.1016/S2352-3026(19)30253-4.
89. Oscier D, Dearden C, Erem E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;159(5):541–564. doi:10.1111/bjh.12067.
90. Dhalla F, Lucas MM, Schuh AA, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol.* 2014;34(3):277–282. doi:10.1007/S10875-014-9995-5.
91. Wang KY, Shah P, Skavla B, Fayaaz F, Chi J, Rhodes JM. Vaccination efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(1):42–56. doi:10.1080/10428194.2022.2133538.
92. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 2007;43(2):258–270. doi:10.1016/J.EJCA.2006.10.014.
93. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8–32. doi:10.1016/J.EJCA.2010.10.013.
94. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):904–910. doi:10.1200/JCO.2008.17.5398.
95. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J.* 2019;9(10):75. doi:10.1038/s41408-019-0237-1.

96. Pospíšilová Š, Jarošová M, Doubek M. Chronická lymfocytární leukemie – současné využití moderních prognostických a prediktivních faktorů v diagnostice. *Transfúze Hematol Dnes*. 2019;25(1):66–71.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

MŠp, MŠi, MD, LS – podíleli se na napsání rukopisu a finální revizi.

ŠP, DL, TP, RU, MB, HM – podíleli se na finální revizi rukopisu.

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

MŠp – AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Johnson&Johnson, Eli Lilly, Swixx Biopharma (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

MŠi – honoráře za přednáškovou činnost, konzultace, členství v odborných poradních sbo-

rech a/nebo úhradu cestovních nákladů od společností AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Eli Lilly a Janssen. Zkoušející v klinických studiích s podporou společností AbbVie, Ascentage Pharma, AstraZeneca, BeiGene, Janssen, Loxo Oncology, Merck Sharp & Dohme a Eli Lilly.

DL – AstraZeneca, AbbVie, BeiGene, Johnson&Johnson, Eli Lilly, Swixx Biopharma (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

TP – AstraZeneca, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson&Johnson, Novartis, Swixx Biopharma (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

MB – AstraZeneca, AbbVie, Johnson&Johnson (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

HM – AstraZeneca, AbbVie, Johnson&Johnson, Lilly, Takeda, Roche, BMS, (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

LS – AbbVie, AstraZeneca, Johnson&Johnson (honoráře za přednáškovou činnost, cestovní granty).

MD – AOP Orphan, Amgen, AstraZeneca, AbbVie, BeiGene, Johnson&Johnson, Lilly, Swixx Biopharma (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

Další autoři (ŠP, RU) prohlašují, že nemají žádný relevantní konflikt zájmů.

Doručeno do redakce dne: 27. 5. 2025.

Přijato do tisku dne: 2. 6. 2025.

MUDr. Martin Špaček, Ph.D.

I. interní klinika – hematologie

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 499/2

128 00 Praha 2

e-mail: martin.spacek@vfn.cz

Fraxiparine

nadroparinum calcicum



Vysoký antitrombotický potenciál



Fraxiparine 0,3 ml



Fraxiparine 0,4 ml



Fraxiparine 0,6 ml



Fraxiparine 0,8 ml



Fraxiparine 1,0 ml

Fraxiparine 9 500 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Jeden ml roztoku obsahuje 9 500 IU anti-Xa vápenaté soli nadroparinu. **Indikace:** Profylaxe tromboembolické choroby (TEN) v perioperačním období, zejména v oblasti ortopedie a všeobecné chirurgie. Profylaxe tromboembolické choroby u vysoce rizikových pacientů (např. respirační selhání a/nebo respirační infekce a/nebo srdeční selhání) upoutaných na lůžko pro akutní onemocnění nebo hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče. Léčba tromboembolické choroby. Prevence krevního srážení během hemodialýzy. Léčba nestabilní anginy pectoris (NAP) a non-Q infarktu myokardu (IM). **Dávkování a způsob podání:** *Všeobecná chirurgie:* 0,3 ml 1× denně s.c. po dobu nejméně 7 dnů, první dávka 2-4 hod. před operací. *Ortopedie:* < 50 kg: 0,2 ml (od 4. pooperačního dne 0,3 ml), 50-69 kg: 0,3 ml (od 4. pooperačního dne 0,4 ml), ≥ 70 kg: 0,4 ml (od 4. pooperačního dne 0,6 ml), aplikace s.c. 12 hod. před výkonem, 12 hod. po výkonu a poté × denně po dobu min. 10 dnů. **Profylaxe TEN u vysoce rizikových pacientů:* 70 kg: 0,4 ml, >70 kg: 0,6 ml. **Léčba TEN:* dávka dle tělesné hmotnosti (0,1 ml/10 kg) s.c. 2× denně obvykle po dobu 10 dnů (do nastavení účinné warfarinizace). *Hemodialýza:* optimální dávka je individuální dle technických podmínek dialýzy a pozorovaném účinku (obvykle jako jednorázový bolus do arteriální části dialyzačního setu na začátku výkonu (< 50 kg: 0,3 ml, 50-69 kg: 0,4 ml; ≥ 70 kg: 0,6 ml). Při zvýšeném riziku krvácení redukce dávky na polovinu). U výkonů nad 4 hod. možno přidat menší dávku během dialýzy. *NAP/non-Q IM:* dávka podle tělesné hmotnosti (86 IU anti-Xa/kg 2× denně, 1. dávka i.v., poté s.c.) obvykle po dobu 6 dnů. Více viz platné SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nadroparin, heparin nebo jeho deriváty, včetně dalších nízkomolekulárních heparinů, nebo na kteroukoli pomocnou látku; trombocytopenie po nadroparinu v anamnéze, aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení v souvislosti s organickým poškozením nebo poruchami srážlivosti (s výjimkou DIC, která není způsobena heparinem), akutní infekční endocarditis, CMP s krvácením, těžké poškození ledvin (Clkreat < 30 ml/min) u pacientů léčených terapeutickou dávkou nadroparinu pro TEN/NAP/non-Q IM, u elektivních chirurgických výkonů je lokoregionální anestezie kontraindikována, pokud je současně podáván nízkomolekulární heparin v léčebných indikacích. *Zvýšená opatrnost u pacientů s renální či hepatální insuficiencí, závažnou hypertenzí, anamnézou VCH-GD či stavy s rizikem krvácení, vaskulární poruchy cévnatky nebo sítnice a stavy po operaci mozku, míchy nebo oka. Ochranný pryžový kryt stříkačky obsahuje přírodní latex, který může u citlivých osob vyvolat alergickou reakci.* **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vzhledem k možnosti vzniku HIT je nezbytná pravidelná kontrola trombocytů. V případě vzniku kožní nekrózy musí být léčba nadroparinem ihned ukončena. U pacientů s lumbální punkcí nebo spinální/epidurální anestézií nutno dodržet časové intervaly mezi injekcí nadroparinu a následným zavedením/odstraněním spinálního nebo epidurálního katétru/jehly (min. 12 hod. při profylaktické a 24 hod. při terapeutické dávce – s ohledem na charakteristiku přípravku a profil pacienta. U pacientů s renálním poškozením zvážit delší časové intervaly. Následující dávka má být podána nejdříve po 4 hodinách. **Interakce:** Nedoporučené kombinace se salicyláty, NSAID či antiagregancii. Opatrnost při společném užívání s p.o. antikoagulancii, systémovými kortikoidy či dextranem. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* krvácivé projevy v různých místech (včetně případů spinálního hematomu), častěji u pacientů s dalšími rizikovými faktory, hematomy v místě vpichu. *Časté:* zvýšení transamináz; reakce v místě vpichu. *Zvláštní opatření pro uchovávání:* Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Nezmrazujte. Neuchovávejte v chladničce. **Balení:** 0,3 ml, 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml a 1,0 ml × 10 injekčních stříkaček; 0,6 ml × 2 injekční stříkačky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Do 28. 2. 2025: Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. Od 1. 3. 2025: Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mullyuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** 16/281/90-C. **Datum schválení:** 18. 12. 1990. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění.

Dříve, než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).

CZ-FRX-2025-00002

Viatris CZ s.r.o., Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6, tel.: +420 222 004 400, e-mail: czoffice@viatris.com

www.viatris.cz



Doporučení pro diagnostiku a léčbu trombotických mikroangiopatií asociovaných s těhotenstvím a peripartálním obdobím – multidisciplinární konsenzus

Recommendations for the diagnosis and treatment of pregnancy- and peripartum-associated thrombotic microangiopathies – a multidisciplinary consensus

Ryšavá R.¹, Koucký M.², Šimětka O.³, Žák P.⁴, Bláha J.⁵, Frausová D.¹, Indra T.¹, Vojtěch J.², Gumulec J.⁶

¹ Klinika nefrologie 1. LF a VFN v Praze

² Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF a VFN v Praze

³ Gynekologicko-porodnická klinika FN Ostrava

⁴ IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

⁵ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF a VFN v Praze

⁶ Klinika hematologické LF OU FN Ostrava

Doporučený postup byl současně publikován v *Actual Gynecology and Obstetrics – Open acces Peer reviewed journal* na <https://www.actualgyn.com/cz/2025/307> a v monografii Gumulec J, Žák P a kol. *Trombotické mikroangiopatie. Praha, Maxdorf, 2025*

SOUHRN: Problematika trombotických mikroangiopatií (TMA) představuje – nejen v porodnictví – velmi závažný patologický stav, který je spojen s tvorbou trombóz na úrovni kapilár i arteriol v důsledku poškození endotelu a aktivace komplementu. Je provázen mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA), trombocytopenií a dysfunkcí různých orgánů. Relativně často je navíc spojen se sekundárními systémovými změnami srážlivosti. TMA zahrnují velmi nesourodou skupinu syndromů a stavů, kdy ke konečné diagnóze docházíme postupným vylučováním jednotlivých příčin (*per exclusionem*). V porodnické praxi se nejčastěji setkáváme s tím, že těhotné/rodičky/nedělky se prezentují pod obrazem preeklampsie/HELLP syndromu (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*). Tento všem porodníkům jinak dobře známý stav zahrnuje obraz MAHA (dynamické snižování hladiny hemoglobinu, zvyšování hladiny bilirubinu, snížení haptoglobinu, přítomnost schistocytů v periferním nátěru krve), periportální ischemie jater (elevace transamináz) a trombocytopenie v důsledku vyšší agregace trombocytů v poškozené periferní mikrocirkulaci. HELLP syndrom se řadí mezi TMA také, měl by však spontánně odeznívat přibližně do 48–72 h po porodu. Pakliže se tak nestane, je velmi důležité pomýšlet na jiné příčiny TMA, které často představují ještě vážnější ohrožení života než HELLP syndrom. Důkladná znalost diferenciální diagnostiky je proto velmi důležitá. Problematiku tedy musí dobře ovládat každý poskytovatel zdravotní péče těhotným ženám, a proto ji kolektiv autorů předkládá ve formě tohoto doporučeného postupu.

KLÍČOVÁ SLOVA: trombotické mikroangiopatie – HELLP syndrom – preeklampsie – akutní těhotenská steatóza jater – trombotická trombocytopenická purpura – komplementem mediovaný HUS

ÚVOD

Problematika trombotických mikroangiopatií (TMA) představuje – nejen v porodnictví – velmi závažný patologický stav, který je spojen s tvorbou trombóz na úrovni drobných cév (kapilár a arteriol) a se současným poškozením en-

dotelu a aktivací komplementu. TMA je charakterizována klasickou triádou [1,2]:

- mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA); charakteristické pro ni je rychlé snižování hladiny hemoglobinu (Hb) pod 100 g/l a vysoká aktivita laktátdehydrogenázy (LD) nad 1,5násobek

horní hranice normy, přítomnost schistocytů v periferním nátěru krve (fragmenty erytrocytů, které vznikají mechanickým poškozením v krevním oběhu), snížení koncentrace haptoglobinu (následně hemopexinu), zvýšení koncentrace bilirubinu a negativní

SUMMARY: Thrombotic microangiopathy (TMA) is a very serious pathological condition, not only in obstetrics, which is associated with the formation of thrombosis at the capillary and arteriolar level as a result of endothelial damage and complement activation. It is accompanied by microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA), thrombocytopenia, and dysfunction of various organs. In addition, it is relatively often associated with secondary systemic changes in coagulation. TMA encompasses a very heterogeneous group of syndromes and conditions, where the final diagnosis is reached by gradually ruling out individual causes (*per exclusionem*). In obstetric practice, we most often encounter pregnant women/mothers/new mothers presenting with preeclampsia/HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets). This condition, which is otherwise well known to all obstetricians, includes MAHA (dynamic decrease in haemoglobin levels, increase in bilirubin levels, decrease in haptoglobin, presence of schistocytes in peripheral blood smears), periportal liver ischemia (elevated transaminases), and thrombocytopenia due to increased platelet aggregation in the damaged peripheral microcirculation. HELLP syndrome is also classified as TMA, but it should resolve spontaneously within approximately 48–72 h after delivery. If this does not happen, it is very important to consider other causes of TMA, which often pose an even more serious threat to life than HELLP syndrome. Thorough knowledge of differential diagnosis is therefore very important. Every healthcare provider treating pregnant women must therefore have a good understanding of this issue, which is why the authors present it in the form of this recommended procedure.

KEY WORDS: thrombotic microangiopathy – HELLP syndrome – preeclampsia – acute pregnancy-related hepatic steatosis – thrombotic thrombocytopenic purpura – complement-mediated HUS

přímý antiglobulinový test (odpovídá neimunitní, mechanické hemolýze);

- trombocytopenií (<150×10⁹/l nebo poklesem počtu trombocytů o > 25 % proti hodnotě před rozvojem trombotické mikroangiopatie);
- dysfunkcí různých orgánů v důsledku jejich ischemizace.

Důležité je mít na paměti, že v řadě případů TMA se můžeme setkat s nekompletní manifestací výše uvedených příznaků, vč. chybění trombocytopenie. Tyto stavy jsou relativně často spojeny se sekundárními systémovými změnami srážlivosti krve.

Projevy TMA doprovázejí řadu velmi nesourodých stavů či chorob, kdy ke konečné diagnóze docházíme postupným vylučováním jednotlivých příčin (*per exclusionem*).

Nejdůležitější a nejčastější jednotky spojené s TMA jsou:

- trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hereditární či získaná;
- TMA asociované s těhotenstvím – pre eklampsie (PE); HELLP syndrom (hemolýza, elevované jaterní enzymy a trombocytopenie); AFLP (akutní těhotenská steatóza);
- s infekcí asociovaný hemolyticko-uremický syndrom (HUS), kam patří zejména STEC-HUS (způsobený infekcí *Escherichia coli* produkující shiga toxin), neuraminidázový HUS (při pneumo-

niích způsobených kmeny *Streptococcus pneumoniae* produkujícími neuraminidázu) či při infekcích jako HIV, influenza, ale i SARS-CoV-2;

- atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS), který se dnes doporučuje označovat jako komplementem mediovaný HUS (CM-HUS) – základní roli zde hraje dysregulace alternativní cesty komplementu;
- HUS způsobený deficitem kobalaminu a HUS při mutacích v genu pro DGKE (diacylglycerol kináza ε);
- sekundární formy TMA/HUS (sHUS) doprovázející řadu patologických stavů (nádory, maligní hypertenze, autoimunitní choroby, stavy po transplantaci solidních orgánů či kostní dřeni) či spojené s podáváním léků (některá cytostatika, imunosupresiva, antiagregancia).

Těhotenství a peripartální období představují vysoce rizikové situace, které často vedou k rozvoji TMA. Během nich se můžeme setkat zejména se čtyřmi nejdůležitějšími formami TMA, a sice: TTP, PE/HELLP syndromem, CM-HUS a antitofolipidovým syndromem (APS) [3]. Těhotné/rodičky/nedělky se nejčastěji prezentují pod obrazem PE/HELLP syndromu. Tento všem porodníkům jinak dobře známý stav by měl spontánně odeznívat do 48–72 h po porodu. Pak-liže se tak nestane, je velmi důležité pomýšlet na jiné příčiny TMA, které často

představují ještě vážnější ohrožení života, než je HELLP syndrom. Rozvoj TMA během gravidity 4,5× zvyšuje riziko mortality oproti těhotným bez TMA [4]. Je zde i vyšší riziko morbidit, kdy až 81 % těhotných/rodiček s TMA vyžaduje dialýzu a skoro polovina progreduje do terminálního renálního selhání (ESKD) [5].

