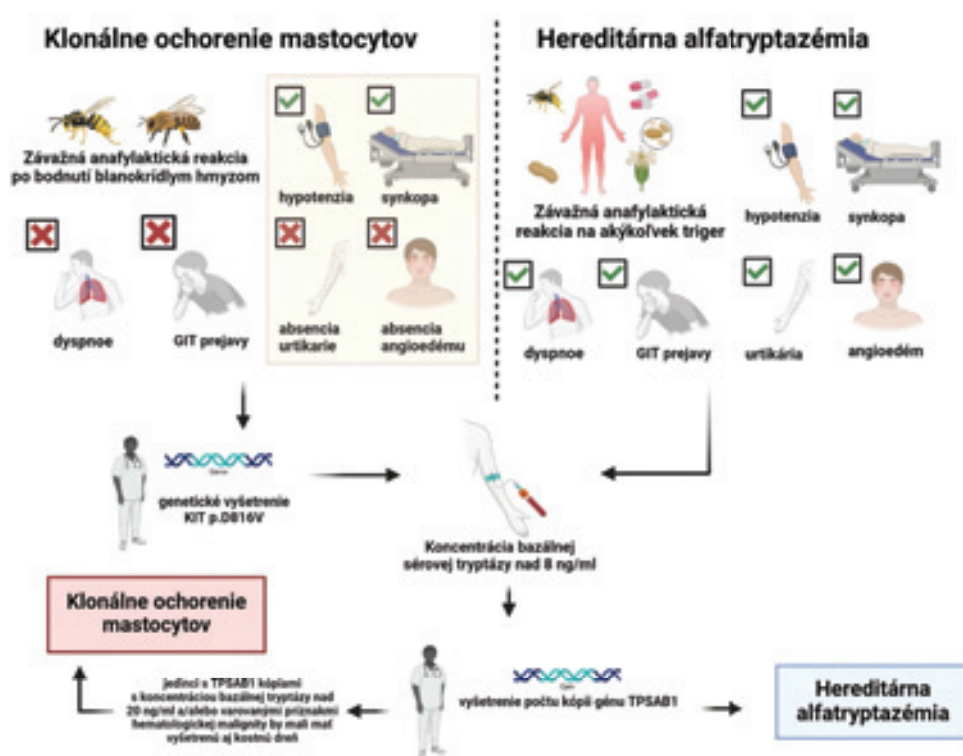


# Transfuze a hematologie

*časopis*

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



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

## Hladiny a význam vitamínu D u pacientů s maligními lymfomy

A. Janíková et al.

## Klonálne ochorenia mastocytov, alergia na jed blanokřídlého hmyzu a venómová imunoterapia

D. Kapustová et al.







Česká hematologická společnost ČLS JEP



ČSTH  
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU  
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

# LÉČBA KONČÍ, ŽIVOT POKRAČUJE

Pacienti s CLL mají po dokončení léčby režimy s venetoklaxem další období bez aktivní terapie<sup>1-3</sup>

-  Cílové datum dokončení léčby
-  Období bez aktivní léčby
-  Limitovaná léčebná expozice
-  Fixní náklady na léčbu

**1L  
CLL**
**VENCLYXTO + OBINUTUZUMAB<sup>1</sup>**  
 Fixní délka léčebného režimu 1 rok<sup>1</sup>
**STOP  
po 1 roce**
**1L  
CLL**
**VENCLYXTO + IBRUTINIB<sup>4</sup>**  
 Fixní délka léčebného režimu 15 měsíců<sup>1</sup>
**STOP  
po 15  
měsících**
**2L+  
CLL**
**VENCLYXTO + RITUXIMAB<sup>1</sup>**  
 Fixní délka léčebného režimu 2 roky<sup>1</sup>
**STOP  
po 2 letech**

## 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:** venetoklaxum. **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 chemioimunitativní 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 přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsány 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 pětítýdenní 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 podáváte 1. den 1. cyklu v dávce 1000 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 – podáváte dávku 1000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začnete postupovat podle Sýdenního 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 podáváte 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 progresu onemocnění nebo do doby, kdy jí pacient přestane tolerovat. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě CLL viz SPC. **Zvláštní populace:** U starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl  $\geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min) není úprava dávky nutná. Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl  $\geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienti je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 %. Tyto pacienti je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Venclyxto u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapít vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** CLL: vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží, riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl  $< 80$  ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studii 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 ( $\geq 20$  %) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studii v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anémie, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 2$  %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepse, febrilní neutropenie a TLS. Ve studii v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 2$  %) 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 studii CLL14 a MURANO. Ve studii 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 studii v monoterapii. K přerušení 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 přerušení léčby venetoklaxem, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studii v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, byla neutropenie (5 %). V pediatrické studii M13-833 u 140 pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními malignitami nebyla zjištěna žádná nová rizika ani problémy týkající se bezpečnosti. **Interakce:** Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin), inhibitory P-gp a BCRP, indukory 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 známám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit (podrobnosti viz SPC). Venetoklax se nemá podávat současně se silnými nebo středně silnými indukory 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 bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. **Uchovávaní:** žádné zvláštní podmínky uchovávaní. **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), EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 50 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:** 09/2024. 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.

<sup>1</sup> Po 3 úvodních cyklech léčby ibrutinibem (cyklus po 28 dnech), následuje 12 cyklů po 28 dnech společně léčby VEN + I; <sup>2</sup> Po 12 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN + O; <sup>3</sup> Po Sýdenní fázi titrace dávky a 24 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN + R. | 1L = první linie; 2L+ = druhá a vyšší linie; CLL = chronická lymfocytární leukémie.

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku Venclyxto (datum poslední revize textu 09/2024); 2. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoklax-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; 3. Kater A, Harrop R, Kipps TJ, et al. S201: FINAL 7-YEAR FOLLOW UP AND RETREATMENT SUBSTUDY ANALYSIS OF MURANO: VENETOCLAX-RITUXIMAB (VENR)-TREATED PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCTIC LEUKEMIA (R/RL CLL). HemaSphere. 2023;7(S3):e492813f-nla. doi:10.1097/01.HS9.0000967716.49281.3f; 4. Souhrn údajů o přípravku IMBRUVICA.

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

# Obsah

<b>Souhrnné/edukační práce   Review/Educational Papers</b>	
<b>Vitamin D a jeho význam u maligních lymfomů</b>	<b>5</b>
Vitamin D and its importance in lymphomas Hájek M., Janíková A.	
<b>Kardiovaskulární komplikace, které mohou způsobit protimyelomové léky</b>	<b>13</b>
Cardiovascular complications that may be caused by anti-myeloma drugs Elbl L., Adam Z., Krejčí M., Pour L.	
<b>Původní práce   Original Papers</b>	
<b>Hladiny a význam vitamínu D u pacientů s maligními lymfomy</b>	<b>19</b>
Levels and significance of vitamin D in patients with malignant lymphomas Janíková A., Hájek M., Blahovcová P., Tomáška M., Valík D., Kopálová N.	
<b>Klonálně ochorenia mastocytov, alergia na jed blanokřídeľho hmyzu a venómová imunoterapia</b>	<b>27</b>
Clonal mast cell disorders, <i>Hymenoptera</i> venom allergy and venom immunotherapy Kapustová D., Kapustová L., Petrovičová O., Jurková-Malicherová E., Bobčáková A., Šlenker B., Markocsy A., Kecskés I., Jeseňák M.	
<b>Porovnání dvou metod měření volného hemoglobinu v supernatantu erytrocytových transfuzních přípravků</b>	<b>36</b>
Comparison of two methods for measuring free haemoglobin in the supernatant of erythrocyte transfusion products Řehořová L., Matoušek P., Procházková R.	
<b>Dopisy redakci   Letters to Editor</b>	
<b>České i zahraniční novinky v léčbě a výzkumu chronické myeloidní leukemie</b>	<b>41</b>
Czech and international updates in the treatment and research of chronic myeloid leukaemia Čuřík N.	
<b>Komerčně podpořené sdělení – aktualita   Commercially Supported report – News</b>	
<b>Aktualita z kongresu ASH 2024</b>	
<b>Molekulární genetika určuje směr léčby AML</b>	<b>46</b>

Fotografie na obálce: Kapustová et al. Navrhovaný diagnostický algoritmus pre klonálne ochorenie mastocytov a hereditárnu alfatryptazémiu pri alergii na jed blanokřídeľho hmyzu.