Hlavním účelem tohoto dokumentu je poskytnout zdravotníkům aktuální ucelený pohled na problematiku TMA a seznámit je s diagnostikou a managementem TMA u těhotných a *post partum*.

OBEČNÉ RYSY PATOFYZIOLOGIE TMA

Vzhledem k tomu, že samotný klinický obraz k rozlišení jednotlivých typů TMA nestačí, je pro včasnou diagnózu a vhodnou léčbu potřeba využít robustní patofyziologické znaky. V posledních desetiletích se chápání úlohy komplementu v patofyziologii TMA rychle vyvíjelo, což mj. vedlo k lepší charakterizaci onemocnění, která jsou dysregulací komplementu provázena. CM-HUS již dlouho slouží jako model onemocnění, u kterého mutace genů exprimujících různé složky komplementu vedou v konečném důsledku k neregulované aktivaci alternativní cesty komplementu, sekundárnímu poškození endotelu a masivní orgánové ischemizaci s jejich dysfunkcí. Nejvíce je patrné narušení funkce ledvin, jater, srdce a také nespecifické pro-

jevy poškození mikrocirkulace mozku – encefalopatie. Lepší pochopení úlohy komplementu u těchto diagnóz však pomohlo najít účinné terapeutické nástroje. Přestože je nezpochybnitelné, že v případě CM-HUS je hlavním patogenním podkladem dysregulace alternativní cesty komplementu, pro rozvoj onemocnění je nutná přítomnost tzv. druhého zásahu, spouštěče, který odmaskuje do té doby „spící“ predispozici. Nejčastějšími těmito spouštěči jsou infekce, traumata, těžká hypertenze, těhotenství, a zejména porod. Patří mezi ně i postpartální krvácení (*postpartum haemorrhage* – PPH). Současně také platí, že čím větší je genetická predispozice, tím i mírnější druhý zásah stačí na to, aby se CM-HUS spustil. Naopak platí to samé; např. velmi silné PPH vede k sekundární aktivaci koagulační kaskády, ale i aktivaci komplementu, a může vést k jeho nekontrolované amplifikaci. Proto PPH s velkou krevní ztrátou mohou vyústit v rozvoj TMA, která se velmi obtížně rozeznává od CM-HUS. Důsledky na úrovni poškozených tkání jsou navíc hodně podobné. To vše může velmi komplikovat identifikaci správného onemocnění a diferenciální diagnostiku těchto stavů.

Druhý patofyziologický mechanismus rozvoje TMA zahrnuje primární poškození endotelu nějakou (endo- či exogenní) noxou a následnou druhotnou aktivaci komplementu. Faktory vedoucí k poškození endotelu zahrnují především bakteriální endotoxiny (shiga-toxin, neuraminidáza), léky, viry či některá autoimunitní onemocnění (vaskulitidy, systémový lupus erythematosus – SLE). Nespecifická aktivace endotelu s excesivní expresí von Willebrandova faktoru (vWF) může nastartovat akutní ataku vrozené TTP nebo přispět k exacerbaci získané TTP nebo ke klinickému relapsu po dosažení jen parciální remise TTP.

Poslední patofyziologický mechanismus, který může druhotně vést k rozvoji TMA, zahrnuje stavy primárně postihující koagulační systém (např. katastrofický antifosfolipidový syndrom – CAPS).

Vznik intravaskulárních trombů vede k další aktivaci nebo poškození endotelu a současně nadměrné aktivaci komplementu. Výsledkem může být rozvoj MAHA/TMA.

TROMBOTICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA

TTP je vzácné, klinicky závažné onemocnění ze skupiny TMA s vysokou mortalitou, pokud není včas zahájena adekvátní léčba. Manifestovat se může v kterékoli fázi těhotenství, nejčastěji to ale bývá ve 3. trimestru. Rozeznáváme získanou formu TTP (imunitně navozenou) a kongenitální (Upshaw-Schülman syndrom). Incidence TTP se odhaduje na 2–3/100 000 gravidit [6]. Těhotenství nicméně představuje vysoce rizikový stav pro vznik této choroby; 12–25 % všech TTP v dospělosti se rozvíjí právě během těhotenství [7]. Pokud se TTP poprvé objeví během těhotenství nebo se jedná o relaps již známé diagnózy, představuje to závažný stav spojený s vysokým rizikem ohrožení matky (multiorganové selhání) i plodu (riziko fetálního úmrtí).

Příčinou onemocnění je těžký deficit depolymerázy ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13) štěpící multimery vWF. Ve většině případů se jedná o získaný deficit vznikající v důsledku tvorby autoprotilátek proti této metaloproteáze. Vrozený deficit je velmi vzácný a je způsoben mutacemi v genu pro ADAMTS13. Ukazuje se nicméně, že až polovina kongenitálních forem TTP se může manifestovat během gravidity, a to v důsledku toho, že v těhotenství se zvyšuje hladina vWF a aktivita ADAMTS13 se fyziologicky snižuje při jeho zvýšené konzumaci. Pokud je ale přítomen její kongenitální deficit, může se choroba snáze a rychleji manifestovat [8].

Vyšetření aktivity ADAMTS13 je klíčové pro stanovení diagnózy; aktivita pod 10 % potvrzuje diagnózu TTP. Znalost aktivity ADAMTS13 hraje zásadní roli v diferenciální diagnostice TMA, a proto

je potřeba ji mít k dispozici co nejdříve. V současné době ji v ČR vyšetřuje již řada laboratoří ve statimovém režimu, a tak je možné mít výsledek dostupný do 24 h.

U pacientů s TTP bývá nejvíce postiženým orgánem mozek. Klinicky je pro manifestaci onemocnění typická horečka, neurologické příznaky (encefalopatie, křeče, známky CMP), významná trombocytopenie (často pod $30 \times 10^9/l$), MAHA a renální selhání. Ne všechny příznaky musí být plně vyjádřeny u všech případů – zejména renální postižení může být mírné či zcela chybět. V rámci rozlišení TTP od jiných příčin TMA nám může pomoci PLASMIC či modifikované francouzské (*French*) skóre (tab. 1), která ale nebyla validována pro těhotné pacientky.

Léčba TTP patří jednoznačně do rukou hematologů. Mezi základní opatření patří snaha o normalizaci hladin ADAMTS13. Toho lze dosáhnout u kongenitálních forem TTP podáváním mražené plazmy či prováděním výměnných plazmaferéz (*plasma exchange* – PLEX). Jejich smysl je zde nejenom v tom, že můžeme podat větší objem mražené plazmy jako substituci chybějícího ADAMTS13, ale také odstranit z cirkulace multimery vWF, které jsou základní komponentou agregátů s trombocyty. Novou možností pak představuje rekombinantní ADAMTS13, který se dostává do klinické praxe zvláště u opakovaně relabujících pacientů. U imunitně navozené TTP se léčba zaměřuje na blokádu tvorby protilátek proti ADAMTS13 imunosupresivou a jejich odstranění pomocí PLEX, kdy je plazmou jako náhradním roztokem navíc doplňována ADAMTS13. Základem imunosupresiv jsou u gravidních žen kortikosteroidy, azathioprin či kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus). I když jsou všechny tyto léky během gravidity poměrně bezpečné, měli bychom při stanovení této diagnózy během těhotenství zvážit co nejrychlejší ukončení (samozřejmě s ohledem na vyzrállost plodu). Rituximab, monoklonální protilátka proti CD20 receptoru na B lymfocytech, která se mimo

Tab. 1. Diferenciální diagnostika trombotických mikroangiopatií vzniklých v peripartálním období.

Nálezy podporující dg. postpartum krvácení

- krevní ztráta během porodu > 500 ml (event. nutnost chirurgické revize)
- koagulopatie

Nálezy podporující dg. PE/E/HELLP

PE:

- gestační (> 20. týden gravidity) hypertenze > 140/90 mmHg
- proteinurie > 300 mg/den
- fetální růstová restrikce
- sFlt-1/PIGF poměr > 85 (< 34. týden gravidity) a > 110 (≥ 34. týden gravidity)

HELLP:

- AST a/nebo ALT > 2 ULN
- LDH > 10 µkat/l
- trombocytopenie < 100×10⁹/l
- HELLP ustoupí vždy do 72 h od porodu!!

Nálezy podporující dg. TTP

- ADAMTS13 < 10 % (při hodnotách mezi 10 a 20 % individuální hodnocení)
- PLASMIC skóre (6–7 bodů = pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 62–82 %)
 - trombocyty < 30×10⁹/l (+1)
 - hemolýza (+1)
 - žádný nádor (+1)
 - žádná transplantace (+1)
 - střední objem erytrocytů (MCV) < 90 fl (+1)
 - INR < 1,5 (+1)
 - S-kreatinin < 177 µmol/l (+1)
- modifikované francouzské skóre (≥ 2 body = pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 90 %)
 - S-kreatinin < 2,2 mg/dl (194 µmol/l) (+1)
 - trombocyty < 30×10⁹/l (+1)
 - proteinurie (uPCR) < 1,2 g/g (1,2 g/den) (+1)

Nálezy podporující dg. AFLP

- většinou 3. trimestr či velmi časně po porodu
- leukocytóza, normální koncentrace Hb, trombocytopenie +/-
- extrémně vysoké jaterní testy a bilirubin
- hypoglykémie
- koagulopatie

Nálezy podporující dg. CAPS

- fulminantní multiorgánové selhání (≥ 3 orgány; mozek, ledviny, plíce, srdce, kůže...) v průběhu <1 týdne
- histologický průkaz TMA alespoň v jednom orgánu
- opakovaná pozitivita (alespoň 2×) antifosfolipidových protilátek

ADAMT13 – a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13; AFLP: akutní těhotenská steatóza; APS – antifosfolipidový syndrom; CAPS – katastrofický APS; E – eklampsie; Hb – hemoglobin; HELLP – hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie; PE – preeklampsie; PIGF – placentární růstový faktor; sFlt-1- solubilní fms-podobná tyrosinkináza 1; TTP – trombotická trombocytopenická purpura; ULN – horní limit normy; uPCR – močový poměr protein/kreatininu

PE, není mezi TMA zařazována a ani u ní ve většině případů známky TMA neidentifikujeme. V obou případech se jedná o stavy, které lze považovat z větší části za reverzibilní. Původ PE je třeba hledat již v samém úvodu těhotenství – chybnou komunikací imunitního systému matky s trofoblastem. Až velmi pozdním důsledkem chybné „materno-fetální“ komunikace je abnormální remodelace spirálních arterií deciduy a rozvoj endotelové dysfunkce, charakterizované mimo jiné výkyvy hladin antiangiogenních (sFlt-1, s-eng) a angiogenních (PIGF, PAPP-A) látek. Tyto parametry jsme schopni identifikovat již od 10. týdne gravidity a změny jejich hladin/poměru se mohou používat k predikci PE v klinické praxi (tab. 1) [9]. Poměrně recentní studie PRAECIS [10] se snažila validovat tento index a ukázala, že poměr sFlt-1:PIGF ≥ 40 signalizuje rozvoj relativně závažného průběhu PE v následujících 2 týdnech s vysokou senzitivitou. Samotné toto kritérium ale nestačí pro stanovení diagnózy PE, a naopak nižší hodnota jejího rozvoje zcela nevyklučuje [11]. Endotelová dysfunkce se týká jak systémového oběhu matky, tak i mikrocirkulace placenty.

Podle výsledků studie ASPRE preventivní podání kyseliny acetylsalicylové v dávce 150 mg denně (nejpozději od 16. do 34. až 36. gestačního týdne) významně redukuje riziko časně preeklampsie. Obecně platí, že dobře korigovaná gestační hypertenze s sebou nese možnost ambulantního sledování, za podmínky selfmonitoringu krevního tlaku, hodnocení růstu plodu, popřípadě kontrol laboratorních ukazatelů funkce ledvin a jater. Při dobré kompenzaci TK a absenci růstové restrikce plodu preferujeme porod do termínu a plánování porodu podle daných podmínek po dosažení termínu. V případě PE volíme dle gestačního týdne a stupně potíží buď ambulantní sledování, nebo hospitalizaci. V klinickém rozhodování sledujeme poměr proangiogenních a antiangiogenních faktorů (sFlt-1/PIGF); cílem našeho managementu jsou identická opat-

graviditu podává po selhání kortikoidů nebo již v první linii v kombinaci s kortikoidy, má být v těhotenství s ohledem na nedostatek důkazů o bezpečnosti podána, pokud možný prospěch převáží riziko. Kojení se u žen léčených rituximabem nedoporučuje. Podobná pravidla platí pro podávání humanizované protilátky proti doméně A1 vWF caplacizumabu v graviditě a při kojení [3].

PREEKLAMPSIE/HELLP SYNDROM

Diagnóza PE zahrnuje nový vznik hypertenze po 20. týdnu těhotenství (systolický TK ≥ 140 mmHg a/nebo diastolický TK ≥ 90 mmHg), rozvoj proteinurie a/nebo projevy orgánové dysfunkce a/nebo vývoj fetální růstové restrikce (fGR). Nemalé počty těhotných vyvinou PE z gestační hypertenze. Ta, na rozdíl od

ření jako při gestační hypertenzi a při absenci ohrožení matky a/nebo plodu se snažíme prodloužit těhotenství. V případě progresu PE do obrazu onemocnění „s těžkými rysy“ (TK \geq 160/110 mm Hg, vysokém poměru sFlt-1/PlGF, známky TMA či orgánové dysfunkce apod.) plánujeme porod dle daných podmínek. Samotná PE nepředstavuje kontraindikaci vaginálního vedení porodu, záleží na celkovém stavu ženy, stupni hypertenze, gestačním týdnem, kondici plodu a komplexním posouzením situace ze strany porodníka.

HELLP syndrom

Podle dostupných poznatků je zřejmé, že i HELLP syndrom může být spojen s mutacemi genů kódujících proteiny komplementu a řadí se mezi TMA [12]. HELLP syndrom je pracovní diagnóza, jejíž definitivní potvrzení můžeme stanovit, až odezní-li projevy a laboratorní příznaky TMA do 48–72 h po porodu. Diagnostická kritéria HELLP syndromu jsou laboratorní a nejčastěji se závažnost onemocnění klasifikuje podle Mississippi klasifikace (tab. 2). Hemolýza se u HELLP syndromu projevuje MAHA, tzn. zvýšením aktivity LDH provázeným poklesem koncentrace haptoglobinu (event. hemopexinu) a zvýšením koncentrace nekonjugovaného bilirubinu. Elevace transamináz se týká především AST (hepatocelulární poškození), ale obvyklý je i záchyt elevace ALT. Trombocytopenie je ale nejvýznamnějším prognostickým ukazatelem diagnózy. Dalšími doprovodnými laboratorními nálezy mohou být elevace CRP (v rámci systémové zánětlivé odpovědi) a patologie koagulačních testů včetně zvýšení koncentrace D-dimerů a event. pokles aktivity antitrombinu (v rámci rozvíjející se konsumpční koagulopatie) a zvýšení koncentrace vWF (obraz endotelové dysfunkce). Pokles eGFR (odhadovaná glomerulární filtrace) není pro diagnózu typický.

Také klinické projevy jsou velmi nespecifické a zahrnují kromě bolestí v epigastriu, nauzey a/nebo zvracení také

Tab. 2. Diagnostická kritéria HELLP syndromu (hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie) – Mississippi klasifikace.

| Mississippi klasifikace | | | |
|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------|
| Třída | Trombocyty ($\times 10^9$ v l) | AST, ALT (μ kat/l) | LDH (μ kat/l) |
| I | < 50 | > 1,17 | > 10 |
| II | 50–100 | > 1,17 | > 10 |
| III | > 100 | > 0,69 | > 10 |

flu-like obtíže připomínající virózu, a to včetně subfebrilií. Klinické obtíže mají zpravidla progresivní charakter. Na druhou stranu, minimálně v počátcích HELLP syndromu, nemusí být přítomny. Nemalý počet těhotných vyvine obraz HELLP syndromu z již diagnostikované gestační hypertenze/PE. HELLP syndrom komplikuje méně než 0,1 % těhotenství [13]. Je důležité vědět, že 1/3 žen vyvine diagnózu do 48 h po porodu. Právě skupina žen, u nichž se vyvine HELLP syndrom až po porodu, vyžaduje velmi bedlivé sledování, protože může zahrnovat i pacientky, u nichž se o HELLP syndrom nejedná a může jít o obraz jiných zde uvedených TMA. Zdá se, že v diferenciální diagnostice mezi HELLP syndromem a CM-HUS by nám mohla pomoci kombinace laboratorních testů LDH a sérového kreatininu [14]. Ve studii srovnávající 46 pacientek s CM-HUS vzniklým v souvislosti s graviditou a 45 nemocných s HELLP syndromem se ukázalo, že je-li 72 h po porodu sérový kreatinin nad cca 170 μ mol/l a LDH nad 10 μ kat/l, pak existuje více jak 95% pravděpodobnost, že se jedná o CM-HUS.

Základním terapeutickým postupem v léčbě PE/HELLP syndromu je porod. Obecně platí, že by u PE/HELLP syndromu mělo dojít ke klinické a laboratorní regresí nálezů nejpozději do 72 h po porodu. Tento stav je ale většinou porodníků v ČR dobře znám, a to i díky řadě českých publikací [15, 16].

Pacientkám s proběhlou PE/HELLP po porodu doporučíme dispensární péči praktickým lékařem a po skončení šestinedělí je vhodné verifikovat, zdali nepřetrvává proteinurie či dysfunkce

ledvin. Tyto pacientky jsou ve zvýšeném riziku rozvoje stejné komplikace i během následujících gravidit, kdy je indikováno včasné provedení screeningu preeklampsie.

KOMPLEMENTEM NAVOZENÝ/MEDIOVANÝ HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM

CM-HUS je život ohrožující onemocnění, které je způsobeno TMA vyvolanou nadměrnou aktivací alternativní cesty komplementu. Sekundární formy HUS bývají naproti tomu spojeny s primárním poškozením endotelu, které způsobuje aktivaci komplementu až druhotně (viz výše). Všechny formy HUS mohou vést k ischemii řady orgánů s jejich následnou dysfunkcí a mohou také komplikovat probíhající graviditu.

CM-HUS zahrnuje dva základní typy onemocnění – geneticky vázané a získané. Geneticky vázané formy způsobují mutace v genech pro proteiny regulující aktivaci komplementu a vedou buď k funkčnímu deficitu těchto proteinů, nebo poruše jejich syntézy. Genetický původ onemocnění jsme schopni prokázat u zhruba 60 % případů [17,18]. Mezi regulátory komplementu, které bývají nejčastěji postiženy, patří komplementární faktor H (CFH), komplementární faktor I (CFI), membránový kofaktorový protein (MCP) a trombomodulin (THBD). Z aktivátorů komplementu pak mutace nejčastěji postihují komplementární faktor B (CFB) a C3 složku komplementu (C3). Získané formy CM-HUS jsou charakterizovány vznikem protilátek proti některým komplementárními fakto-

rům (nejčastěji proti CFH), což ve svém důsledku opět vede k jejich porušené funkci. Pro všechny formy CM-HUS je charakteristická primární porucha komplementu s jeho dysregulací.

Klinická manifestace CM-HUS zahrnuje renální dysfunkci (až renální selhání) ve většině případů, často s těžším průběhem než u TTP, postižení centrálního nervového systému, srdce či gastrointestinálního traktu. Jeho postižení se může projevovat jako pankreatitida, nemocní často trpí i průjmami. To nezřídka vede v prvním kroku k diagnóze STEC-HUS, pro který je „typická“ právě anamnéza těžkých, někdy i krvavých průjmů. Během první ataky onemocnění CM-HUS je riziko rozvoje ESKD či smrti 33–40 %.

Riziko trvalého poškození ledvin, selhání ledvin či úmrtí během prvního roku od stanovení diagnózy se bez léčby pohybuje až kolem 65 % [19,20].

Těhotenství, a zejména pak porod, patří mezi spouštěče tohoto onemocnění, a tak lze očekávat relativní nárůst incidence CM-HUS u těhotných/rodiček. Řada těchto pacientek byla historicky označována jako pacientky s „atypickým HELLP syndromem“, protože k regresi laboratorních a klinických příznaků po 48–72 h od porodu nedocházelo. V nemalém počtu případů tak s sebou takové situace nesly i úmrtí pacientek a přinejmenším i dlouhodobou morbiditu. Na rozdíl od HELLP syndromu (zde je především patrné postižení jater) bývají klinické příznaky orgánové dysfunkce u CM-HUS více vyjádřeny (viz níže). Jedná se však o soubor nespecifických projevů a konečná diagnóza CM-HUS v každém případě musí být stanovena až po vyloučení jiných příčin TMA. Incidence CM-HUS se pohybuje kolem 1–2/milion obyvatel, u těhotných je to pak asi 1 případ na 25 000 gravidit, přičemž zhruba 2/3 se rozvíjí postpartum. Výskyt CM-HUS během gravidity je jednoznačně spojen se zvýšenou mateřskou i fetální mortalitou, rizikem předčasného porodu či hypotrofie plodu, a dále s rozvojem DIC (diseminovaná

intravaskulární koagulopatie) či CMP (cévní mozková příhoda).

Dlouhou dobu se v léčbě CM-HUS, ale i sekundárních forem HUS používalo podávání mražené plazmy či PLEX, jejichž cílem bylo zastavit aktivaci komplementu a zvýšit hladinu chybějících komplementárních faktorů s regulující funkcí. Účinnost této terapie je ale omezená a řada nemocných zůstávala závislá na dialyzačním léčení či měla jiné chronické orgánové poškození. Ekulizumab je první monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu, která účinně blokuje terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu a zabraňuje vzniku C5a a C5b-9 komplexu. Proběhlé studie u nemocných s CM-HUS ukazují na velmi rychlý nástup účinku ekulizumabu s vymizením projevů TMA a zlepšením renálních funkcí [21,22]. Nevýhodou léčby je nutnost podávat infuzi s ekulizumabem jedenkrát za 14 dní, což u řady nemocných vede ke snížené compliance k léčbě po vymizení akutních příznaků onemocnění. I když máme zatím omezená data ohledně podávání této léčby u těhotných pacientek, zdá se, že by mohla být bezpečná [23]. V malém množství lék přechází přes placentu, zatímco v mateřském mléce detekován nebyl. Vzhledem k této velmi efektivní léčbě u do nedávné doby špatně ovlivnitelné choroby bychom se měli snažit ji co nejdříve odlišit od jiných forem TMA v graviditě, aby prodleva mezi diagnostikou a zahájením léčby byla co nejkratší.

Novější možností v léčbě CM-HUS je ravulizumab, který funguje stejným mechanismem jako ekulizumab, ale úpravou molekuly došlo k tomu, že je možné ho podávat jen jedenkrát za 8 týdnů. U tohoto léku ale zatím máme velmi omezená data týkající se podávání v těhotenství a během kojení.

Vzhledem k tomu, že oba léky blokují terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu, která hraje důležitou roli v ochraně organismu před některými infekcemi, je nutné, aby nemocní před zahájením léčby absolvovali

vakcinaci proti meningokokové meningitidě (minimálně 14 dní před aplikací první dávky léku). Pokud musí být léčba ekulizumabem či ravulizumabem zahájena ihned a nelze čekat 14 dní na vytvoření protilátek, vakcinace proběhne a spolu s ní se nemocní zajistí profylaktickou antibiotickou léčbou (cílenou na meningokoka), která trvá do rozvinutí efektu vakcinace.

AKUTNÍ TĚHOTENSKÁ STEATÓZA JATER

AFLP je nově také řazena mezi TMA, i když projevy TMA zde bývají méně vyjádřené. Je to velmi závažná diagnóza charakterizovaná dysfunkcí nebo selháním jater těhotné/rodičky, která může vést k ohrožení života matky a plodu, včetně smrti. Maternální mortalita se v současné době pohybuje kolem 4 %. Incidence onemocnění se odhaduje na přibližně na 1 na 7 000–20 000 těhotenství [24]. AFLP se rozvíjí nejčastěji ve 3. trimestru (mezi 30.–38. týdnem gravidity).

Etiopatogeneze není přesně známa, předpokládá se abnormální metabolismus mastných kyselin na straně plodu. Přibližně 20 % případů má doloženo deficit fetálního „*long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase*“ (LCHAD), jednoho z enzymů účastnícího se oxidace mastných kyselin [25,26]. Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů není možné deficit enzymů beta oxidace mastných kyselin prokázat, zatím není zřejmé, jakými mechanismy porucha ovlivňuje matku, ale obecně se předpokládá toxické ovlivnění hepatocytů matky intermediárními produkty z fetální cirkulace. Rizikovými faktory pro AFLP je mužské pohlaví plodu, vícečetné těhotenství, nízký body mass index < 20, již diagnostikovaná PE a předchozí AFLP. Klinicky se pacientky prezentují pod obrazem fulminantního jaterního selhání, se všemi souvislostmi s tím spojenými. Často je zjevný ikterus, únava, v anamnéze je polydipsie, polyurie. V laboratorních nálezech bývá přítomen „neúplný“ obraz HELLP syndromu, s trendem k poklesu počtu trombocytů. Jak je uvedeno níže, trombocy-

topenie není součástí diagnostických kritérií AFLP. Mnohdy se pacientky dostaví pro absenci vnímání pohybů plodu a může být potvrzeno intrauterinní fetální úmrtí. Podobně jako jiné TMA, především CM-HUS, je diagnóza AFLP stanovena často až *per exclusionem*, nicméně pro velmi vysoké riziko ohrožení života matky je naléhavě nutné pokusit se k diagnóze dospět co nejdříve. Pro určení pracovní a posléze i definitivní diagnózy je doporučeno využít tzv. Swansea kritéria [27]. Splňuje-li pacientka 6 a více kritérií, potvrzuje to diagnózu AFLP (tab. 3). Zobrazovací metody (USG, CT či MRI jater) nejsou pro stanovení diagnózy příliš přínosné.

Management AFLP je založen především na promptním ukončení těhotenství. Matka je při jaterním selháním nejvíce ohrožena koagulopatií v důsledku porušení jaterní syntézy, resp. rozvoje DIC. Jako u jiných TMA je nutná mezioborová spolupráce s tím, že mezi život zachraňující opatření se u AFLP řadí substituce koagulačních faktorů, tj. především podávání plazmy a fibrinogenu. Důležitá je také korekce hypoglykémie a případných iontových změn.

Vaginální porod není kontraindikovaný, ale jeho umožnění závisí na stavu matky a plodu. Většinou se ale dává přednost císařskému řezu (SC). Důležité je mít na paměti, že se zde může rychle rozvinout těžká koagulopatie, a proto je před provedením SC užitečné znát aktuální výsledky koagulačních testů (PT, APTT, fibrinogen), event. viskoelastických metod (rychleji dostupný komplexní pohled na hemostázu). Významnou poruchu koagulace je nutné korigovat (dominantně hypofibrinogénií) a zajistit bezpečný počet trombocytů (při vaginálním porodu nebo porodu SC nad $50 \times 10^9/l$, při epidurální anestezii nad $80 \times 10^9/l$).

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

APS je autoimunitní syndrom charakterizovaný arteriálním a/nebo venózním tromboembolizmem a/nebo těho-

Tab. 3. Swansea kritéria u diagnózy AFLP (akutní těhotenská steatóza jater).

Swansea criteria

(splňuje-li pacientka 6 a více kritérií, potvrzuje to diagnózu AFLP)

zvracení

bolesti břicha

polydipsie/polyurie

encefalopatie

elevace celkového bilirubinu > 14 $\mu\text{mol/l}$

glykémie < 4 mmol/l

elevace kyseliny močové > 340 $\mu\text{mol/l}$

leukocytóza > 11×10^9 v l

ascites a/nebo obraz steatózy jater dle UZ vyšetření

elevace AST a/nebo ALT

elevace amoniaku v séru > 47 $\mu\text{mol/l}$

renální insuficience – kreatinin > 150 $\mu\text{mol/l}$

koagulopatie – prodloužení APPT, INR, deficit fibrinogenu

mikrovesikulární steatóza jater z biopsie

Tab. 4. Sapporo (Sydney modifikace) klasifikační kritéria pro APS (antifosfolipidový syndrom).

Klinická kritéria

vaskulární trombózy ≥ 1 epizoda arteriální, žilní nebo mikrovaskulární trombózy v jakékoli tkáni či orgánu, potvrzená zobrazovací metodou či histopatologicky

těhotenská morbidita ≥ 1 epizoda neočekávaného úmrtí morfologicky normálního plodu v ≥ 10 . týdnu gravidity

≥ 1 epizoda předčasného porodu morfologicky normálního plodu před 34. týdnem gestace v důsledku preeklampsie, eklampsie nebo placentární insuficience

≥ 3 neočekávané, po sobě jdoucí spontánní potraty před 10. týdnem gravidity

Laboratorní kritéria

pozitivita anti-fosfolipidových protilátek

• lupus antikoagulant **a/nebo**

• anti-kardiolipinové protilátky IgM či IgG **a/nebo**

• anti-beta2 glykoprotein-1 protilátky IgM či IgG

Přetrvávající pozitivita ≥ 12 týdnů

Pro diagnózu musí být splněno alespoň 1 klinické a 1 laboratorní kritérium.

tenskou morbiditou s trvale pozitivními antifosfolipidovými protilátkami (APLA protilátky). Mezi APLA protilátky patří: lupus antikoagulant (LA), antikardiolipinové protilátky (ACLA) a protilátky proti beta2-glykoproteinu 1 (anti-B2GPI). Diagnóza APS by měla být zvážena u pacientů s perzistentními středně až vy-

soce rizikovými antifosfolipidovými protilátkami a klinickými nálezy, které jsou s nálezem těchto protilátek spojovány. Nejčastěji se dosud používala Sapporo kritéria (tab. 4) [28], aktuálně jsou živě diskutována recentní ACR/EULAR kritéria z roku 2023 [28]. Mezi další příznaky APS patří mikrovask-

Tab. 5. Diagnostická kritéria CAPS (katastrofický antifosfolipidový syndrom).

1. Postižení/ selhání ≥ 3 orgánů/ orgánových systémů/tkání
2. Postižení/ selhání se vyvíjí současně či v průběhu 1 týdne
3. Histologický průkaz postižení mikrocirkulace v nejméně jednom orgánu
4. Pozitivita antifosfolipidových protilátek (2 \times v průběhu 6 týdnů)

KLASIFIKACE:

| Jistý CAPS | Pravděpodobný CAPS |
|---|--|
| Splnění všech 4 diagnostických kritérií | splnění všech 4 kritérií s výjimkou postižení „pouze“ 2 orgánů nebo splnění všech 4 kritérií s výjimkou laboratorního průkazu APLA v odstupu 6 týdnů z důvodů úmrtí pacienta, který dosud nebyl testován nebo splnění kritérií 1, 2 a 4 nebo splnění kritérií 1, 3 a 4; rozvoj příznaků v intervalu delším než týden, ale kratším než 1 měsíc navzdory antikoagulační léčbě |

APLA – antifosfolipidové protilátky

kulární projevy (*livedo racemoso*, livedoidní vaskulopatické léze, akutní nebo chronická nefropatie, difuzní alveolární hemoragie, resp. kardiomyopatie nebo adrenální hemoragie), změny srdečních chlopní (ztluštění nebo vegetace) a hematologické změny (trombocytopenie). APS se v 50 % vyskytuje jako primární onemocnění, v ostatních případech jde o sekundární APS, který doprovází jiné autoimunitní choroby (především SLE).