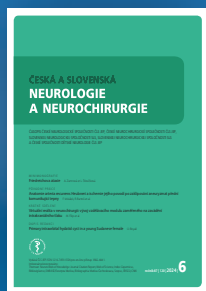


# Care Comm s.r.o.

nabízí předplatné následujících odborných titulů:



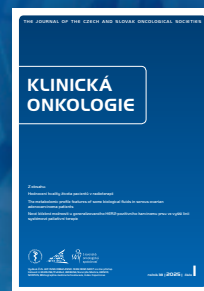
**Florence**  
450 Kč/rok (6 čísel)



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



**Gastroent  
Hepatol**  
600 Kč/rok (6 čísel)



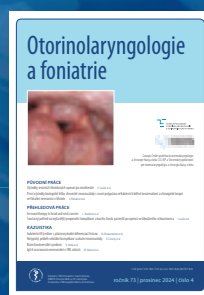
**Klin Onkol**  
540 Kč/rok (6 čísel)



**Rozhl Chir**  
1 440 Kč/rok (12 čísel)



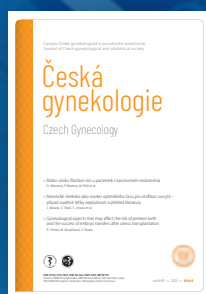
**Transfuzní  
Hematol Dnes**  
550 Kč/rok (4 čísla)



**Otorinolaryngol  
Foniatr**  
825 Kč/rok (4 čísla)



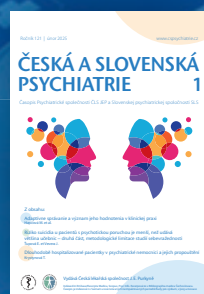
**Acta Chir Plast**  
957 Kč/rok (4 čísla)



**Ceska Gynekol**  
550 Kč/rok (6 čísel)



**Rehabil Fyz Lek**  
600 Kč/rok (4 čísla)



**Čes a slov  
Psychiat**  
(6 čísel)



**Ces Urol**  
(4 čísla)

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



**Care Comm**  
we care...

# Vitamin D a jeho význam u maligních lymfomů

## Vitamin D and its importance in lymphomas

Hájek M., Janíková A.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU Brno

**SOUHRN:** Vitamin D je skupina steroidních hormonů. Většina v těle vzniká za pomoci UV záření ze slunce, ale je obsažen v různých potravinách, jako jsou oleje z mořských ryb apod. V těle je postupně hydroxylován na účinný metabolit v játrech a ledvinách. V krvi je transportován bílkovinou VDBP (vitamin D binding protein). Váže se v jádře buňky na receptor VDR (vitamin D receptor). Na koncentraci vitamínu D má vliv mnoho faktorů jako zeměpisná poloha, sezóna (délka slunečního svitu), pigmentace kůže i množství tukové a svalové tkáně. Jeho nejznámější funkcí je regulace kalcio-fosfátového metabolismu, avšak podílí se rovněž na regulaci buněčného cyklu, indukci apoptózy a také hraje roli v regulaci imunitního systému. Obecně lze říci, že jeho působení vede spíše k imunotoleranci. Nedostatek vitamínu D se v populaci projevuje stále častěji, dnes jím trpí až téměř 50 % evropské populace. Deficience se spojuje s vyšší agresivitou nádorů vč. Nehodgkinových lymfomů a je prokázáno, že pacienti s vyššími hladinami vitamínu D vykazují lepší celkové přežití i dobu do progresu. Nabízí se tedy otázka, zda by suplementace vitamínem D mohla příznivě ovlivnit prognózu pacienta s lymfomem. Výsledky publikovaných studií jsou v tomto ohledu dosud rozporuplné. Navzdory ne zcela jednoznačným výsledkům se uvádí, že suplementace by měla být zvažována u pacientů s insuficientními hladinami vitamínu D.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** lymfomy – vitamin D – prognóza – suplementace – VDR

**SUMMARY:** Vitamin D is a group of steroid hormones, produced with the help of UV radiation of the sun in the skin. It is also contained in various foods such as marine fish oils etc. In the body, it is subsequently transformed into its active form in the liver and kidneys. In the blood, it is transported by the VDBP (vitamin D binding protein). In the cell nucleus, it is bound to the VDR receptor (vitamin D receptor). The concentration of vitamin D in plasma is influenced by many factors: geographical latitude, season (length of sunshine), skin pigmentation, amount of fat, and muscle tissue. The best-known function of vitamin D is the regulation of calcium-phosphate metabolism, but it is involved in many processes such as the regulation of the cell cycle and the induction of apoptosis. It plays a role in the regulation of the immune system as well. Its immunomodulatory action is required for adequate anti-infectious and anti-tumoral immune response. It prevents an exaggerated inflammatory reaction and leads to immunotolerance. Deficiency has become more common in our population, affecting up to 50% of Europeans. Deficiency is also associated with a higher aggressiveness of tumours, including non-Hodgkin lymphomas. It has been shown that higher levels of vitamin D are associated with better overall survival and time to progression. The question is, whether vitamin D supplementation could impact and improve prognosis. Despite the ambiguous results of published studies, vitamin D supplementation should be considered in patients with diagnosed deficiency.

**KEY WORDS:** lymphomas – vitamin D – prognosis – supplementation – VDR

### ÚVOD

Vitamin D je souhrnný název pro skupinu steroidních v tučích rozpustných molekul, z nichž vlastní účinný metabolit představuje kalcitriol. Nejvýznamnějším zdrojem vitamínu D je pro většinu lidské populace (kolem 90 %) sluneční záření, jehož účinkem vzniká v kůži tzv. pre-D3, který je dále postupně hydroxylován v játrech a ledvinách [1]. Vitamin D je rovněž obsažen v potravě, jeho zdrojem jsou především tučné ryby,

fortifikované potraviny a potravinové doplňky.

V populaci zejména Evropy je pozorován globálně poměrně velký deficit vitamínu D bez ohledu na pohlaví, věk, etnikum a zeměpisnou šířku. Mnozí dokonce hovoří o „pandemii nedostatku vitamínu D“, přičemž dle jedné velké studie (n = 55 844 osob) asi 40 % vyšetřených měla hladiny pod dolní hranici normy (< 50 nmol) a asi 13 % populace vykazovala těžký deficit (< 30 nmol/l)

průměrně v průběhu roku, s o něco lepšími výsledky v letních měsících (17,7 vs. 8,3 %) [2].