Jestliže vycházíme z ACR/EULAR klasifikačních kritérií, může se u APS těhotenská morbidita manifestovat takto [29]:

- jinak nevysvětlené 3 a více po sobě jdoucích časných abortů před 10. týdnem gravidity;
- jinak nevysvětlené úmrtí plodu/potrat mezi 10. až 34. týdnem gravidity bez těžké PE nebo placentární insuficience;
- těžká PE a/nebo placentární insuficience do 34. gestačního týdne s nebo bez úmrtí plodu;
- těžká arteriální hypertenze;
- poruchy CNS – nově vzniklá bolest hlavy nereagující na léky, která není vysvětlena alternativní diagnózou, poruchy vize;
- plicní edém, hepatopatie (abnormálně zvýšené koncentrace jaterních enzymů v krvi nebo silná přetrvávající bolest v pravém horním kvadrantu

nebo v epigastriu nereagující na léky, kterou nelze vysvětlit alternativní diagnózou), renální dysfunkce (koncentrace sérového kreatininu $> 97 \mu\text{mol/l}$ nebo zdvojnásobení jeho koncentrace při absenci jiného onemocnění ledvin);

- trombocytopenie pod $100 \times 10^9/l$;
- placentární dysfunkce, oligohydramnion, růstová retardace plodu, abnormální nebo neuspokojivý výsledek testů sledování plodu, abnormální křivka dopplerovské průtokové velocimetrie, cévní malperfúze matky na základě histologického vyšetření placenty.

CAPS (katastrofický APS) představuje život ohrožující formu APS s rychlým nástupem příznaků s mnohočetnými trombózami na úrovni makro- i mikrocirkulace (*thrombo-inflammatory storm*) vedoucí k multiorgánovému postižení/selhání (tab. 5). Komplikuje asi 1 % všech APS. CAPS může být i první manifestací APS. V 70 % bývají postiženy ženy. Postižen může být kterýkoli orgánový systém (74 % ledviny, 56 % CNS, 55 % plíce – ve formě syndromu akutní dechové tísně či difuzního intraalveolárního krvácení). Intenzita, dynamika rozvoje a rozsah postižení orgánů odlišuje CAPS od APS.

Patofyziologicky APLA protilátky zvyšují přítomnost trombózy několika způsoby. Jde především o inhibici antikoagulační kaskády a fibrinolytické aktivity, zvýšení aktivace trombocytů a zvýšení aktivity komplementu [30]. Pozitivita všech tří typů APLA protilátek (LA, ACLA a anti-B2GPI) bývá spojena s výrazně závažnějším průběhem gravidity a vyšším rizikem ztráty plodu, než je tomu u pacientek s pozitivitou jen jedné z nich [31].

Mezi nejčastější „spouštěcí“ rizikové faktory rozvoje CAPS patří infekce, chirurgický výkon, nádorové onemocnění, rozvoj SLE či neadekvátní/neúčinná antikoagulační léčba u známého APS. U žen to pak mohou být hormonální změny během těhotenství a v postpartálním období, ale třeba i zahájení terapie hormonální antikoncepcí.

Rozhodování o antitrombotické profylaxi těhotenské patologie u APS nebo trombózy v graviditě nebo šestinedělí závisí na osobní anamnéze a laboratorních kritériích APS. Ženy s anamnézou trombózy, SLE, nevysvětlených těhotenských ztrát nebo předčasného porodu pro těžkou preeklampsii jsou ve vysokém riziku rekurence těchto příhod i přes standardní léčbu kombinací heparinu s nízkou dávkovanou acetylsalicylovou kyselinou a na typu nebo kombinaci

Tab. 6. Léčba gravidních žen s APS (antifosfolipidovým syndromem). Upraveno podle [33,34].

| Anamnéza APS | European League Against Rheumatism | American College of Rheumatology |
|--|---|--|
| Těhotenský APS bez OA trombózy | heparin nebo LMWH v profylaktické dávce od potvrzení gravidity do konce šestinedělí | LMWH v profylaktické dávce od potvrzení gravidity s ukončením 6–12 týdnů po porodu |
| | nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity | nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity |
| | Hydroxychloroquin u žen se SLE | hydroxychloroquin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS |
| Trombotický APS s nebo bez OA těhotenského APS ** | heparin nebo LMWH v léčebné dávce obvykle zahajované prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne | LMWH v léčebné dávce obvykle zahajované prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne |
| | nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity | nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity |
| | hydroxychloroquin u žen se SLE | hydroxychloroquin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS |
| | u žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin | u žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin |
| APS s OA těhotenských komplikací přes standardní léčbu | heparin nebo LMWH obvykle už prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne – na zvážení je zvýšení dávky na léčebnou, pokud se v minulosti komplikace objevily při profylaktické dávce | LMWH v dávce odpovídající trombotické anamnéze *** |
| | nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity | nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity |
| | hydroxychloroquin u žen se SLE a na zvážení u žen bez SLE | hydroxychloroquin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS |
| | na zvážení je prednisolon 10 mg denně během prvního trimestru | IVIg, nízce dávkované glukokortikoidy, vyšší dávky heparinu/LMWH a hydroxychloroquin jsou doplňkové nebo alternativní léčebné modalities |
| | IVIg u vybraných pacientů | důrazné doporučení proti přidání prednisonu |
| | u žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin | u žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin |

Neexistuje shoda ohledně optimální profylaktické dávky LMWH u APS. Pro enoxaparin je přiměřená dávka 0,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně u pacientů bez dalšího rizika trombózy (dalších rizik trombózy) nad rámec rizika APS. U pacientů s dalšími rizikovými faktory trombózy se zdá být rozumné podávat 0,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou za 12 h.

Obvyklá denní dávka hydroxychloroquinu je 400 mg.

*podmíněná doporučení obecně odrážejí nedostatky údajů, omezené údaje nebo protichůdné údaje, které vedou k nejistotě; **APS pacienti s anamnézou trombózy jsou obvykle dlouhodobě léčeni perorální antikoagulací; ***u pacientek s porodnickým APS bez trombózy v anamnéze American College of Rheumatology podmíněně nedoporučuje léčbu IVIg nebo zvýšenou dávkou LMWH, protože tyto prostředky prokazatelně nepomohly v případech ztráty těhotenství navzdory standardní léčbě nízkými dávkami ASA a profylaktickým heparinem nebo LMWH

APS – antifosfolipidový syndrom; ASA – kyselina acetylsalicylová; IVIg – intravenózní imunoglobuliny; LMWH – nízkomolekulární heparin; OA – osobní anamnéza; SLE – systémový lupus erythematoses

přítomných APLA protilátek [32]. Ženy s anamnézou opakovaného průkazu antifosfolipidových protilátek by měly mít časný screening preeklampsie a sledování ve specializované gynekologické poradně.

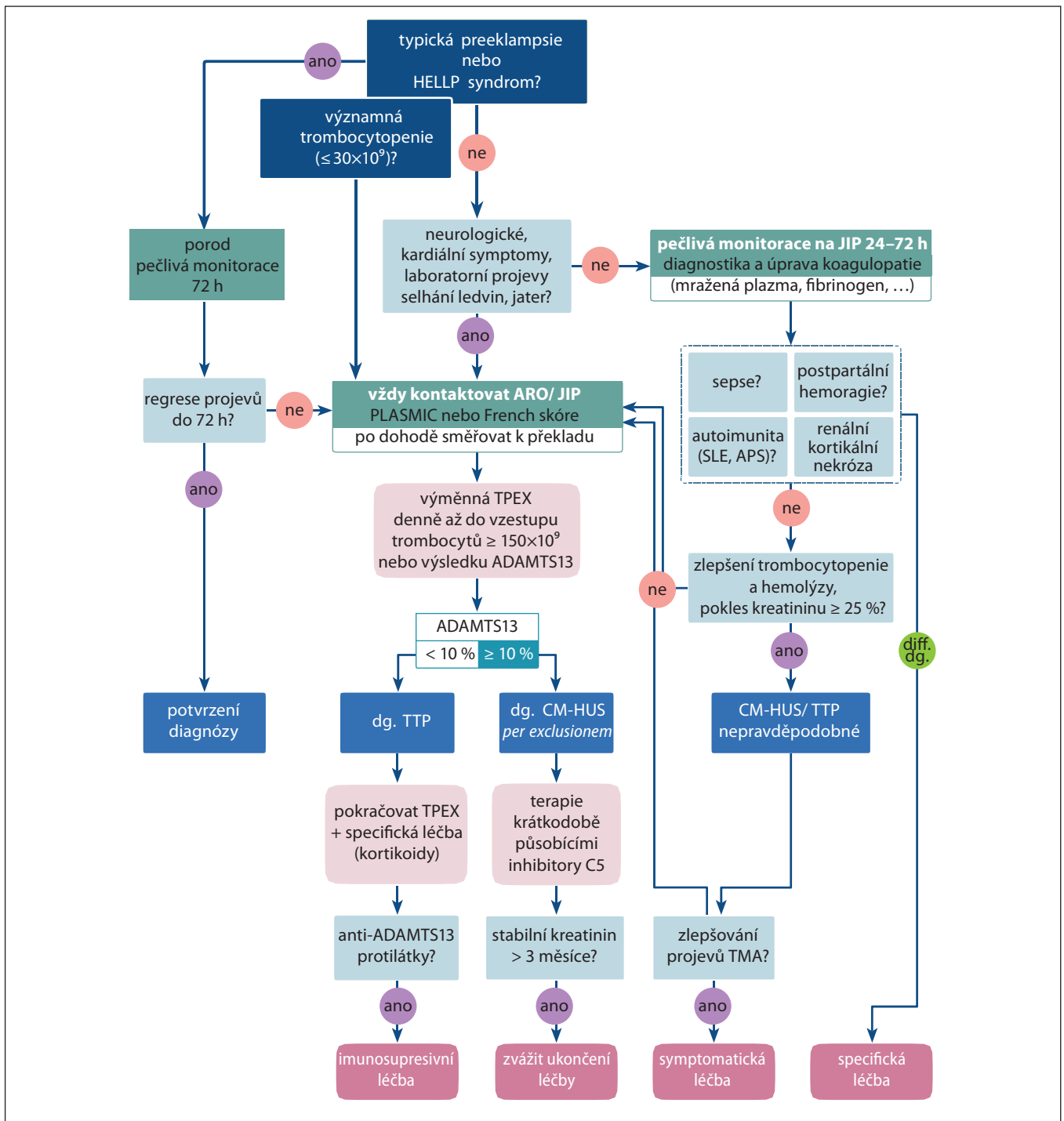
Riziko výskytu trombotických komplikací u matky se zdá být nižší při profylaxi kombinací heparinu s nízce dávkovanou acetylsalicylovou kyselinou [33]. Přehled doporučení léčby žen v graviditě a po porodu je uveden v tab. 6 [34,35].

Rozhodnutí o zahájení léčby CAPS je závislé na klinickém stavu pacientky a znalosti laboratorních výsledků. Typická *triple* terapie CAPS zahrnuje antikoagulaci, glukokortikoidy a PLEX nebo vysokodávkované imunoglobuliny (400 mg/kg po dobu 5 dnů) [36,37]. PLEX preferenčně používáme u těžké trombocytopenie a renální dysfunkce, resp. známek TMA; nejčastěji provádíme 5 procedur během 5 dnů a dále dle vývoje stavu. Velké krvácení, trombocytopenie

a plná antikoagulace nejsou kontraindikací k provádění PLEX. U refrakterních pacientů lze zvážit léčbu rituximabem či ekulizumab [38]. U nemocných s koincidencí APS a SLE je vhodné podávat hydroxychlorochin.

KLINICKÉ PROJEVY TMA V GRAVIDITĚ A PERIPARTÁLNÍM OBDOBÍ

Klinické a laboratorní projevy TMA v graviditě a *post partum* mohou zahrnovat širo-



Obr. 1. Algoritmus diagnostiky a léčby a léčby trombotických mikroangiopatií.

kou škálu symptomů a postižení různých orgánů a systémů, z nichž nejčastější jsou:

- CNS: zmatenost, mozkový infarkt, epileptické záchvaty, parestezie, parézy a plegie;
- renální: zvýšená hladina sérového kreatininu, hypertenze, snížená eGFR;
- krev: trombocytopenie, anémie, zvýšení aktivity LDH provázené snížením kon-

centrace haptoglobinu, event. hemopexinu a zvýšením počtu schistocytů;

- zrakové: *amaurosis fugax*, dvojité vidění, neostře vidění;
- kardiovaskulární: ICHS, hypertenze, difuzní dyskineza;
- gastrointestinální: průjem, kolitida, nauzea/zvracení, pankreatitida, bolesti břicha, gastroenteritida, hepatopatie;

- plicní: dyspnoe, difuzní alveolární hemoragie, edém;
- sub-/ febrilie, *flu-like* příznaky.

S ohledem na funkci ledvin je důležité si uvědomit jednu skutečnost. V průběhu těhotenství přirozeně stoupá eGFR (vzestup cirkulujícího objemu a plazmy), a tak je obecně velmi důležité sledovat

dynamiku hladin sérového kreatininu. Za jeho horní fyziologickou mez je v graviditě považována hodnota přibližně 80 $\mu\text{mol/l}$. Hodnocení změn hladin kreatininu a eGFR v průběhu těhotenství představuje citlivější ukazatel poškození mikrocirkulace než „tradičně“ uváděné hodnoty kyseliny močové. Progresivní vzestup těchto hodnot nad uvedenou mez může signalizovat rozvoj akutního poškození ledvin spojeného s TMA.

DIAGNOSTICKÉ TESTY TMA V GRAVIDITĚ A PERIPARTÁLNÍM OBDOBÍ, DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

U nemocných s projevy TMA a podezřením na HELLP syndrom je nezbytnou nutností monitorovat denně až do případné normalizace:

- krevní obraz s diferenciálem rozpočtem, retikulocyty a mikroskopické hodnocení počtu schistocytů v krevním nátěru;
- urea, kreatinin, Na, K, Cl, kyselina močová, AST, ALT, ALP, GMT, bilirubin celkový, LDH, haptoglobin, CRP, glykémie;
- PT, APTT, fibrinogen, antitrombin, D-dimery.

Nenastává-li normalizace laboratorních testů do 48–72 h po porodu a/nebo máme podezření na jinou TMA, než je HELLP syndrom (viz výše), je potřeba doplnit následující vyšetření:

Vždy z odběrů provedených před PLEX nebo podáním plazmy:

- ADAMTS13 aktivita a při poklesu stanovení protilátek proti ADAMTS13;
- přímý antiglobulinový test (PAT) – *Coombsův* test;
- imunologický panel: IgG, IgA a IgM, C3, C4, ACLA a anti-B2GPI, ANAb (antinukleární protilátky), ds-DNA (protilátky proti dvoušroubovici DNA), ENA (extrahovatelný nukleární antigen), ANCA (protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů), anti-GBM (protilátky proti glomerulární bazální membráně);
- LA;
- protilátky proti komplementárnímu faktoru H;

- sFlt-1/PLGF poměr;
- užitečné je archiovat zamražené vzorky pro budoucí použití.

Možné provést i po zahájení PLEX nebo po podání plazmy:

- PCR průkaz shiga toxinu ve stolici;
- exprese MCP na makrofázích;
- proteinurie či uPCR (protein/kreatinin);
- moč chemicky + sediment;
- kultivace moči, hemokultury.

V rámci diferenciatně diagnostické rozvahy jednotlivých příčin TMA nám mohou pomoci některé skórovací systémy uvedené v tabulkách. Niže uvedený algoritmus vás pak provede jednotlivými diagnostickými kroky a usnadní vám orientaci v této nelehké problematice (obr. 1).

SHRNUTÍ

Základním předpokladem úspěšného zvládnutí chorob asociovaných s TMA v graviditě a peripartálním období je především včas tuto jednotku odhalit a urychleně provést všechna vyšetření, která nám umožní v rámci diferenciatní diagnózy co nejrychleji stanovit přesné onemocnění. V dnešní době máme kromě urychleného porodu k dispozici již i řadu nových terapeutických nástrojů, které ovlivňují samotné patofyziologické příčiny těchto stavů, a tak je výrazně zvýšena šance na úplnou, a hlavně rychlou úpravu. Významným způsobem tak snižují jak mateřskou, tak i novorozeneckou mortalitu.

Literatura

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:1847–1848.
2. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15:312–322.
3. Urta M, Lyons S, Teodosiu CG, et al. Thrombotic microangiopathy in pregnancy: current understanding and management strategies. *Kidney Int Rep*. 2024;9:2353–2371.
4. Chen HY, Shih JC, Tsai MH, Chung CH. Long-term survival and renal outcomes of thrombotic microangiopathy in pregnancy: a retro-

spective cohort study. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;163:940–947.

5. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:554–562.

6. Tzur-Tseva A, Czuzoj-Shulman N, Abenheim HA. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy outcomes: a cohort study (A258). *Obstet Gynecol*. 2022;139:745–755.

7. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2003;10:339–344.

8. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2001;98:2730–2735.

9. Zeisler H, Llorba E, Chantrain F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New Engl J Med*. 2016;374(1):13–22.

10. Thadhani R, Lemoine E, Rana S, et al. Circulating angiogenic factor levels in hypertensive disorders of pregnancy. *New Engl J Med Evid*. 2022;1(12):EVIDoA2200161.

11. Biomarker prediction of preeclampsia with severe features. *Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000576>

12. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:S1059–S1070.

13. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg*. 2010;65:91–97.

14. Burwick RM, Moyle K, Java A, Gupta M. Differentiating hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome and atypical hemolytic uremic syndrome in the postpartum period. *Hypertension*. 2021;78:760–768.

15. Šimetka O, Vlk R, Procházka M. HELLP syndrom. Maxdorf: Praha 2013, 147 stran. ISBN 978-80-7345-361-9.

16. Šimetka O, Klat J, Gumulec J, Doležalkova E, Salounova D, Kacerovsky M. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci*. 2015;52(1):54–59.

17. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681–696.

18. Goodship THJ, Cook TH, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91:539–551.

19. Caprioli J, Noris M, Brioshi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267–1279.

20. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French se-

- ries comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:554–562.
21. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2013;368:2169–2181.
 22. Licht Ch, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87:1061–1073.
 23. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020;136:2103–2117.
 24. Allen AM, Kim WR, Larson JJ et al. The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):287–94.e1–2.
 25. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999;340(22):1723–1731.
 26. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176–194.
 27. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):838–846.
 28. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.
 29. Barbaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:1687–1702.
 30. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:1033–1044.
 31. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):525.e1–525.e12
 32. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2311–2318.
 33. Ware Branch D, Lim MY. How I diagnose and treat antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Blood*. 2024;143(9):757–768.
 34. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529–556.
 35. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–1304.
 36. Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1656–1664.
 37. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1264–1270.
 38. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1085–1090.

Do redakce doručeno dne: 23. 7. 2025.

Do tisku přijato dne: 24. 7. 2025.

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie

1.LF a VFN Praha

U nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: Romana.Rysava@vfn.cz

doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D.

Klinika gynekologie, porodnictví

a neonatologie

1.LF a VFN Praha

Apolinářská 18

128 08 Praha 2

e-mail: Michal.Koucky@vfn.cz

Jubilant MUDr. Petr Turek, CSc.

MUDr. Petr Turek, CSc., patří k nejvýraznějším osobnostem transfuzního lékařství v ČR současnosti. Je znám svým širokým odborným zaměřením, neutuchajícím zájmem o obor a ochotou věnovat tomuto oboru značný objem svého času.

Bylo možné použít klasický životopisný formát, na který jsou čtenáři našeho časopisu zvyklí. Dohodli jsme se však na méně obvyklé podobě ve formě krátkého rozhovoru. Vzhledem k tomu, že se s MUDr. Petrem Turkem známe desítky let, dovolím si v otázkách ponechat familiární tykání.

Začněme genealogickou otázkou. Kdy se u tebe zrodilo rozhodnutí stát se lékařem, co bylo motivací a kdo byl případně ve tvé rodině či okolí lékařským příkladem, vzorem, inspirací?

V lékařském prostředí jsem nevyrostal. Děda byl sice lékař, ale zemřel, když mi byl rok. A otcova studia medicíny byla ukončena brzy po roce 1948 (byl činovníkem Spolku Mediků, který mj. v Únoru spolupořádal pochod vysokoškoláků na Hrad na podporu prezidenta Beneše). Ještě v maturitním ročníku jsem zvažoval, zda studovat chemii, biologii nebo matematiku. Pro medicínu jsem se rozhodl na poslední chvíli, tak trochu k překvapení všech.

Medici obvykle touží být kardiology, kardiochirurgy, neurochirurgy, gynekology a podobně, podstatně méně inklinují k malým navíc převážně laboratorním oborům. Co tě po studiu medicíny přimělo k výběru oboru hematologie a transfuzní služba (dnes transfuzní lékařství)?

Už během studií jsem pracoval jako pomocná vědecká síla zprvu na biochemii a pak na patofyziologii. Atmosféra v pracovní skupině vedené prof. Janem Neuwirtem byla v dusném prostředí druhé poloviny 70. let osvěžující. Práce pod ve-

dením MUDr. Přemysla Poňky (následně profesora na McGill University) přinášela situace, na které rád a s pobavením vzpomínám dodnes. Tyto zkušenosti mne asi nasměrovaly k hematologii.

Jestli se nemýlím, začínal jsi svůj profesní život v laboratoři pro poruchy hemostázy v ÚHKT Praha, kde jsi vyrůstal pod křídly trochu svérázného, ale uznávané odbornice MUDr. Zdeňky Vorlové.

Formálně jsem nastoupil na interní aspiranturu na Transfuziologický úsek ÚHKT, ale mým tématem byly transfuzní přípravy s koagulační aktivitou (v té době hlavně kryoprotein). Přesun do koagulační laboratoře tak měl logiku. MUDr. Vorlová v té době nebyla považována za „dostatečně spolehlivou, aby vychovávala mladší kolegy sama a bez dozoru“, byla tedy „jen“ mou školitelkou – specialistkou. Myslím, že mne ovlivnila na celý život, odborně i lidsky.

V divokých devadesátkách jsi náhle přepřáhnul. Tvým hlavním pracovním tématem se stala transfuziologie. Co tě k tomu vedlo, není-li to tajné?

Na počátku 90. let mne nový ředitel ÚHKT prof. Neuwirt požádal, abych se vrátil na (v té době dost personálně vyzádně) transfuzní oddělení. Byla to výzva – léta předtím jsme se potýkali se zajištěním přípravků pro léčbu hemofiliků i dalších pacientů, a najednou jsem dostal příležitost něco změnit.

Více než dvacet let jsi byl součástí lékařského organizmu v Ústavu hematologie a krevní transfuze, kde jsi dosáhl až na post zástupce ředitele. Co pro tebe tyto roky znamenaly? Co bys případně vyzdvihl?

V letech strávených na koagulační laboratoři to byla především možnost odborného růstu. Po přechodu na transfuzní oddělení (a následně do vedení ústavu)



pak možnost ovlivnit, jak se pracoviště vyvíjí a kam směřuje.

Po 25 letech jsi ÚHKT opustil a zakotvil jsi na transfuzním oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice. Jaké před tebou stály výzvy? Naplnily se tvé představy určitých změn v chodu tohoto oddělení?

Vedení ÚHKT se změnilo a já také asi potřeboval změnu. Transfuzní odd. FTN jsem po prim. Hakenové přebíral ve víceméně funkčním stavu, bez zásadních problémů. Výzvou bylo zajištění rostoucích potřeb transfuzních přípravků – to přetrvává dodnes, protože spotřeba (zejm. v IKEM) stále stoupá. Práce ve FTN mi dala zkušenost s transfuzní službou z pohledu více „rutinního“ a větší pochopení pro každodenní provozní problémy.

Obraťme tvůj pracovní list a přejdeme k dalším čteným činnostem. Členem Společnosti pro transfuzní lékařství (STL) jsi od jejího vzniku v roce 1994. Od počátku jsi nepřetržitě byl členem výboru této odborné společnosti, z toho třikrát jejím předsedou, což je vlastně dosavadní rekord. Veškerý tvůj přínos naší odborné společnosti,

včetně tvých vzdělávacích, přednáškových a publikačních aktivit, nelze vyčíslit. Mohl bys zkusit vypíchnout některé zásadní změny v době tvého předsednictví?

Cením si především dvou věcí: STL je dnes společností respektovanou nejen kolegy z jiných oborů, ale i Ministerstvem zdravotnictví, Státním ústavem pro kontrolu léčiv nebo zdravotními pojišťovnami. To nepřišlo samo sebou, je to výsledek práce řady lidí, kterým je třeba poděkovat. STL dnes představuje prostředí, kde je možné odborné problémy široce diskutovat a výstupem diskuzí je řada oborových doporučení i respektovaných „stanovisek“. A druhá věc – podařilo se udržet společnost jednotnou a skloubit mnohdy protichůdné odborné a komerční zájmy.

Další z výčtu tvých aktivit jsou i tvá angažmá na Ministerstvu zdravotnictví ČR a na mezinárodní scéně. Mohl bys je krátce přiblížit?

Pro MZ pracuji již od roku 1991. Zprvu šlo o to, abych přesvědčil ministerstvo, že transfuzní služba je něco, co zasluhuje zvláštní péči i dohled – kvůli zajištění dostupnosti a bezpečnosti léčby i kvůli rizikům komercializace. Podařilo se vytvořit „Radu transfuzní služby“ (dnes Národní transfuzní komise) jako mezioborový poradní orgán MZ se zastou-

pením nejen transfuziologů a kliniků, ale i se zastoupením SÚKL, Červeného kříže a zdravotních pojišťoven (plátců péče). Byl vybudován systém povolování činnosti a kontroly správné výrobní praxe na transfuzních odděleních a byl nastaven režim úhrad transfuzních přípravků. Započala spolupráce s farmaceutickými společnostmi zpracovávajícími českou plazmu. Česká legislativa se postupně harmonizovala s tou evropskou. Změn, kterými transfuzní služba od počátku 90. let prošla, je mnoho, ale jsem rád, že jsem měl možnost tento vývoj ovlivnit. Již od roku 1991 jsem byl ministerstvem jmenován do odborné komise pro krevní transfuzi Rady Evropy (ta vydává Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood Components, který je považován za „zlatý standard“ oboru), od roku 2004 (po vstupu do EU) jsem zastupoval ČR na schůzích „Kompetentních autorit pro krev“ Evropské komise, kde se diskutují podklady pro evropskou legislativu. Obojí byla z mého pohledu velmi zajímavá a pro mne odborně přínosná práce. A doufám, že jsem k rozumné podobě různých standardů či doporučení i trochu přispěl.

Nejen prací je člověk živ. K udržení duševní a tělesné stability a svěžesti v proudu pracovních povinností člo-

věk potřebuje udržovat i jiné zájmy a koníčky. Kde nabíráš mentální sílu či nacházíš uklidnění?

Nevím, jak je to s mou duševní a tělesnou stabilitou nebo mentálními silami, ale už v dětství jsem se stal členem „vodácko-turistického oddílu“ (tehdy jsem si myslel, že jsme „skauti“) a to mne drží dodnes. Turistika pěší, vodní i vysokohorská a pobyt v přírodě jsou dobrý „relax“. A kontakt s dětmi to potencuje...

Sedmdesátka spadá do mladého seniorského věku či raného stáří, což stále zní nadějně. Jakou vidíš svou další budoucnost na kolbišti transfuzní medicíny?

Na složitou otázku jednoduchá odpověď: „plánuji“ jen v krátkých úsecích. Teď je takovým horizontem rok 2026, kdy končí funkční období předsedy STL. Pak se uvidí (po dvou–třech letech je možné dojít třeba do stovky, ale to už je velká nadsázka).

Přeji ti další roky bez zdravotních a osobních lapálií, s touhou poznávat, hledat řešení a se zachováním přiměřeného nadhledu a také pocitu radosti z výsledků své práce.

*S jubilantem rozmlouval
MUDr. Jiří Masopust*

REVOLADE®

JEDINÁ TPO-RA PERORÁLNÍ LÉČBA PRO VŠECHNA STÁDIA PRIMÁRNÍ ITP* PO SELHÁNÍ 1. LINIE LÉČBY^{1,5,6}



- Snížení rizika krvácení o 76 %^{5,2}
- Možné dosažení setrvalé odezvy po vysazení léčby u pacientů s CR^{1,3#}
- Dobře fungující bezpečnostní profil a dobrá tolerance^{1,2,4}
- Perorální léčba s jednoduchým dávkováním¹