Biologické účinky vitamínu D jsou velmi široké a zahrnují kromě velmi dobře známého řízení metabolismu kalcia a kostí rovněž regulaci buněčného cyklu, indukci apoptózy a buněčných diferenačních signálů v buňkách imunitního systému. Efekt vitamínu D je zprostředkován vazbou na tzv. nukleární receptor pro vitamin-D (*vitamin D-*

-binding receptor – VDR), který je přítomen ve většině tělních buněk. Existují také důkazy o imunomodulačním efektu D3 na aktivované lymfocyty a dendritické buňky, který způsobuje změnu Th1-lymfocytární inflamatorní odpovědi a snížení antigenní prezentace na dendritických buňkách [3].

Poprvé byl publikován vztah mezi expozicí slunečnímu záření, hladinami vitamínu D a snížením mortality karcinomu tlustého střeva v roce 2004 [4]. Předpokládá se, že expozice slunečnímu záření (primární zdroj vitamínu D) zajišťuje také ochranu proti vzniku lymfomů, limitovaná data z literatury jsou ale rozporuplná [5]. Existují však důkazy biologického účinku 1,25-dihydroxyvitamínu D (kalcitriol) na proliferaci a diferenciaci na lymfomových buněčných liniích [6,7]. V řadě různých studií byla pozorována asociace nízké koncentrace vitamínu D v krvi a horšího přežití pacientů jak s agresivními (difúzní velkobuněčný B-lymfom, DLBCL), tak i indolentními lymfoproliferacemi (chronická lymfocytární leukemie – CLL, folikulární lymfom – FL) [8–11]. Vzhledem k asociaci hladin vitamínu D s prognózou pacientů s lymfomy se nabízí možnost substituční léčby jako podpůrného terapeutického prostředku.

V přehledovém článku bychom tedy chtěli shrnout poznatky o této zajímavé molekule, zdrojích, možnostech, ale i o úskalí monitorování jeho koncentrací, dále poznatky o biologickém významu na úrovni imunitního systému a v etiopatogenezi lymfoidních malignit. V neposlední řadě bychom se také zaměřili na problematiku substituce vitamínu D u pacientů s lymfomy.

## CHEMICKÁ STRUKTURA A METABOLIZMUS VITAMINU D

Zcela na úvod je třeba vědět, že existují dvě hlavní formy vitamínu D: ergokalciferol (vitamin D2), který vzniká účinkem UV záření z ergosterolu a který je obsažen v některých rostlinách, ale také v houbách. Dále je to cholekalciferol (vi-

tamin D3), který je syntetizován rovněž účinkem UVB záření v kůži některých živočichů (vč. člověka) ze 7-dehydrocholesterolu. Obě formy se označují jako kalciferol, výraz „vitamin D“ bývá porůznu používán jak pro vitamin D2 nebo D3 nebo obojí.

Lidé disponují zpravidla kombinací obou vitamínů D2 i D3 v různém poměru, který závisí na životním stylu, tedy zejména na expozici slunečnímu záření (vitamin D3) a obvyklých dietních návycích v souvislosti s příjmem potravin bohatých na D3 (vaječný žloutek, tučné ryby), fortifikovaných potravin (margaríny apod, zejména D2) a potravinových doplňků (D2 i D3) [12]. Oba vitaminy fungují jako prohormony, které jsou v organismu dále aktivovány stejným způsobem (molekuly se liší pouze v postranních řetězcích) [13].

Konverze vitamínů D2 a D3 (bez ohledu na zdroj, dále budeme používat termín „vitamin D“) vyžaduje dvoustupňovou enzymatickou hydroxylaci. Vitamin D (kalciferol, bývá označován jako pre-D3), který je uvolněn z kůže do cirkulace, je nejprve v játrech hydroxylován 25-hydroxylázou na kalcidiol (25(OH)D), což je hlavní cirkulující forma vitamínu, často měřená v plazmě, avšak bez biologického efektu. V ledvinách následně dochází k další hydroxylaci enzymem 1- $\alpha$ -hydroxylázou na vlastní účinný kalcitriol (1,25(OH)D). Míra konverze je pod komplikovanou homeostatickou kontrolou, do níž vstupuje parathormon. Samotná hladina kalcitriolu rovněž zpětně negativně ovlivňuje aktivitu 1- $\alpha$ -hydroxylázy (obr. 1) [14]. V kůži probíhá současně fotokonverze pre-D3 na tachysterol s lumisterolem (mají antagonistický efekt). Jedná se o jednu z forem regulace syntézy produktů vitamínu D, která brání „intoxikaci“ vitamínem D při slunění [15].

V krvi je vitamin D2 i D3 transportován převážně pomocí speciální bílkoviny *vitamin D binding protein* (VDBP) [16], jehož syntéza probíhá rovněž v játrech. Vitamin D se v jádře váže na strukturu *vitamin D receptor* (VDR) a heterodimerizuje s retinoid-X-receptorem

(RXR). Vytvořený komplex D-VDR/RXR se poté váže na promotorovou oblast cílových genů (*vitamin D responsive element* – VDRE) a působí jako významný transkripční faktor mnoha genů. Takto ovlivňuje např. geny pro osteokalcin a osteopontin [17].

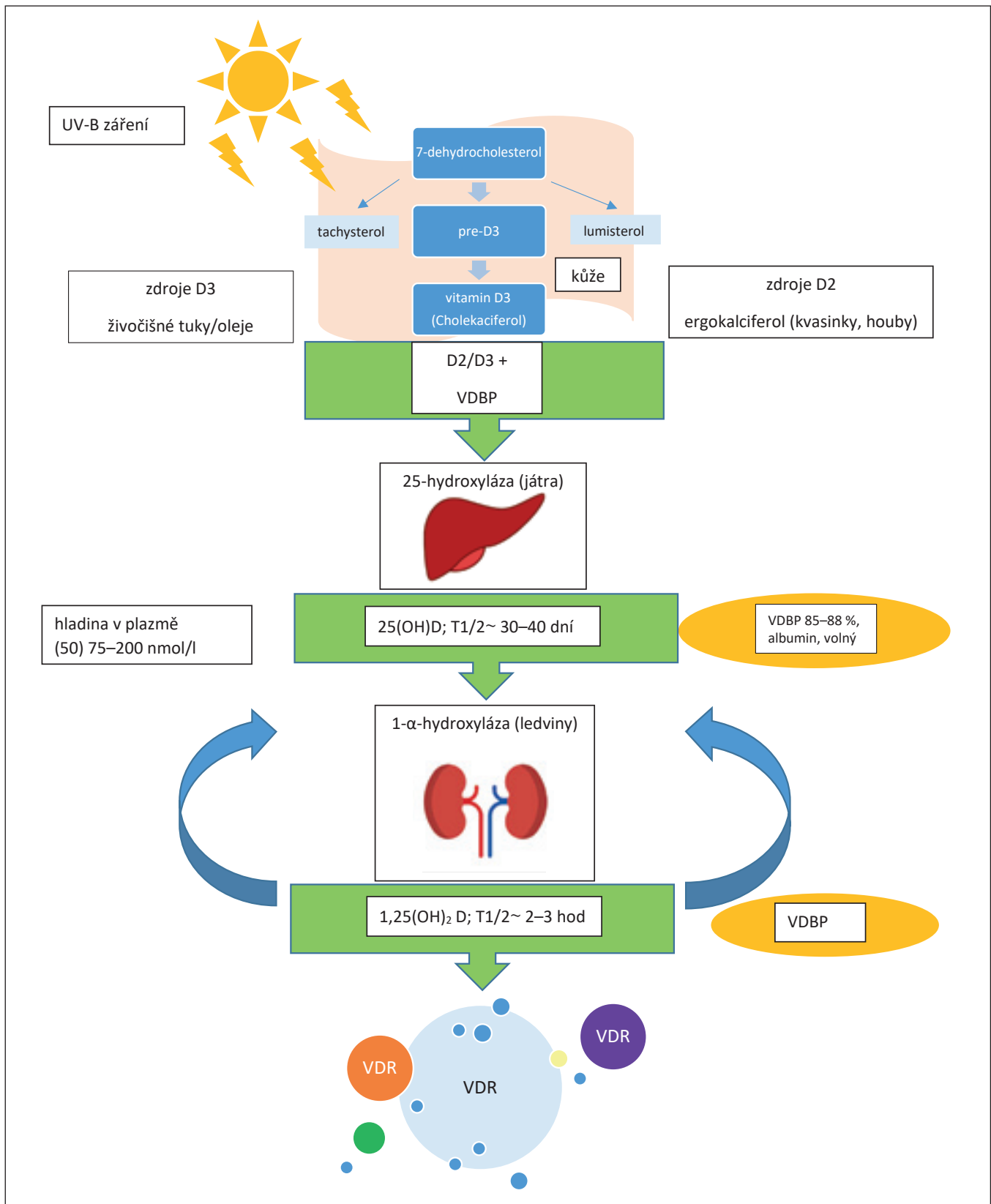
## HLADINY (KONCENTRACE) VITAMINU D

Pokud se chceme věnovat hladinám či množství vitamínu D v lidském těle, je třeba si uvědomit, co vlastně měříme, jaké k tomu máme metody (i s jejich limitacemi) a co hladinu vitamínu D v těle zásadně ovlivňuje.

Množství vitamínu D v těle se odvíjí od koncentrace vitamínu 25(OH)D v plazmě. Měření trihydroxyformy 1,25(OH)D je obtížné, neboť je homeostaticky regulována a její polčas v plazmě se pohybuje kolem 4–8 h. Velkým problémem je standardizace testovacích metod. K dispozici jsou principiálně dvě metodiky: 1) kompetitivní imunoassay a 2) postupy založené na plynové chromatografii. Zlatý standard představuje varianta přímé detekce likvidní chromatografií s tandemovou spektrometrií [18,19].

Rovněž nejsou zcela shodné názory na optimální koncentrace vitamínu D v krvi. Endokrinologická společnost (Endocrine Society; USA) považuje za deficit/nedostatek 25(OH)D koncentrace menší než 20 ng/ml (50 nmol/l) a insuficienci 21–29 ng/ml (51–72 nmol/l), Medicínský institut (Institute of Medicine; IOM USA) považuje za deficit 12 ng/ml (30 nmol/l) a za insuficienci 12–20 ng/ml (30–50 nmol/l), hodnoty nad 50 nmol nejsou dle autorů spojeny s dalšími benefity. Intoxikace vitamínem D je pozorována u koncentrací vyšších než 150 ng/ml (374 nmol/l) [20,21]. Analogická česká data jsme na relevantních stránkách českých odborných společností v době psaní manuskriptu nenalezli.

Ať jsou hladiny Vitamínu D měřeny jakkoli a ačkoli jsou použity různé limity, lze říci, že v současné populaci zejména Evropy a Spojených států je pozorován



**Obr. 1. Zjednodušený přehled syntézy vitamínu D (upraveno dle [16]).**

Metabolismus vitamínu D je složitě regulován, vč. negativních zpětných vazeb prakticky na každém stupni syntézy. Při slunění brání hypervitáminóze D současná produkce antagonistických látek tachysterolu, lumisterolu. Rovněž vlastní kalcitriol inhibuje 1- $\alpha$ -hydroxylázu. Dalším regulačním enzymem je 24-hydroxyláza, účinkem které vzniká z kalcitriolu neúčinný 24,25(OH)D.

VDBP – vitamin D binding protein; VDR – vitamin D receptor



globálně poměrně velký deficit vitamínu D bez ohledu na pohlaví, věk, etnikum a zeměpisnou šířku. Mnozí dokonce hovoří o „pandemii nedostatku vitamínu D“ [2], přičemž dle jedné velké studie s více než 55 000 osob asi 40 % vyšetřených mělo hladiny pod dolní hranici normy (< 50 nmol) a asi 13 % populace vykazovala těžký deficit (< 30 nmol/l), průměrně v průběhu roku s o něco lepšími výsledky v letních měsících (17,7 vs. 8,3 %). Tento trend patrně souvisí se stále klesající přirozenou expozicí slunečnímu záření spolu s masovým používáním ochranných prostředků proti UV záření, poklesem outdoorových volnočasových aktivit a nárůstem nadvýživy a obezity. S intenzitou a délkou slunečního svitu souvisí sezóna (zima/léto), v zemích mírného pásu je typické významné kolísání hladin vitamínu D [8].

Sluneční záření a délka osvitů je spjata se zeměpisnou šířkou [22]. V jedné srovnávací studii byla zeměpisná šířka identifikována (Bradenton, Florida vs. Erie, Pennsylvania) jako stěžejní rizikový faktor pro rozdílnou koncentraci vitamínu D u 359 studentů medicíny, přičemž obezita a černá rasa byly také významným faktorem asociovaným s deficitem vitamínu D [22]. Na druhou stranu existuje tzv. severo-j jižní gradient pro deficienci vitamínu D, který u lidí žijících severněji a s nižší expozicí slunečnímu záření (Norsko) ukazuje vyšší hladiny vitamínu D než u lidí žijících jižněji (Itálie) [5]. Lidé ze severněji situovaných lokalit totiž přijímají až dvojnásobek vitamínu D v potravě než lidé v jižnějších zemích [5]. Tento rozdíl v konzumaci je dán jednak přirozeným složením stravy (tučné ryby), v neposlední řadě také masovou fortifikací mléčných výrobků v posledních desetiletích [13].

Jelikož vitamin D je lipofilní látka, velmi dobře se ukládá/rozpuští do tuku v těle. Tělní tuková tkáň tedy funguje jako jednosměrný rezervoár, do něž se vitamin D snadno dostane, ale zpět do oběhu se již neuvolní [23,24]. Deficit vitamínu D je proto častěji a více pozorován u obézních jedinců. Na druhou

stranu na hladiny vitamínu D má také zásadní vliv množství kosterní svaloviny. Jedná se o cyklus, kdy buňky kosterní svaloviny aktivně resorbují vitamin D navázaný na VDBP [25]. VDBP je zde vázán s aktinem a po zániku této vazby její buňka opět vyplaví zpět do krevního oběhu, což se děje, když je nízká intenzita UV záření [26]. Tyto úvahy jsou v korelaci s pozorováním, že svalnatější lidé v zimě mají vyšší hladiny vitamínu D, poněvadž kosterní svaly váží vitamin D, ale jsou schopny jej opět vyplavit zpět do oběhu (na rozdíl od tukové tkáně). Ženy mají obvykle méně svalů a také vyšší zastoupení tukové tkáně, jsou tudíž náchylnější k deficitu vitamínu D. Kosterní svaly tedy fungují jako určitá „konzerva“ vitamínu D v těle. Populace s černou pletí trpí častěji hypovitaminózou D. Tento jev souvisí s vysokým množstvím pigmentu v kůži, který brání syntéze pre-D3 [27].