Zkrácené informace přípravku Revolade® 25 mg potahované tablety, Revolade® 50 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje *eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 25 mg nebo 50 mg eltrombopagu*. **Indikace:** Přípravek Revolade je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární imunitní trombocytopenií (ITP), kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). Přípravek Revolade je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku a starších s ITP trvajícím 6 měsíců nebo déle od stanovení diagnózy, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). Přípravek Revolade je indikován k léčbě trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV), u kterých je stupeň trombocytopenie hlavním faktorem zabraňujícím zahájení terapie založené na interferonu nebo omezujícím možnost pokračovat v optimální terapii založené na interferonu. Přípravek Revolade je indikován k léčbě těžké aplastické anémie (SAA) u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na léčbu předchozí imunosupresivní terapií nebo byli těžce předlčení a nejsou vhodní k transplantaci hematopoetických kmenových buněk. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka u pacientů s ITP a SAA je 50 mg a u pacientů s HCV, pediatrické populace ve věku od 1 roku do 5 let nebo pacientů východo- a jihovýchodoasijského původu 25 mg jednou denně. Nepřekračujte dávku 75 mg eltrombopagu jednou denně u diagnózy ITP, 150 mg eltrombopagu jednou denně u diagnózy SAA a 100 mg eltrombopagu jednou denně u diagnózy HCV. Pacienti s poruchou renálních funkcí by měli eltrombopag užívat pouze s opatrností. Eltrombopag by neměl být podáván pacientům s ITP, kteří mají poruchu jaterních funkcí (Child-Pugh skóre ≥ 5), jestliže nelze předpokládat, že přínos léčby převáží riziko vzniku trombózy portální žíly. U pacientů s ITP ve věku 65 let a s HCV a SAA ve věku 75 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. Přípravek Revolade se nedoporučuje používat u dětí mladších jeden rok s chronickou ITP z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnost a účinnost eltrombopagu nebyly u dětí a dospívajících (< 18 let) s trombocytopenií spojenou s chronickou HCV stanoveny. *Nejsou dostupné žádné údaje. Bezpečnost a účinnost eltrombopagu u dětí a dospívajících (< 18 let) s SAA nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2 SPC, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Eltrombopag by měl být podán nejméně dvě hodiny před užitím nebo nejméně čtyři hodiny po užití jakéhokoliv z produktů obsahujících polyvalentní kationty (např. železo, kalcium, magnezium, hliník, selen a zinek), jako jsou antacida, mléčné výrobky (nebo jiné potraviny obsahující kalcium), nebo minerální doplňky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na eltrombopag nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Podávání eltrombopagu může způsobit abnormality jaterních funkcí a těžkou hepatotoxicitu, která může být život ohrožující. Při přerušení léčby eltrombopagem se pravděpodobně znovu objeví trombocytopenie. Je doporučeno sledovat pacienty s ohledem na rozvoj katarakty. Eltrombopag může zvyšovat riziko rozvoje nebo progresu tvorby retikulových vláken v kostní dřeni. Eltrombopag nemá být používán k léčbě trombocytopenie způsobené MDS. U trombocytopenických pacientů s HCV a s pokročilým jaterním onemocněním, které je definováno hladinami albuminu ≤ 35 g/l nebo MELD skóre ≥ 10 , existuje zvýšené riziko nežádoucích reakcí včetně potenciálně fatální jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod pokud jsou léčeni eltrombopagem v kombinaci s terapií založenou na interferonu. Podrobněji viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** Pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou jaterních funkcí a pacientům s chronickým onemocněním jater by měla být podávána nižší úvodní dávka eltrombopagu za pečlivého sledování. Eltrombopag by neměl být užíván u pacientů s Child-Pugh skóre ≥ 5 . Zvýšené riziko nežádoucích účinků, včetně jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod je u trombocytopenických pacientů s pokročilým chronickým onemocněním jater léčených eltrombopagem při přípravě na invazivní zákrok nebo podstupujících antivirovou terapii. Opatrnosti je třeba také u pacientů se známými tromboembolickými rizikovými faktory. Více viz SPC. Eltrombopag může interferovat s určitými laboratorními testy, byly hlášeny případy interference s testy na stanovení celkového bilirubinu a kreatininu. Přípravek Revolade není doporučen v průběhu těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které neuvžívají antikoncepci. **Interakce:** Při současném podávání eltrombopagu s cyklosporinem byla pozorována snížená expozice eltrombopagu. V tomto případě může být nutné zvýšit dávku eltrombopagu na základě počtu krevních destiček. Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty cheláty, což může snižovat absorpci léku. Eltrombopag interaguje s inhibitory HMG-CoA reduktázy, při současném podávání by mělo být zváženo snížení dávky statinů. Je zapotřebí rovněž zvýšená pozornost při jeho současném podávání s lopinavirem/ritonavirem, s vhodnou úpravou dávky eltrombopagu. **Nežádoucí účinky:** Populace z ITP studií: Velmi časté: nasofaryngitida*, infekce horních dýchacích cest*, kašel*, nauzea, průjem, zvýšení ALT*, bolest zad. Časté: faryngitida, chřipka, orální herpes, pneumonie, sinusitida, tonzilitida, infekce dýchacích cest, gingivitida, anémie, eozinofílie, leukocytóza, trombocytopenie, snížení hemoglobinu, snížení počtu bílých krvinek, hypokalemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení kyseliny močové v krvi, poruchy spánku, deprese, parestezie, hypoestezie, somnolence, migréna, suché oko, rozmazané vidění, bolest oka, snížení zrakové ostrosti, bolest ucha, vertigo, hluboká žilní trombóza, hematomy, návaly horka, orofaryngeální bolest*, rinorea*, vrvědy v ústech, bolest zubů*, zvracení, bolesti břicha*, krvácení z dutiny ústní, flatulence, zvýšení AST*, hyperbilirubinémie, abnormální funkce jater, vyrážka, alopecie, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie, myalgie, svalové spazmy, muskuloskeletální bolest, bolest kostí, proteinurie, zvýšení kreatininu v krvi, trombotická mikroangiopatie s renálním selháním, menoragie, pyrexie*, bolest na hrudi, astenie, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi. U Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP: ↑ Zvýšení ALT a AST se může vyskytnout současně, ačkoliv s nižší frekvencí. ♦ Nežádoucí účinky objevující se u pediatrické populace (ve věku od 1 do 17 let). Populace z HCV studií (v kombinaci s antivirovou terapií interferonem a ribavirem): Velmi časté: anémie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, kašel, nauzea, průjem, pruritus, myalgie, pyrexie, únava, onemocnění podobné chřipce, astenie, zimnice. Časté: infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, chřipka, orální herpes, maligní nádory jater, lymfopenie, hyperglykémie, abnormální úbytek hmotnosti, deprese, anxieta, poruchy spánku, závratě, poruchy pozornosti, dysgeuzie, hepatická encefalopatie, letargie, porucha paměti, parestezie, katarakta, retinální exsudáty, suché oko, okulární hemoragie, vertigo, palpítace, dyspnoe, orofaryngeální bolest, dyspnoe při námaze, produktivní kašel, zvracení, ascites, bolesti horní části břicha, dyspepsie, sucho v ústech, zácpa, abdominální distenze, bolest zubů, stomatitida, gastroesofageální reflux, hemoroidy, abdominální diskomfort, esofageální varixy, hyperbilirubinémie, žloutenka, poškození jater vyvolané léky, vyrážka, suchá kůže, ekzém, svědivá vyrážka, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecie, artralgie, svalové spazmy, bolest zad, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, bolest kostí, podrážděnost, bolest, malátnost, reakce v místě vpichu, nekardiální bolest na hrudi, otok, periferní otok, zvýšení bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti, snížení počtu bílých krvinek, snížení hemoglobinu, snížení počtu neutrofilů, zvýšení INR, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšení glukózy v krvi, snížení albuminu v krvi. Populace z SAA studií: Velmi časté: bolest hlavy, závratě, kašel, orofaryngeální bolest, rinorea, průjem, nauzea, bolest břicha, zvýšená transaminázy, bolest kloubů, bolest končetin, svalové spazmy, únava, horečka, zimnice. Časté: neutropenie, infarkt sleziny, přetížení železem, snížená chuť k jídlu, hypoglykémie, zvýšená chuť k jídlu, anxieta, deprese, synkopa, suché oko, katarakta, okulární ikterus, rozmazané vidění, porucha vidění, plouvící zákalý sklivce, epistaxe, tvorba puchýřů na ústní sliznici, bolest v ústech, zvracení, abdominální diskomfort, *krvácení dásní*, abdominální distenze, dysfagie, porucha zbarvení stolice, oteklý jazyk, porucha gastrointestinální motility, plynatost, hyperbilirubinémie, žloutenka, petechie, vyrážka, pruritus, kopřivka, kožní léze, makulární vyrážka, bolest zad, myalgie, bolest kostí, chromaturie, astenie, periferní otok, malátnost, zvýšení krevní kreatin fosfokinázy. Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchování:** Přípravek nevychází z účinných podmínek uchování. Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Dostupné velikosti balení:** 28 potahovaných tablet. **Reg. č.:** EU/1/10/612/002, EU/1/10/612/005. **Datum registrace:** 11.03.2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.6.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen v terapii dospělých pacientů s imunitní trombocytopenií (ITP) a dětí starších 1 roku s chronickou formou ITP, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny).** *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

*U dospělých pacientů s primární imunitní trombocytopenií. #6 měsíců studie RAISE v porovnání s placebem. *Odezva v počtu krevních destiček po vysazení Revolade® může přetrvávat u pacientů*, kteří dosáhli kompletní odpovědi (CR).

Reference: 1. Platné SPC přípravku Revolade, datum poslední revize 19. června 2025. 2. Cheng G., et al.: Lancet 2011;377(9763):393–402. Erratum in Lancet 2011;377(9763):382. 3. Gonzalez-Lopez T.J., et al.: Am J Hematol 2015;90(3):E40–E43. 4. Wong R.S.M., et al.: Blood 2017;130(23):2527–2536. 5. Kozák T., et al.: Transfuzie Hematol Dnes 2023; 29(1): 68– 77. 6. SUKL přehled léčiv dostupný na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html.

Zemřel prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

Dne 20. června 2025 navždy odešel ve věku nedožitých 95 let prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc. – emeritní vedoucí pracovník Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze, virolog, experimentální onkolog, zakládající člen Učené společnosti. Mimo jiné přispěl k důkazu virového původu rakoviny děložního čípku.

Vladimír Vonka absolvoval v roce 1955 Fakultu všeobecného lékařství Karlovy univerzity v Praze a svou pracovní dráhu zahájil jako sekundární lékař na interním oddělení krajské nemocnice v Ústí nad Labem. V roce 1956 přešel na oddělení virových neuroinfekcí v Ústavu epidemiologie a mikrobiologie v Praze, kde pracoval na přípravě očkovací látky proti poliomyelitidě. V letech 1957–1991 Vladimír Vonka pokračoval ve Výzkumném ústavu imunologickém a v Ústavu sér a očkovacích látek, kde založil a vedl skupinu věnující se výzkumu virů asociovaných se vznikem nádorů a virů chřipky i vývojem protivirových vakcín. Výsledky výzkumu byly vysoce ceněny v mezinárodním kontextu a Vladimír Vonka se stal uznávaným vědcem. Působil jako hostující profesor na Baylor College of Medicine v Houstonu v Texasu v týmu světově proslulého virologa J. L. Melnicka (1964–1965 a 1968–1969), kde se věnoval výzkumu virů způsobujících rakovinu, a později na mikrobiologickém oddělení F. Rappa na Pensylvánské universitě v Hershey. V sedmdesátých a osmdesátých letech vedl s gynekologem J. Kaňkou rozsáhlou studii, která přispěla k definitivnímu zjištění virových původců rakoviny děložního čípku, a tím i k vývoji příslušné vakcíny. Od roku 1991 stál v čele oddělení experimentální virologie Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze. Razil názor, že hematologické malignity, které se na ÚHKT léčí, mohou být podobně jako virové infekce zasažitelné pomocí imunitního systému. Se svými spolupracovníky



na zvířecích modelech vyvinuli celobuněčné vakcíny proti antigenům leukemických buněk, studovali imunitu pacientů a možnosti vývoje vakcín proti leukemii. Vladimír Vonka vedl svůj výzkumný tým v ÚHKT až do roku 2016.

Vladimír Vonka působil po celou dobu v akademické sféře. Na 2. i na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy se zasloužil o zavedení molekulárněbiologických témat do pregraduální výuky a byl školitelem mnoha absolventů doktorského studia. Stal se zakládajícím členem Učené společnosti České republiky, jejímž záměrem bylo fungovat jako poradce vlády, parlamentu a dalších institucí k vytvoření podmínek pro podporu svobodného pěstování vědy v naší zemi. Vladimír Vonka se zajímal o filozofické aspekty vědy a problematiku příčinnosti v medicíně i o etické otázky související s moderními technologiemi.

I v této oblasti publikoval celou řadu odborných článků. Jeho vědecká produktivita je úctyhodná. Vladimír Vonka má na svém kontě 262 vědeckých publikací, které byly 2 873× citovány, H-index činí 31. Jeho odborné kvality a mimořádný vědecký přínos byly mnohokrát oceněny. V roce 2005 mu byla prezidentem republiky udělena medaile Za zásluhy v oblasti vědy. Získal řadu prestižních vyznamenání, např. Praemium Bohemiae (2007), medaili Učené společnosti České republiky (2004), pamětní medaile J. E. Purkyně nebo medaili Gregora Mendela a pětkrát Cenu ministra zdravotnictví za vědeckou práci. Vědu ani po odchodu na odpočinek neopustil. Pokračoval v teoretické činnosti a v sepisování vzpomínek.

Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc., byl jednou z nejvýraznějších osobností české biomedicínské vědy druhé polo-

viny 20. století a počátku 21. století. Po celý život spojoval odbornou excelenci s lidskostí a odvahou. Jeho vědecký i lidský odkaz zůstává nejen v české akademické obci, ale především pak v mezinárodním kontextu.

Jeho odchodem ztrácíme výjimečného člověka. Čest jeho památce!

RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Vybrané odkazy

Paměť národa – Vladimír Vonka. [online]. Dostupné na: <https://www.pametnaroda.cz/cs/vonka-vladimir-1930>.

Učená společnost ČR: Ve věku 94 let zemřel virolog prof. Vladimír Vonka. [online]. Dostupné na: <https://www.learned.cz/cz/aktivity-spolecnosti/udalosti/ve-veku-94-let-zemrel-virolog-prof-vladimir-vonka.html>.

Opustil nás prof. Vladimír Vonka – vědec, který spojoval odbornou excelenci s lidskostí a odvahou. [online]. Dostupné na: <https://www.lf2.cuni.cz/clanky/opustil-nas-prof-vladimir-vonka-vedec-ktery-spojoval-odbornou-excelenci-s-lidskosti-a>.

COVIDOVOU PANDEMIÍ OVLIVNĚNÝ ROZHOVOR K DEVADESÁTINÁM PRO ČASOPIS VESMÍR. [online]. Dostupné na: <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2020/cislo-7/na-stare-zkusenosti-nezapominejme.html>.

Ve věku 94 let zemřel virolog prof. Vladimír Vonka. [online]. Dostupné na: <https://www.learned.cz/cz/aktivity-spolecnosti/udalosti/ve-veku-94-let-zemrel-virolog-prof-vladimir-vonka.html>.

Cena České hematologické společnosti za nejlepší původní vědeckou práci v oboru hematologie v roce 2024.

Výbor České hematologické společnosti udělil

Cenu ČHS za nejlepší původní vědeckou práci v roce 2024 ve výši 20 000,- Kč

MUDr. Markétě Kubričanové Žaliové, Ph.D. z Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol v Praze za práci:
Žaliová M, Zuna J, Winkowská L, Janotová I, Skořepová J, Lukeš J, Meyer C, Marschalek R, Novák Z, Domanský J, Starý J, Šrámková L, Trka J.

Genomic DNA-based measurable residual disease monitoring in pediatric acute myeloid leukemia: unselected consecutive cohort study. *Leukemia.* 2024 Jan;38(1):21–30. doi: 10.1038/s41375-023-02083-9. Epub 2023 Nov 24. (1. decil)

prof. MUDr. Marku Mrázovi, Ph.D. z I. interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno a CEITEC MU za práci:
Ondrišová L, Šeda V, Hlaváč K, Pavelková P, Hoferková E, Chiodin G, Košťálová L, Mladonická Pavlasová G, Filip D, Večeřa J, Zeni PF, Oppelt J, Kahounová Z, Víchová R, Souček K, Panovská A, Plevová K, Pospíšilová S, Šimkovič M, Vrbacký F, Lysák D, Fernandes SM, Davids MS, Maiques-Díaz A, Charalampopoulou S, Martin-Subero JI, Brown JR, Doubek M, Forconi F, Mayer J, Mráz M.

FoxO1/Rictor axis induces a nongenetic adaptation to ibrutinib via Akt activation in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest.* 2024 Oct 22;134(23):e173770. doi: 10.1172/JCI173770. (1. decil)

doc. MUDr. Tomáš Jelínkovi, Ph.D. z Kliniky hematoonkologie LF OU a FN Ostrava za práci:
Jelínek T, Žihala D, Ševčíková T, Anilkumar Sithara A, Kapustová V, Šahinbegovič H, Venglář O, Muroňová L, Broskevičová L, Nenarokov S, Bílek D, Popková T, Plonková H, Vrána J, Židlík V, Hurník P, Havel M, Hrdinka M, Chyra Z, Stracquadanio G, Šimíček M, Hájek R.

Beyond the marrow: insights from comprehensive next-generation sequencing of extramedullary multiple myeloma tumors. *Leukemia.* 2024 Jun;38(6):1323-1333. doi: 10.1038/s41375-024-02206-w. Epub 2024 Mar 16. (1. decil)

Za výbor ČHS ČLS JEP
prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D., předseda
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., vědecký sekretář

Zemřela MUDr. Jana Vařáková

S hlubokou lítostí oznamujeme, že nás po dlouhé nemoci, dne 10. 8. 2025 ve věku 81 let, opustila dlouholetá bývalá kolegyně, MUDr. Jana Vařáková.

MUDr. Jana Vařáková, absolventka Fakulty dětského lékařství UK v Praze, nastoupila do Ústřední vojenské nemocnice ihned po promoci v roce 1970, nejprve na interní oddělení. Po I. atestaci z vnitřního lékařství v roce 1974 se začala věnovat problematice hematologie a v roce 1981 složila nástavbovou atestaci z oboru hematologie a transfuzní služba a v ÚVN nadále pracovala jako odborný lékař – hematolog v hematologické ambulanci OHKT a jako hematologický konziliář. V roce 1993, kdy došlo k privatizaci laboratoří ÚVN

a ÚVZÚ a vzniku společnosti KlinLab, zůstala MUDr. Jana Vařáková věrná ÚVN a pomohla odborně podržet hematologickou laboratoř a ambulanci v rámci ÚVN, když patřila spolu s dalšími 2 lékaři a 4 laborantkami mezi „7 statečných“, kteří v provizorních prostorách udrželi v ÚVN provoz hematologické laboratoře a ambulance.

Pracovní poměr v ÚVN Praha MUDr. Jana Vařáková ukončila odchodem do starobního důchodu v roce 2020, tj. po 46 letech (!) nepřetržité služby v Ústřední vojenské nemocnici, patrně jako nejdéle sloužící zaměstnanec v historii ÚVN vůbec!

Na kolegyni Janu Vařákovou vzpomínáme jako na mimořádně obětavou lé-

kařku a respektovanou odbornici, jak v jednání s pacienty v ambulanci, tak při práci v laboratoři u mikroskopu. Její laskavost, ochota, profesionalita a nezdolná energie byly pro nás všechny inspirací. Byla nejen vynikající lékařkou, ale i skvělou mentorkou. Její přínos pro medicínu a lidský přístup k pacientům zanechaly nesmazatelnou stopu.