## VLASTNOSTI A ÚČINKY VITAMINU D

Jedna z nejvíce známých funkcí vitamínu D je homeostáza hladiny kalcia a fosfátů. Již v 19. století byla pozorována asociace mezi nedostatkem slunečního záření u dětí žijících ve znečištěných industriálních částech Londýna a Glasgow a masivním výskytem kostních deformit v důsledku křivice, zatímco u mnohdy malnutričních dětí z venkovských oblastí Indie a Číny se křivice prakticky nevyskytovala [1]. Zásadním rozdílem byla expozice slunečnímu záření. Obecně lze říci, že vitamin D vede ke zvýšení hladin obou iontů resorpcí v ledvinách a ve střevě [28]. Vzhledem k zaměření článku se však dále nebudeme věnovat metabolickým účinkům vitamínu D a přesuneme se k jeho úloze v imunitním systému a funkci fyziologických i nádorových lymfocytů.

### Vitamin D a imunitní systém

Vitamin D hraje roli v regulaci jak vrozené, tak i získané imunity. Expresí VDR receptoru byla pozorována prakticky u všech buněk imunitního systému. Je

známo, že insuficientní hladiny vitamínu D (< 30 ng/ml) jsou sdruženy se zvýšeným rizikem tuberkulózy. Septičtí pacienti, pacienti s respiračními infekcemi a současně nízkou hladinou vitamínu D, mají horší průběh a prognózu [3]. Vitamin D je silný stimulator asociovaný s eliminací patogenů, jeho interakce s TLR2/1 (*toll-like receptor*) stimuluje expresi antibakteriálního proteinu cathelicidinu [18]. Aktivované T-lymfocyty v řádu hodin zvyšují expresi VDR, zatímco monocyty s postupující diferenciací (do makrofágů nebo dendritických buněk) VDR receptor ztrácejí. Velmi zjednodušeně řečeno má vitamin D imunomodulační efekt s navozením imunitní odpovědi, avšak i jisté imunotolerance, která brání poškození tkání excesivní zánětlivou reakcí [29]. Tento účinek je v souladu s pozorovaným protektivním vlivem vitamínu D na incidenci revmatoidní artritidy [30].

Makrofágy exprimují ve srovnání s monocytami VDR méně intenzivně. Vazba vitamínu D má za následek antiinflatorní odpověď se vzestupem IL-10 a snížením zánětlivých proteinů (IL-1b, IL-6, TNF $\alpha$ , RANKL a COX2) [3].

Dendritické buňky (DC) jsou dvojího druhu – myeloidní (produkující IL-12) a plazmocytoidní (uvolňují interferon, INF) s různým dopadem na T-buňky. Vitamin D brání maturaci především dendritických buněk z monocytů (myeloidní DC), což snižuje jejich antigen-přezentující schopnost T-lymfocytům a vede k imunotoleranci (indukce anergních CD4+ buněk). Dochází ke snížení exprese MHC II, CD86, CD80, CD54 (adhezní molekula), cytokinů IL-6 a IL-12 a současně zvýšení sekrece IL-10 [18,31].

Vazba vitamínu D na VDR neutrofilů vede k minimalizaci škod způsobených patogeny. Na jednu stranu se zvyšuje destruktivní síla neutrofilů (zvýšením exprese cathelicidinu, defenzinů) při současně sníženém tzv. bystander efektu na okolní buňky/tkáně. Vitamin D má imunomodulační účinek na NK buňky snížením exprese granzymů A a B, IFN gama a CD107 [18,31].



T-lymfocyty jsou ovlivněny vitamínem D dvojnásobně, nepřímo přes snížení aktivace makrofágů a dendritických buněk a přímým efektem. Jak bylo řečeno, exprese VDR u T-lymfocytů je závislá na jejich aktivaci (neaktivní T-lymfocyty VDR prakticky neexprimují). Působením vitamínu D dochází ke snížení proliferace autoagresivních T-lymfocytů prostřednictvím zvýšení časné i pozdní apoptózy a k vzestupu regulačních lymfocytů (Treg buněk). Cytokiny uvolněné z dendritických buněk mění rovnováhu z převažujících Th1+ a Th17+ buněk směrem Th2+ fenotypu [31].

B-lymfocyty silně exprimují VDR i 1-alfa-hydroxylázu, což implikuje pravděpodobně velký význam vitamínu D v regulaci B-buněk. Vitamin D indukuje apoptózu aktivovaných B-lymfocytů a současně brání vyzrávání do plazmatických buněk a tzv. post-switch paměťových buněk, avšak bez vlivu na B-lymfocytární diferenciaci. Předpokládá se navození B-lymfocytární homeostázy u autoimunitních reakcí zvýšením produkce IL-10 a tlumením aktivity T-lymfocytů [18].

### Nedostatek vitamínu D a jeho dopad na imunitní systém

S účinkem vitamínu D souvisí také imunitní kontrola nádorů (tedy protinádorová imunita), která se děje prostřednictvím několika různých mechanismů [32]. Na buněčné úrovni kalcitriol ovlivňuje transkripci a tím regulaci řady metabolických drah vč. proliferace a zvýšení citlivosti buněk vůči apoptóze. Kalcitriol je schopen rovněž inhibovat angiogenezi patrně přes aktivaci VDR, stimuluje vrozené imunitní reakce proti infekci i nádorovým buňkám aktivací zejména makrofágů, NK buněk a neutrofilů. V souladu s jeho protizánětlivým účinkem (chronický zánět často indukuje růst nádoru) často působí jako represor adaptivní imunitní odpovědi deaktivace antigen-prezentujících buněk a Th1 odpovědi. Naopak podporuje Th2 a Treg reakci. Doplnění vitamínu D může posilovat účinky některých léčebných postupů

u pacientů s nádorovým onemocněním [32,33]. Studie také naznačují, že dostatečné množství vitamínu D může snižovat riziko některých typů nádorových onemocnění [32].

Vitamin D je schopen také ovlivňovat proliferaci jak lymfocytů, tak buněčných linií lymfomů [8]. Mechanizmy na molekulární úrovni zkoumala experimentální práce s pěti leukemickými a čtyřmi lymfomovými buněčnými liniemi (MV-4-1, Thp-1, HL-60, K562, KG-1 a Raji, Daudi, Jurkat, U2932). Autoři sledovali vybrané miRNA a jimi regulované proteiny (CYP24A1, Bak1, Bim, p21, p27, p53 a NF-kB) a zjistili, že miRNA-27b a 125b by mohly být zodpovědné za protinádorový efekt aktivní formy vitamínu D3 [34].

### Hladiny vitamínu D a riziko vzniku lymfomu

Někteří autoři se zabývali rizikem vzniku lymfomů v souvislosti s nízkými hladinami vitamínu D. Interpretace je však obtížná, problémem je především definovat relevantní časovou periodu kritikou pro vznik lymfomu [10]. Autoři metaanalýzy 30 studií zaměřených na vztah vitamínu D a lymfomů pozorovali, že expozice slunečnímu záření by mohla být protektivním faktorem vzniku NHL (Nehodgkinovy lymfomy). Jako jeden z možných mechanismů uvádějí expresi VDR v aktivovaných T- a B-lymfocytech, tedy autokrinní a parakrinní roli vitamínu D v regulaci buněčné proliferace a také v indukcii apoptózy a diferenciaci [35]. Naopak jiná velká evropská studie srovnávající 1127 pacientů s lymfomy vs. 1127 kontrol s průměrným sledováním 7,1 roku žádnou korelaci mezi hladinami vitamínu D a pozdějším vznikem lymfomu nenalezla. Výjimku tvořili pacienti s CLL, u kterých byla nižší incidence spojena s vyššími koncentracemi 25(OH)D [5].