Čest její památce!

*jménem kolektivu OHKT
MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.
primář Oddělení hematologie
a krevní transfuze
přednosta Ústavu laboratorní medicíny,
hematologie a transfuziologie
FBMI ČVUT a ÚVN*

**Dostane se až
ke kořenům
PV¹**

**Významně
prodlužuje
dobu přežití
bez příhody²**

**Hluboké
a trvalé snížení
JAK2V617F
alelické
nálože³**



Zkrácená informace k léčivému přípravku BESREMI[®]

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru (jedno pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 250 µg, což odpovídá množství 500 µg/ml), **Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru** (jedno pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 500 µg, což odpovídá množství 1000 µg/ml). Ropeginterferon alfa-2b je kovalentní konjugát bílkoviny interferon alfa-2b produkované buňkami Escherichia coli rekombinantní DNA technologií, s molekulou monomethylether polyethylenglykolu (mPEG). Jedno předplněné pero obsahuje 10 mg benzylalkoholu a 0,05 mg polysorbátu 80 v 1 ml. **Indikace:** Léčba polycytemie vera u dospělých bez symptomatické splenomegalie. **Dávkování a způsob podání: Titrační fáze:** Doporučená počáteční dávka je 100 µg (nebo 50 µg u pacientů s jinou cytoredukční terapií). Dávka se má zvyšovat postupně o 50 µg jednou za dva týdny (současně se má postupně snižovat případná jiná cytoredukční terapie) až do stabilizace hematologických parametrů (hematokrit < 45 %, trombocyty < 400 x 10⁹/l a leukocyty < 10 x 10⁹/l). Maximální doporučená jednorázová dávka je 500 µg injekčně 1x za 2 týdny. Flebotomie může být jako záchranná terapie k redukcí viskozity krve. **Udržovací fáze:** Zachovat dávku, při které je dosaženo stabilizace hematologických parametrů a podávat v intervalu 1x za 2 týdny po dobu nejméně 1,5 roku. Poté může být dávka upravena a/nebo prodloužen interval podávání až na 1x za 4 týdny. Při výskytu nežádoucích účinků je třeba dávku snížit nebo terapii přerušit. Po odeznění nežádoucího účinku má být léčba znovu zahájena v nižší dávce, než je dávka, při které k nežádoucímu účinku došlo. **Zvláštní populace:** U pacientů s nezávažnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování, stejně jako u pacientů s lehkou (GFR 60–89 ml/min) nebo středně těžkou (GFR 30–59 ml/min) poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 15–29 ml/min) se doporučuje nižší počáteční dávka ropeginterferonu, a to 50 µg. Bezpečnost a účinnost přípravku Besremi u dětí a dospívajících nebyla stanovena. **Způsob podání:** Besremi se aplikuje subkutánně, optimální je kůže na břicho v okolí pupku nebo oblast stehna, neaplikovat do 5 cm od pupku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud není kontrolovatelné konvenční léčbou. Existence nebo anamnéza těžké psychiatrické poruchy, sebevražedných představ nebo sebevražedného pokusu. Těžké preexistující kardiovaskulární onemocnění (tj. nekontrolovaná hypertenze, městnavé srdeční selhání (> třída II NYHA), těžká srdeční arytmie, významná stenóza koronární arterie, nestabilní angina pectoris) nebo nedávná cévní mozková příhoda či infarkt myokardu. Anamnéza nebo přítomnost autoimunitního onemocnění. Imunosuprimování příjemci transplantátu. Kombinace s telbivudinem. Dekompenzovaná cirhóza jater (Child-Pugh skóre třídy B nebo C). Konečné stadium onemocnění ledvin (GFR < 15 ml/min). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Během titrační fáze nemusí mít přípravek plnou účinnost v prevenci kardiovaskulárních potíží a tromboembolie. Pacienti je během titrační fáze nutné monitorovat. Před léčbou ropeginterferonem je nutné léčit existující onemocnění štítné žlázy. Pokud se onemocnění štítné žlázy vyskytne během léčby a pokud lze hladinu TSH udržet pod kontrolou v normálním rozmezí, může léčba pokračovat. U pacientů s diabetem, u kterých toto onemocnění není možné účinně kontrolovat léčivými přípravky, se léčba ropeginterferonem nemá zahájit. Pokud se diabetes rozvine během léčby a není možné léčbu kontrolovat má být léčba ropeginterferonem ukončena. U některých pacientů léčených ropeginterferonem byly zjištěny účinky na CNS, a to zejména deprese. Pokud se psychiatrické příznaky zhorší, doporučuje se léčbu ropeginterferonem ukončit. Pacienti s preexistujícími kardiovaskulárními poruchami nebo anamnézou těchto poruch, je během léčby ropeginterferonem nutno pečlivě sledovat. Terapie interferonem alfa může způsobovat hepatotoxicitu. Je nutná pravidelná kontrola jaterních enzymů a jaterních funkcí. Léčbu je třeba ukončit, pokud je zvýšen hladiny jaterních enzymů progresivně a klinicky významně i přes snížení dávky přípravku. Ve vzácných případech byly pozorovány respirační poruchy, těžké poruchy oka či závažné akutní reakce hypersenzitivity. Po objevení nové nebo zhoršující se oční poruchy zvážit ukončení terapie ropeginterferonem. Bez ohledu na dávku či poškození ledvin mají být pacienti sledováni. U jiných interferonů byly hlášeny zubní a periodontální poruchy. U ropeginterferonu je vyskytlý kožní poruchy. Přípravek Besremi[®] obsahuje benzylalkohol. Velké objemy se musí podávat s opatrností, zejména když pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza). **Významné interakce:** Enzymy katabolismu bílkovin se pravděpodobně podílejí na metabolismu ropeginterferonu. Bylo zjištěno, že interferon alfa ovlivňuje aktivitu izoenzymů CYP1A2 a CYP2D6 cytochromu P450. Kombinovaná léčba s telbivudinem a ropeginterferonem je kontraindikována. Při podávání ropeginterferonu v kombinaci s potenciálně myelosupresivními/chemoterapeutickými přípravky je nutno postupovat obezřetně. Narkotika, hypnotika nebo sedativa musejí být při souběžném používání s ropeginterferonem podávána s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci, pokud se nedohodnou s lékařem jinak. Besremi se nedoporučuje podávat během těhotenství. Není známo, zda se účinná látka přípravku vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. **Hlavní nežádoucí účinky:** leukopenie (20,2 %), trombocytopenie (18,5 %), artralgie (13,5 %), únava (12,4 %), zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (11,2 %), onemocnění podobající se chřipce (11,2 %), myalgie (10,7 %), anémie (9,6 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (8,4 %), neutropenie (7,9 %), pyrexie (7,9 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (7,3 %), pruritus (6,8%), bolest v končetině (6,7 %), alopecie (6,7 %), bolest hlavy (6,2 %), průjem (5,7 %), reakce v místě injekce (5,6 %), třesavka (5,1 %) a závrat (5,1 %). Závažnými nežádoucími účinky jsou deprese (1,1 %), fibrilace síní (1,1 %) a akutní stresová porucha (0,6 %). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Seznam pomocných látek:** Chlorid sodný, Natrium-acetát, Kyselina octová, Benzylalkohol, Polysorbát 80, Voda pro injekci. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C) nejvýše po dobu 30 dnů. Chrňte před mrazem a před světlem. Předplněné pero může být během 30 dnů použito až dvakrát. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH, Leopold-Ungar-Platz 2, 1190 Vídeň, Rakousko. **Datum revize textu:** březen 2025. **Registrační číslo:** EU/1/18/1352/001 a EU/1/18/1352/002 a EU/1/18/1352/003. Vydej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

1 Austin RJ et al., (2020). Leukemia 34: 1075–1089. 2 Kiladjian et al. EHA 2024, Abstract #S219, AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH. 3 Gisslinger et al. Leukemia 2023; doi: 10.1038/s41375-023-02008-6.

ENRYLAZE[®]

rekombinantní krisantaspáza
10 mg/0,5 ml injekční / infuzní roztok

Pomozte pacientům s ALL pokračovat v jejich léčbě s přípravkem ENRYLAZE^{1,2}



Přípravek Enrylaze je indikován jako součást chemoterapeutického režimu s více agens k léčbě akutní lymfoblastické leukemie (ALL) a lymfoblastického lymfomu (LBL) u dospělých a pediatrických pacientů (od 1 měsíce), u kterých došlo k rozvoji hypersenzitivity na asparaginázu odvozenou z *E. coli* nebo k její tiché deaktivaci.²

Zkrácená informace o léčivém přípravku ENRYLAZE (rekombinantní krisantaspáza)

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

Název přípravku: Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekční/infuzní roztok **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 injekční lahvička obsahuje 0,5 ml roztoku s 10 mg rekombinantní krisantaspázy (rekombinantní asparagináza z *Erwinia chrysanthemi* produkovaná v *Pseudomonas fluorescens* technologií rekombinantní DNA). **Indikace:** součást režimu chemoterapie s více agens k léčbě akutní lymfoblastické leukemie (ALL) a lymfoblastického lymfomu (LBL) u dospělých a pediatrických pacientů (od 1 měsíce), u kterých došlo k rozvoji hypersenzitivity na asparaginázu odvozenou z *E. coli* nebo k její tiché deaktivaci. **Dávkování a způsob podání:** Enrylaze musí předepisovat a podávat lékaři a zdravotnický personál se zkušenostmi s používáním cytostatik. Během podávání přípravku Enrylaze musí být k dispozici příslušné vybavení k resuscitaci a další prostředky nezbytné k léčbě anafylaxe. **Dávkování:** doporučená dávka je 25 mg/m² intramuskulárně nebo intravenózně každých 48 hodin; nebo pondělí/středa/pátek: 25 mg/m² intramuskulárně v pondělí a ve středu a 50 mg/m² intramuskulárně v pátek; nebo 25 mg/m² intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m² intramuskulárně v pátek; nebo 25 mg/m² intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m² intravenózně v pátek. **Zvláštní populace:** *Porucha funkce jater:* Podávání musí být přerušeno, pokud je během léčby celkový bilirubin > 3násobek až ≤ 10násobek ULN. Po úpravě hodnoty bilirubinu lze s léčbou pokračovat. V případě závažného zvýšení (celkový bilirubin > 10násobek ULN), musí být léčba ukončena a u těchto pacientů nesmí být znovu zahájena. **Způsob podání:** intramuskulární a/nebo intravenózní podání. Při intramuskulárním podání je mezní objem podaný na jedno místo injekce 2 ml pro pacienty s plochou povrchu těla (BSA) > 0,5 m², pro pacienty s BSA < 0,5 m² je mezní objem 1 ml. Je-li podávaný objem větší než zmíněné mezní hodnoty, je třeba přípravek aplikovat do více míst. Při intravenózní infuzi se doporučuje podat dávku v průběhu 2 hodin. **Kontraindikace:** závažná hypersenzitivní reakce na léčivou látku v anamnéze. Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku. **Závažná pankreatitida.** **Závažná pankreatitida** během předchozí terapie asparaginázou v anamnéze. **Závažná trombóza** nebo **závažná hemoragie** během předchozí terapie asparaginázou. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Hypersenzitivní reakce:** U pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi se musí podávání ukončit. V případě zvýšení hodnot lipázy nebo amylázy na > 2násobek ULN nebo symptomatické pankreatitidy se musí podávání přerušit, dokud pacient nedosáhne ULN a příznaky neodezní. Po vyléčení pankreatitidy lze léčbu obnovit. **Intolerance glukózy:** u pacientů se musí na začátku léčby a pravidelně během léčby sledovat hladiny glukózy. V případě potřeby se musí u pacientů s hyperglykemií podat terapie inzulínem. **Koagulopatie:** při terapii asparaginázou byly hlášeny trombotické a krvácivé příhody, včetně trombózy sinus sagittalis a plicní embolie. Léčba se musí v případě trombotické nebo hemoragické příhody přerušit, dokud příznaky neodezní. Po odeznění lze léčbu obnovit. **Hepatotoxicita:** Před léčbou a během léčby přípravkem Enrylaze se musí sledovat hladiny bilirubinu a aminotransferáz dle klinických požadavků. V případě závažné jaterní toxicity se musí ukončit léčba a poskytnout podpurná péče. **Neurotoxická:** během léčby jakoukoli asparaginázou se může objevit toxicita postihující centrální nervový systém (CNS), včetně encefalopatie, epileptických záchvatů a deprese CNS a také syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). **Antikoncepce:** během léčby a 3 měsíce po podání poslední dávky se musí používat nehormonální metody antikoncepce. Před zahájením terapie musí žena také podstoupit těhotenský test. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** **Vinkristin:** Asparagináza inhibuje jaterní clearance vinkristinu, její podávání souběžně s vinkristinem nebo bezprostředně před ním může být spojeno se zvýšenou toxicitou vinkristinu. **Methotrexát, cytarabin:** předchozí nebo souběžné podávání asparaginázy snižuje účinek methotrexátu a cytarabinu. Podání asparaginázy po methotrexátu nebo cytarabinu vede k synergickému účinku. **Glukokortikoidy:** Podávání asparaginázy s glukokortikoidy (např. prednison) nebo bezprostředně před nimi může změnit koagulační parametry, např. snížit hladiny fibrinogenu a antitrombinu III. **Fertilita, těhotenství a kojení:** muži a ženy musí během léčby a alespoň 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. **Nežádoucí účinky:** závažné nežádoucí účinky se objevily u 59 % pacientů, kteří dostali přípravek v klinickém hodnocení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly febrilní neutropenie (29 %), pyrexie (10 %), zvracení (8 %), sepse (7 %), hypersenzitivita na léčivý přípravek (6 %), nauzea (6 %) a pankreatitida (5 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky byla anémie (52 %), zvracení (49 %), trombocytopenie (42 %), neutropenie (41 %), nauzea (38 %), febrilní neutropenie (32 %), únava (32 %), pyrexie (32 %), snížená chuť k jídlu (29 %), zvýšení aminotransferáz (29 %), bolest břicha (27 %), snížení počtu leukocytů (27 %), bolest hlavy (25 %), průjem (22 %) a snížení počtu lymfocytů (20 %). Úplný seznam nežádoucích účinků a podrobné informace jsou uvedeny v SmPC. **Doba použitelnosti neotevřených injekčních lahviček:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) ve svislé poloze. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. Podmínky uchování po otevření a pokyny k přípravě jsou uvedeny v SmPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/23/1747/001. **Datum revize textu:** 09/2023. **URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách 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.czech@swixxbiopharma.com

Verze 1

Reference:

1. Maese L, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(10):e29169.
2. Souhrn údajů o přípravku ENRYLAZE.



Enrylaze jako součást chemoterapie ALL a LBL u pacientů s hypersenzitivitou na asparaginázu odvozenou z *E. coli*

Asparagináza je základní součástí léčby akutní lymfoblastické leukémie (ALL) a lymfoblastického lymfomu (LBL) [1]. Jejím mechanismem je selektivní deplece extracelulárního L-asparaginu, což vede k inhibici proteosyntézy a apoptóze leukemických buněk, které mají nízkou expresi asparagin syntetázy [2,3]. Standardně se používají přípravky odvozené z *Escherichia coli*, vč. pegylované formy (pegaspargáza) [1]. Významným klinickým problémem je však vznik hypersenzitivity či tiché inaktivace, které vyžadují přechod na preparát bez zkřížené imunogenicity [3].

Enrylaze obsahuje rekombinantní křesantaspázu – asparaginázu z *Erwinia chrysanthemi*, vyráběnou rekombinantně v *Pseudomonas fluorescens* [4]. V EU byl léčivý přípravek Enrylaze schválen v roce 2023 [5].

MECHANIZMUS ÚČINKU

Asparagináza je enzym, který katalyzuje přeměnu aminokyseliny asparaginu na kyselinu asparagovou a amoniak. Farmakologický účinek přípravku Enrylaze je založen na zabíjení leukemických buněk v důsledku deplece plazmatického asparaginu. Leukemické buňky s nízkou expresí asparagin syntetázy mají sníženou schopnost syntetizovat asparagin, a proto je jejich přežití závislé na exogenním zdroji asparaginu [4].