### Hladiny vitamínu D a prognóza pacientů s lymfomy

Vitamin D jako prognostický faktor u lymfomů je široce zpracované téma.

I přes velký objem dat je však těžké říct, zda a jakými mechanismy přesně vitamin D ovlivňuje prognózu. Je však jasné, že nízké hladiny vitamínu D nějakým způsobem souvisí s horší prognózou v intencích OS (celkové přežití) i s dobou do události (EFS) u pacientů jak s agresivními, tak i indolentními lymfomy [8,10,36]. Studie zahrnující pacienty s agresivními i indolentními lymfomy (n = 983; medián věku 62 let; 55 % mužů) pozorovala významný vliv vitamínu D na prognózu u DLBCL a T-lymfomů, u ostatních podtypů rozdíl v EFS nebyl. V této analýze rovněž korelovala hladina vitamínu D s agresivitou lymfomu, u pacientů s DLBCL trpělo deficiencí vitamínem D cca 52 %, u T-lymfomů 57 %, zatímco u FL jen 38,6 %. Autoři rovněž prokázali, že pokročilejší stadium onemocnění koreluje s nižšími hladinami vitamínu D [8].

Recentní data ukazují, že mechanismus vlivu vitamínu D na prognózu u lymfomů je značně komplexní. Deficit vitamínu D bývá častěji sdružen také s imunodeficitem, jehož podkladem je zvýšená hladina imunitních supresorových buněk ve srovnání se „zdravými“ kontrolami s normálními hladinami vitamínu D. V klinické studii s R/R DLBCL léčenými kombinací lenalidomid a R-GDP (rituximab, gemcitabin, platina, dexametazon) byl deficit vitamínu D asociován s vyššími hladinami / expresí MDSCs (*myeloid-derived suppressor cells*), Treg buněk a obou podskupin vyčerpaných T-lymfocytů (PD-1+OX40- a CTLA-4+OX40-). Suplementace vitamínem D zvyšuje expresi některých markerů, jako jsou CD25, CTLA-4, PD-1 nebo FOXP-3 [37]. Jiná studie pozorovala inverzní korelaci mezi koncentrací vitamínu D v krvi a hladinami proinflammatorních cytokinů, které stimulují růst lymfomů [38].

### Vitamin D a biologická léčba lymfomů (rituximab, CAR-T, transplantace kostní dřeně)

S přibývajícím množstvím nových cílených léčiv, která zasahují do regu-

lace imunitního systému, se jistě nabízí otázka možné interference s metabolismem a účinky vitaminu D.

Nejdéle používanou biologickou léčbou u lymfomů je nepochybně rituximab, monoklonální chimerický imunoglobulin IgG1 namířený proti antigenu CD20 B-lymfocytů. Pacienti s DLBCL, kteří byli dostatečně suplementováni vitaminem D, profitovali z léčby s rituximabem více než pacienti s deficitem. Speciálně to platilo pro ženy. Jeden z nejsilnějších účinků rituximabu je založen na tzv. cytotoxicitě zprostředkované protilátkami (*antibody-dependent cytotoxicity* – ADCC), kterou zajišťují NK buňky. Na buněčné úrovni dochází vlivem vitaminu D u NK buněk ke zvýšení exprese řady podtypů IFN- $\alpha$ , což vede ke zvýšení jejich ADCC [39]. Toto tvrzení podporují i data *in vitro* inkubace stimulovaných  $\gamma\delta$  T a NK buněk s kalcitriolem, přičemž u  $\gamma\delta$  T buněk došlo k inhibici, ale u NK buněk ke zvýšení ADCC [40]. Tímto mechanismem autoři vysvětlují imunomodulační efekt kalcitriolu vč. protinádorového efektu.

Velmi slibná je léčba tzv. CAR-T (*chimeric antigen T-cell receptor*), což jsou geneticky modifikované autologní T-lymfocyty cílené na antigeny nádorových buněk. V současné době je patrně nejvíce zkušeností s CAR-T proti CD19 u B-lymfomů, případně B-akutní lymfoblastické leukemie. Studie 111 pacientů s B-lymfomem, podstupujících léčbu CAR-T, ukázala, že „pre-CART“ insuficience vitaminu D ( $\leq 30$  ng/ml) byla sdružena s horší odpovědí den +100 (55 vs. 76 %;  $p = 0,029$ ) a horším 2letým přežitím 41 vs. 71 % ( $p = 0,061$ ). Insuficience vitaminu D byla rovněž spojena se signifikantně nižší viabilitou CAR-T produktu ( $p = 0,015$ ) [41].

Metaanalýza 30 studií u pacientů s hematologickými malignitami potvrdila, že nízké hladiny vitaminu D jsou také před transplantací kostní dřeně sdruženy s horším celkovým přežitím i přežitím bez progresu u myeloidních i lymfoidních malignit, a to jak po autologní, tak i alogenní transplantaci kostní dřeně [42].

## VÝZNAM SUPLEMENTACE VITAMINU D V PREVENCI A LÉČBĚ LYMFOMŮ

Pokud je nedostatek vitaminu D spojen s horší prognózou, nabízí se otázka, zda jsme schopni jeho substitucí tuto prognózu ovlivnit. Za ideální denní příjem vitaminu D se u běžné populace do věku 70 let považuje 600 IU, u lidí starších 70 let je to až 800 IU/den. Jedna z možných cest suplementace (asi aktuálně nejběžnější forma) je podání vitaminu D3 (cholecalciferol) ve formě kapek (např. Vigantol<sup>®</sup>). V 1 ml preparátu Vigantol je asi 40 kapek, což je 20 000 IU, v 1 kapce je tedy cca 500 IU [37]. Molekuly D2 a D3 jsou velmi podobné (liší se pouze v postranních řetězcích, jak bylo uvedeno výše) a mají v těle prakticky stejný metabolismus. Dle metaanalýzy randomizovaných studií se však jeví suplementace cholecalciferolem (D3) jako efektivnější [38]. Rozdíly mezi oběma kalciferoly mohou být dány odlišnou afinitou k VDR, alternativní hydroxylací, ale i rozdílnou inaktivací kalcitriolu apod.

U agresivních NHL se ukazuje, že suplementace může výrazně zlepšit prognózu pacientů [43,44]. V prospektivní studii pacientů s DLBCL ( $n = 155$ ; medián věku 65 let; 57 % žen) byl medián hladiny vitaminu D 14,4 ng/ml, suplementace vitaminem D byla podána u 116 pacientů s deficitem. Pacienti s těžkým deficitem dostávali první týden vysycovací dávku 25 000 UI denně a pokračovali udržovací dávkou 3575 UI/den. Předběžná data potvrzují, že pacienti s těžkým deficitem 25(OH)D ( $< 10$  ng/ml) nedosáhli dolní hranici normy ani po týdnu vysokého dávkování. Nicméně ani při takto vysokých dávkách nebyly pozorovány žádné projevy intoxikace. Ukázalo se, že určujícím faktorem pro normalizaci hladin vitaminu D je body mass index (BMI). Strategie suplementace podle BMI vedla k úpravě hladin vitaminu D u většiny pacientů. S mediánem 6 týdnů od zahájení suplementace byl pozorován významný vzestup průměrné hladiny 25(OH)D z 14,4 na  $33 \pm 1,4$  ng/ml u 81 pacientů

( $p < 0,0001$ ). Autoři analyzovali přínos suplementace vitaminem D dle EFS. Pacienti suplementovaní (s vyššími hladinami vitaminu D) měli významně lepší přežití bez události než pacienti s trvale nízkými hladinami [43].