INDIKACE

Přípravek Enrylaze je indikován jako součást režimu chemoterapie s více agens k léčbě ALL a LBL u dospělých a pediatrických pacientů (od 1 měsíce), u kterých došlo k rozvoji hypersenzitivity na asparaginázu odvozenou z *E. coli* nebo k její tiché deaktivaci.[4]

DÁVKOVÁNÍ A PODÁNÍ

Přípravek je dostupný jako čirý až slabě žlutý roztok (10 mg/0,5 ml). Pro intravenózní (IV) podání se ředí ve 100 ml 0,9% NaCl a doporučuje se podat v průběhu 2 h. Intramuskulární (IM) aplikace se provádí neředěným roztokem. Během podávání přípravku Enrylaze musí být k dispozici příslušné vybavení k resuscitaci a další prostředky nezbytné k léčbě anafylaxe [4].

Doporučená dávka přípravku Enrylaze je [4]:

* každých 48 h

** 25 mg/m² intramuskulárně nebo intravenózně,

nebo

* pondělí/středa/pátek

** 25 mg/m² intramuskulárně v pondělí a ve středu a 50 mg/m² intramuskulárně v pátek, nebo

** 25 mg/m² intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m² intramuskulárně v pátek, nebo

** 25 mg/m² intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m² intravenózně v pátek.

Při intravenózním podávání přípravku Enrylaze se musí zvážit premedikace pacientů paracetamolem, blokátorem receptoru H1 a blokátorem receptoru H2 30–60 min před podáním, aby se snížilo riziko a závažnost hypersenzitivní reakce / reakce spojené s infuzí [4].

Dávkování a počet injekčních lahviček přípravku Enrylaze se určuje na základě BSA konkrétního pacienta. K dosažení plné dávky může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička [4].

Detailní pokyny k přípravě jsou popsány v SPC.[4]

KLINICKÁ ÚČINNOST

Účinnost a bezpečnost přípravku Enrylaze byly stanoveny v klinických hodnoceních, otevřeném multikohortovém multicentrickém hodnocení chemoterapie s více agens se dvěma částmi, kde bylo léčeno 228 dospělých a pediatrických pacientů s ALL nebo LBL, u kterých došlo k rozvoji hypersenzitivity na dlouhodobě působící asparaginázu odvozené z *E. coli*. Průměrný věk pacientů byl 10 let (rozsah 1–25 let) [4].

Pacienti dostali 6 dávek přípravku Enrylaze buď intramuskulárně v dávce 25 mg/m², nebo 37,5 mg/m² 3× týdně (pondělí/středa/pátek), nebo 25 mg/m² v pondělí a ve středu a poté 50 mg/m² v pátek intravenózní infuzí nebo intramuskulární injekcí jako náhrada za každou dávku asparaginázy odvozené z *E. coli*, která zbyla v plánu léčby pacienta. Stanovení účinnosti bylo založeno na důkazu dosažení a zachování minimálních hladin aktivity asparaginázy v séru (NSAA) $\geq 0,1$ U/ml. Prokázalo se, že minimální aktivita asparaginázy v séru $\geq 0,1$ U/ml je spojena s deplecí asparaginu, která predikuje klinickou účinnost [4].

Pozorované hladiny NSAA během klinických hodnocení pro daná dávkovací schémata jsou uvedeny v tab. 1 [4].

BEZPEČNOSTNÍ PROFIL

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u pacientů, kteří v klinickém hodnocení užívali přípravek Enrylaze, byly anemie (52 %), zvracení (49 %), trombocytopenie (42 %), neutropenie (41 %), nauzea (38 %), febrilní neutropenie (32 %), únava (32 %), pyrexie (32 %), snížená chuť k jídlu (29 %), zvýšení aminotransferáz (29 %), bolest břicha (27 %),

Tab. 1. Pozorované hladiny NSAA $\geq 0,1$ U/ml během klinických hodnocení [4].

| Časový bod | Intramuskulárně 25 (PS) / 50 (P) mg/m ² | Intravenózně 25 (PS) / 50 (P) mg/m ² |
|-----------------|--|---|
| posledních 48 h | 95,90% [90,4 %, 100,0 %] | 89,80% [82,1 %, 97,5 %] |
| posledních 72 h | 89,80% [81,3 %, 98,3 %] | 40,00% [26,4 %, 53,6 %] |

P – pátek; PS – pondělí, středa

snížení počtu leukocytů (27 %), bolest hlavy (25 %), průjem (22 %) a snížení počtu lymfocytů (20 %) [4].

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky pak byly febrilní neutropenie (29 %), pyrexie (10 %), zvracení (8 %), sepse (7 %), hypersenzitivita na léčivý přípravek (6 %), nauzea (6 %) a pankreatitida (5 %). [4]

Nežádoucí účinky hlášené v klinickém hodnocení pochází od pacientů (n = 228), kterým bylo podáno 6 dávek přípravku Enrylaze společně s režimem chemoterapie s více agens. Je známo, že s režimy chemoterapie s více agens jsou spojeny určité nežádoucí účinky, např. nežádoucí účinky vyplývající ze suprese kostní dřeně a infekce, u nichž podíl přípravku Enrylaze není jasný. V jednotlivých případech nežádoucích účinků k nim mohly přispět ostatní léčivé přípravky daného režimu [4].

INTERAKCE

Při podávání asparaginázy je třeba vzít v úvahu možnost interakcí s léčivými přípravky, jejichž farmakokinetika nebo farmakodynamika jsou ovlivňovány změnami funkce jater nebo hladinami bílkovin v plazmě vyvolanými asparaginázou. Asparagináza může zvýšit toxicitu ostatních léčivých přípravků

prostřednictvím svého vlivu na funkci jater [4].

Vinkristin

Podávání asparaginázy souběžně s vinkristinem nebo bezprostředně před ním může být spojeno se zvýšenou toxicitou vinkristinu. Asparagináza inhibuje jaterní clearance vinkristinu [4].

Methotrexát, cytarabin

Neklinické údaje naznačují, že předchozí nebo souběžné podávání asparaginázy zmenšuje účinek methotrexátu a cytarabinu. Podání asparaginázy po methotrexátu nebo cytarabinu vede k synergickému účinku. Klinický účinek podávání asparaginázy na účinnost methotrexátu a cytarabinu závislého na pořadí však není známý [4].

Glukokortikoidy

Podávání asparaginázy s glukokortikoidy (např. prednisonem) nebo bezprostředně před nimi může změnit koagulační parametry, např. snížit hladiny fibrinogenu a antitrombinu III [4].

ZÁVĚR

Přípravek Enrylaze představuje účinnou alternativu s definovaným bezpečnostním profilem pro pacienty s ALL a LBL,

u nichž došlo k rozvoji hypersenzitivity nebo tiché inaktivaci asparaginázy odvozené z *E. coli*. Díky rekombinantní krisantaspáze, vyráběné v *Pseudomonas fluorescens*, umožňuje zachovat klíčovou součást léčby – depleci asparaginu – bez zkřížené imunogenity. Klinické studie prokázaly, že přípravek Enrylaze u pacientů spolehlivě dosahuje cílových hladin enzymatické aktivity (NSAA $\geq 0,1$ U/ml), které korelují s účinnou deplecí asparaginu, a tím i s protinádorovým účinkem. Bezpečnostní profil je konzistentní s očekávanými účinky u kombinovaných chemoterapeutických režimů a rizika jsou zvládnutelná při správném monitoringu a podpůrné léčbě. Přípravek Enrylaze tak rozšiřuje terapeutické možnosti v léčbě ALL a LBL u pacientů, kteří vyžadují alternativu k přípravkům odvozeným z *E. coli*.

Literatura

1. Česká hematologická společnost ČLS JEP. Červená kniha – Léčebné postupy v hematologii: 05 – Akutní lymfoblastová leukemie (verze 01 2025) [online]. [cit. 2025 08 07]. Dostupné na: <https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2025/05/05-Akutni-lymfoblastova-leukemie-verze-01-2025.pdf>.
2. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. Crit Rev Oncol Hematol. 1998;28:97–113.
3. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. Leuk Lymphoma. 2015;56(8):2273–2280.
4. Souhrn údajů o přípravku ENRYLAZE, Evropská léková agentura (EMA). Enrylaze – EPAR (European Public Assessment Report) [online]. [cit. 2025 08 07]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enrylaze>.

Mgr. Václav Tvrđý
Swixx Biopharma s.r.o., Česká republika
Katedra farmakologie a toxikologie
Farmaceutická fakulta v HK,
Univerzita Karlova

ZENTIVA



**TRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKY**

Určeno pro odbornou veřejnost

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

ID 775562072025

Transfuze a hematologie *dnes*

VEDOUCÍ REDAKTOR

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc
edgar.faber@fnol.cz

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

REDAKCE

ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Renata Procházková, Ph.D.

Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice, Liberec

MUDr. Jiří Masopust

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

ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc.

Klinika onkohematologie, Národní onkologický ústav, Bratislava

prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.

Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň

doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno

Ústav biologie LF UP v Olomouci

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

ZA ČESKOU SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika

FN Hradec Králové

MUDr. Jaromír Gumulec

Klinika hematoonkologie FN Ostrava

REDAKČNÍ RADA

ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

plk. gšt. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.

Oddělení hematologie a krevní transfuze, ÚVN – VFN Praha

MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA

Transfuzní oddělení, FN Olomouc

doc. MUDr. Zdenka Gašová, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Hana Lejdarová

Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

MUDr. Martin Písačka

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Vít Řeháček

Transfuzní oddělení, FN Hradec Králové

MUDr. Petr Turek, CSc.

Transfuzní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.

Klinika hematologie a transfúziologie, Univerzitní nemocnice Bratislava

doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

Oddělení dětské hematologie, FN Brno

prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA

Interní hematologická klinika

FN Královské Vinohrady, Praha

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

prof. MUDr. Jan Starý, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

ZA SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN v Praze

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2025

Transfuze a hematologie dnes

Vydavatel: Česká lékařská společnost

Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Vedoucí redaktor:

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Odpovědný redaktor:

Mgr. Lucie Simonidesová

Grafická úprava: Karel Zlevor

Jazyková korektura:

Mgr. Eliška Škorpíková

Vychází 4x ročně.

Předplatné na rok pro ČR je 550 Kč + poštovné a pro SK je 26 € + poštovné

Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: předplatne@carecomm.cz

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

Informace o podmínkách inzerce poskytujeme a objednávky přijímáme:

Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, +420 725 778 001.

Rukopisy nahrávejte přes redakční systém Open Journal System na adrese <https://redakce.carecomm.cz/tahd/>. Zaslání příspěvků se nevracejí.

Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Registrační značka MK ČR E 7391.

Toto číslo vychází 18. 9. 2025

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 difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení 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 10⁶ buněk/ml 1,1–70 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze. **Složení:** Přípravek se skládá ze dvou buněčných složek CD8+ a CD4+. Každá složka je v jedné injekční lahvičce obsahující lisocabtagen maraleucel, jehož koncentrace autologních T lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti CD19 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 10⁶ životaschopných CAR+ T lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD8+ a jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD4+. Podrobné údaje viz SmPC. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem po dvou nebo více liniích systémové terapie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení. Pro případ výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) musí být k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu a vybavení pro neodkladnou péči. Přípravek Breyanzi je určen pouze k autolognímu použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi CAR+ životaschopných T lymfocytů v jedné nebo více injekčních lahvičkách. Cílová dávka je 100 x 10⁶ CAR+ životaschopných T lymfocytů (cílový poměr buněčných složek 1:1) v rozmezí 44–120 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů. **Příprava před léčbou:** Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m²/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m²/den je nutné podávat po dobu 3 dní. **Premedikace:** Paracetamol a difenhydramin (25–50 mg i.v. nebo perorálně) nebo jiné H1-antihistaminikum přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Breyanzi. **Sledování po infuzi:** Během prvního týdne po infuzi je nutné pacienty kontrolovat 2–3x kvůli CRS, neurologickým příhodám a jiným toxicitám. 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 uchování:** Přípravek musí být uchováván a přepravován zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku (≤ 130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě. Po rozmrazení je třeba podat okamžitě, doba uchování při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nesmí přesáhnout 2 hodiny. **Velikost balení:** Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné disperze. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1631/001. **Neslední 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.

*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



FABHALTA[®]

iptakopan

**PERORALNÍ
MONOTERAPIE
PAROXYSMÁLNÍ NOČNÍ
HEMOGLOBINURIE¹**

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku • FABHALTA 200 mg tvrdé tablety • Složení: Jedna tableta obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu. **Indikace:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří mají hemolytickou anemii. * K léčbě dospělých pacientů s glomerulopatií C3 složky komplementu (C3G) v kombinaci s inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS) nebo u pacientů s intolerancí inhibitoru RAS nebo u kterých je inhibitor RAS kontraindikován. * **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 200 mg užívaná perorálně dvakrát denně. Zdravotníci musí pacienty poučit o důležitosti dodržování dávkovacího schématu. U pacientů s PNH je to důležité kvůli minimalizaci rizika hemolýzy. Použití iptakopanu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti, kteří nejsou v současné době očkováni proti bakteriím *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, pokud riziko odkladu léčby nepřeváží riziko vzniku infekce způsobené těmito opouzdřenými bakteriemi. Pacienti s nevyřešenou infekcí způsobenou opouzdřenými bakteriemi, včetně bakterií *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae* typu B, při zahájení léčby. **Zvláštní upozornění/opatření:** Použití inhibitorů komplementu, jako je iptakopan, může predisponovat jedince k závažným, život ohrožujícím nebo fatálním infekcím způsobeným opouzdřenými bakteriemi. Aby se snížilo riziko infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti opouzdřeným bakteriím, včetně bakterií *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*. Zároveň se doporučuje očkovat pacienty proti bakteriím *Haemophilus influenzae* typu B, pokud je vakcína dostupná. Vakcíny mají být podány nejméně 2 týdny před podáním první dávky iptakopanu. Pokud musí být léčba zahájena před vakcinací, pacienti mají být očkováni co nejdříve a je třeba jim poskytnout antibakteriální profylaxi do 2 týdnů po podání vakcíny. Pacienti mají být informováni a sledováni s ohledem na časné známky a příznaky závažné infekce a mají být okamžitě vyšetřeni a léčeni, pokud existuje podezření na infekci. Pacienti s PNH mají být pravidelně sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy, včetně měření hladin laktátdehydrogenázy. Pokud musí být léčba ukončena, mají být pacienti s PNH pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy po dobu nejméně 2 týdnů po poslední dávce. Pokud dojde po vysazení iptakopanu k hemolýze, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby. * Pacienti s C3G léčení imunosupresivou mohou při léčbě iptakopánem vykazovat mírné snížení proteinurie, což je u těchto pacientů pravděpodobně spojeno s povahou C3G, která je víc rezistentní na léčbu. * Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek FABHALTA, se musí ujistit, že obdrželi a jsou obeznámeni s edukačními materiály pro lékaře. **Interakce:** Současné podávání iptakopanu se silnými induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP a OATP1B1/3 se nedoporučuje vzhledem k možné snížené účinnosti iptakopanu. Opatrnosti je třeba v případě, že je vyžadováno současné podávání iptakopanu se senzitivními substráty CYP2C8 a CYP3A4, zejména u těch s úzkým terapeutickým indexem. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání iptakopanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Použití iptakopanu u těhotných žen nebo žen, které plánují otěhotnět, je možné zvážit pouze na základě pečlivého posouzení rizika a přínosů, pokud je to nezbytné. Není známo, zda se iptakopan vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, průjem. Časté: Infekce močových cest, bronchitida, * pneumokoková infekce *, snížený počet trombocytů, závrať, bolest břicha, nauzea, artralgie. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Balení obsahuje 56 tvrdých tobolek. **Registrační číslo:** EU/1/24/1802/002. **Datum registrace:** 17. 5. 2024. **Datum poslední revize textu SPC:** 31. 3. 2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Uhrada přípravku dosud nebyla stanovena. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC Fabhalta.

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

CZ/GA-11408221/04/2025



NOVARTIS | Reimagining Medicine