U indolentních lymfoproliferací jsou publikovány rozporuplné výsledky. Dle prospektivní randomizované studie zahrnující pacienty s folikulárním, malobuněčným lymfomem a lymfomem marginální zóny ( $n = 206$ ) s mediánem věku 62 let (30–80 let), 57 % žen a 76 % subjektů s nadváhou/obézou se nezdá, že by suplementace vitaminem D měla zásadní význam. Medián vstupní hladiny vitaminu D byl 33 ng/ml (81,5 nmol/l), v týdnu 13 pak 41,6 ng/ml (104 nmol/l) pro substituční rameno vs. 31,3 ng/ml (78,25 nmol/l) pro rameno s placebem. Léčba zahrnovala monoterapii rituximabem/biosimilar 4 dávky à 375 mg/m<sup>2</sup> týdně. Pacienti byli randomizováni (poměr 2 : 1) do suplementačního ramene (vitamin D 2 000 UI/den) a ramene s placebem (zde byl povolen příjem vitaminu do 1 000 UI/den). Jako hlavní endpoint studie byl definován EFS (*event-free survival*), kde událostí byla stabilní choroba nebo progresse. S mediánem sledování 19,5 měsíce byl medián EFS 34,5 měsíce bez rozdílu mezi skupinami dle substituce [45]. Je nutné podotknout, že ve studii měli pacienti nezvykle dobré hladiny vitaminu D již vstupně a že u tohoto typu lymfomů (navíc s ne příliš pokročilou chorobou) je doba sledování poněkud krátká (cca 1,5 roku).

V jiné robustní retrospektivní analýze u pacientů s dosud neléčenou asymptomatickou CLL ( $n = 3 474$ ) byl zkoumán dopad suplementace vitaminem D na TTFT (*time to first treatment*) a TFS (*treatment-free survival*). Do analýzy bylo zařazeno celkem 3474 pacientů, přičemž 931 (26,8 %) pacientů dostávalo suplementaci vitaminem D po dobu alespoň 6 měsíců (medián dávky 400 UI; rozmezí 200–600 UI/den). Medián vstupních hodnot vitaminu D byl 25,2 ng/ml (bez substituce) a 24,9 ng/ml (suplementace

vitaminem D). Medián sledování celé kohorty (od vstupu do studie do zahájení léčby nebo smrti) byl 58,2 měsíců. Bylo zjištěno, že skupina se suplementací měla významně delší TFS pro všechny věkové skupiny ( $p < 0,04$ ; medián 169 vs. 84 měsíců) a TTFT pro pacienty mladší 65 let [11].

Význam suplementace vitaminem D byl pozorován v prospektivní studii u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně ( $n = 150$ ). Pacienti byli rozděleni do 3 kohort: kontrolní (bez substituce), nízkodávková (1 000 UI vitaminu D/den) a vysokodávková (5 000 UI vitaminu D/den). Ve skupinách se substitucí byla pozorována významně nižší incidence chronické GVHD (67,5 vs. 42,4 vs. 37,5 %;  $p < 0,05$ ) [46].

Navzdory ne zcela jednoznačným výsledkům se uvádí, že suplementace by měla být zvážena u pacientů s insuficientními hladinami vitaminu D [10]. Kvalitní suplementace je však prováděna řadou nesnáží. Je např. známo, že obézní pacienti mají potřebu vyšších dávek substituce [43]. Kromě nadváhy nebo obezity mohou pacienti na stejné dávky odpovídat různým způsobem (tzv. *high, mid, a low vitamin D responderi*) v důsledku mutací v genech pro metabolismus vitaminu D, případně VDR [47].

## ZÁVĚR

Deficit vitaminu D je poměrně častý jev. Jeho výskyt patrně ne zcela jasným mechanismem usnadňuje vznik hematologických malignit vč. lymfomů. Rovněž je opakovaně a poměrně robustně prokázána asociace mezi nízkými hladinami vitaminu D a horší prognózou. Navzdory tomu, že výsledky se suplementací vitaminem D nejsou zcela konzistentní, což může být dáno řadou faktorů (krátká doba sledování, nedostatečně rychlá a kvalitní substituce apod.), přinejmenším některé studie přinášejí doklady o smysluplnosti suplementace vitaminu D u hematologických malignit a příznivém dopadu na další průběh a prognózu.

## Literatura

- Holick MF. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1345–1356.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033–1044.
- Medrano M, Carillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical application. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2663; doi: 10.3390/ijms19092663.
- Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. *Nutr Cancer.* 2004;48(2):115–123. doi: 10.1207/s15327914nc4802\_1.
- Łuczyńska A, Kaaks R, Rohrmann S, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(3):827–838.
- Consolini R, Pala S, Legitimo A, et al. Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B-cell progenitors. *Clin Exp Immunol.* 2001;126:214–219.
- Hickish T, Cunningham D, Colston K, et al. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer.* 1993;68:668–672.
- Drake MT, Maurer MJ, Link BK, et al. Vitamin D deficiency is associated with inferior event-free and overall survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4191–4198.
- Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol.* 2014;32:3242–3248.
- Kelly JL, Salles G, Goldman B, et al. Low serum vitamin D levels are associated with inferior survival in follicular lymphoma: a prospective evaluation in SWOG and LYSA studies. *J Clin Oncol.* 2015;33:1482–1490.
- Tadmor T, Melamed G, Alapi H, et al. Vitamin D supplement for patients with early-stage chronic lymphocytic leukemia is associated with a longer time to first treatment. *Blood Adv.* 2024;8(14):3840–3846.
- Ross CA, Taylor CL, Yaktime AL, Del Valle HB, eds. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Institute of Medicine. Washington, DC. National Academies Press, 2010.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour J, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int.* 2009;20(11):1807–1820.
- Bikle DD. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Hosseini-Nezhad A, Holick MF. (2013) Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:720–755.
- Rozmus D, Ciesielska A, Plominska J, et al. Vitamin D binding protein (VDBP) and its gene polymorphisms - the risk of malignant tumors and other diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7822. doi: 10.3390/ijms21217822.
- Hausler MR, Hausler CA, Jurutka PW, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997;154(Suppl.):S57–S73.
- Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients.* 2020;12(5):1248.
- Fraser WD, Tang JCY, Dutton JJ, Schoenmakers I. Vitamin D measurement, the debates continue, new analytes have emerged, developments have variable outcomes. *Calcified Tissue Int.* 2020;106:3–13.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930.
- IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academy press 2011.
- Leary PF, Zamfirova I, Au J, McCracken WH. Effect of latitude on vitamin D levels. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117(7):433–439. doi:10.7556/jaoa.2017.089.
- Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and obesity/adiposity – a brief overview of recent studies. *Nutrients.* 2022;14(10):2049. doi: 10.3390/nu14102049.
- Agoncillo M, Yu J, Gunton JE. The role of vitamin D in skeletal muscle repair and regeneration in animal models and humans: a systematic review. *Nutrients.* 2023;15(20):4377. doi: 10.3390/nu15204377.
- Rybchyn MS, Abboud M, Puglisi DA, et al. Skeletal muscle and the maintenance of vitamin D status. *Nutrients.* 2020;12(11):3270. doi: 10.3390/nu12113270.
- Girgis CM, Brennan-Speranza TC. Vitamin D and skeletal muscle: current concepts from preclinical studies. *JBM Plus.* 2021;5(12):e10575. doi: 10.1002/jbm4.10575.
- Harris SS. Vitamin D and african americans. *J Nutr.* 2006;136(4):1126–1129. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1126>.
- Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:36–45. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.008.
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Invest Med.* 2011;59(6):881–886. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
- Deane KD. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2024;36(3):225–234.
- Daryabor G, Gholijani N, Kahmini F R. A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. *Exp Mol Pathol.*

- 2023;132–133:104866. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2023.104866>.
32. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and cancer: an historical overview of the epidemiology and mechanisms. *Nutrients*. 2022;14(7):1448. doi: 10.3390/nu14071448.
33. Drábová K. Vitamin D – jeho fyziologie, patofyziologie a význam v etiopatogenezi nádorových onemocnění. *Čas Lék Čes*. 2013;152:20–30.
34. Gleba JJ, Kłopotowska D, Turlej E, et al. Micro-RNAs in response to active forms of vitamin D3 in human leukemia and lymphoma cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23:5019. <https://doi.org/10.3390/ijms23095019>
35. Park HY, Hong Y-C, Lee K, Koh J. Vitamin D status and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216284>
36. Jiménez-Cortegana C, Sánchez-Martínez PM, Palazón-Carrión N, et al. Lower survival and increased circulating suppressor cells in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with deficit of vitamin D levels using R-GDP plus lenalidomide (R2-GDP): Results from the R2-GDP-Gotel trial. *Cancers*. 2021;13(18):4622.
37. Sovová E. Suplementace vitamínu D – aktuální poznatky. *Med Prax*. 2022;19:304–307.
38. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070.
39. Christofyllakis K, Neumann F, Bewarder M, et al. Vitamin D enhances immune effector pathways of NK cells thus providing a mechanistic explanation for the increased effectiveness of therapeutic monoclonal antibodies. *Nutrients*. 2023;15(16):3498. doi: 10.3390/nu15163498.
40. Bold A, Gross H, Holzmann E, et al. Immune activating and inhibiting effects of calcitriol on  $\gamma\delta$  T cells and NK cells. *Immunobiol*. 2022;227(6):152286. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152286.
41. Nath K, Tomas AA, Flynn J, et al. Vitamin D insufficiency and clinical outcomes with chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(11):751.e1–751.e7. doi:10.1016/j.jtct.2022.08.001.
42. Ito Y, Honda A, Kurokawa M. Impact of vitamin D level at diagnosis and transplantation on the prognosis of hematological malignancy: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2022;6(5):1499–1511.
43. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2018;7(1):270–281. doi: 10.1002/cam4.1166.
44. Potre C, Borsi E, Potre O, et al. A systematic review assessing the impact of vitamin D levels on adult patients with lymphoid malignancies. *Curr Oncol*. 2023;30(4):4351–4364.
45. Friedberg JW, Brady MT, Strawderman M, et al. Ilyad: a phase III double blind, randomized trial evaluating vitamin D (cholecalciferol) in patients with low tumor-burden indolent non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab therapy. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):606. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178088>.
46. Caballero-Velasquez Z, Montero I, Sanchez-Guijo F, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5673–5681.
47. Järvelin UM, Järvelin JM. Significance of vitamin D responsiveness on the etiology of vitamin D-related diseases. *Steroids*. 2024;207:109437. doi: 10.1016/j.steroids.2024.109437.

## PODÍL NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

M.H. tvorba manuskriptu

A.J. ideové vedení, korekce a revize manuskriptu.

## 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: 27. 9. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 5. 11.2024.*

*doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.*

*Interní hematologická a onkologická*

*klinika*

*LF MU Brno*

*Jihlavská 20*

*625 00 Brno*

*e-mail: janikova.andrea@fnbrno.cz*



# Kardiovaskulární komplikace, které mohou způsobit protimyelomové léky

## Cardiovascular complications that may be caused by anti-myeloma drugs

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

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

<sup>2</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**SOUHRN:** Většina pacientů s mnohočetným myelomem (MM) je starší 50 let, což je věk, kdy jsou kardiovaskulární nemoci běžné. Proto je třeba být si vědom nežádoucích kardiovaskulárních vlivů protimyelomových léků. Z klasických cytostatik má známý kardiotoxický vliv doxorubicin. Kardiovaskulární komplikace však mohou způsobit také vysoké dávky cyklofosfamidu, používané pro sběr kmenových krvetvorných buněk. Proto se při poškození srdce AL-amyloidózou doporučuje sběr kmenových buněk po G-CSF. Dávky melfalanu, které jsou obvyklé při transplantaci krvetvorné tkáně, mohou taktéž působit negativně na srdce a indukovat arytmiie. Ze skupiny inhibitorů proteazomu má nejvíce kardiovaskulárních nežádoucích účinků karfilzomib, po bortezomibu byly popsány v podstatně menší míře, u ixazomibu se kardiotoxicita nepopisuje. U léků ze skupiny IMiD dominuje prokoagulační účinek, vyžadují cílenou profylaxi trombózy a plicních embolií, ale popsány byly i poruchy rytmu. Léčba novými anti-CD38 monoklonálními protilátkami není spojena s evidentní kardiotoxicitou, nežádoucí účinek v oblasti kardiovaskulární se však popisuje u glukokortikoidů, které jsou standardní premedikací při podání anti-CD protilátek. Cílem textu je informovat o incidenci těchto komplikací asociovaných s protimyelomovou léčbou.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** kardiovaskulární komplikace mnohočetného myelomu – cyklofosfamid – melfalan – inhibitory proteazomu – léky ze skupiny IMiD – anti-CD38 monoklonální protilátky

**SUMMARY:** Most patients with multiple myeloma (MM) are over 50 years old, which is an age when cardiovascular diseases are common. Therefore, it is important to be aware of the potential adverse cardiovascular effects of anti-myeloma drugs. Among conventional cytostatics, doxorubicin is known for its cardiotoxic effects. High doses of cyclophosphamide, used for stem cell collection, can also cause cardiovascular complications. Therefore, in cases where the heart is affected by AL amyloidosis, stem cell collection after G-CSF is recommended. The doses of melphalan typically used during haematopoietic stem cell transplantation may also have a negative impact on the heart and induce arrhythmias. Among proteasome inhibitors, carfilzomib is associated with the highest number of cardiovascular side effects, while those reported with bortezomib are significantly less frequent, and ixazomib is not associated with cardiotoxicity. In the group of IMiD drugs, procoagulant effects dominate, requiring targeted prophylaxis for thrombosis and pulmonary embolism; however, rhythm disorders have also been reported. Treatment with new anti-CD38 monoclonal antibodies is not linked to evident cardiotoxicity, but adverse cardiovascular effects are associated with glucocorticoids, which are standard premedications for administering anti-CD antibodies. The aim of this text is to inform about the incidence of these complications associated with anti-myeloma treatment.

**KEY WORDS:** cardiovascular complications of multiple myeloma – cyclophosphamide – melphalan – proteasome inhibitors – IMiD drugs – anti-CD38 monoclonal antibodies

### ÚVOD

V roce 2022 vyšel obsáhlý dokument, který byl dílem mezinárodní spolupráce kardiologů, onkologů a hematologů. Tento dokument upozorňuje na kardiotoxicitu jednotlivých léků a obsahuje také doporučení pro časnou de-

tekci těchto komplikací [1]. Tento dokument navázal na předchozí doporučení z roku 2018 a 2020 [2,3], která byla také společným dílem kardiologů a hematologů. V České republice vyšel v roce 2023 překlad mezinárodního doporučení v časopise *Cor et Vasa*, na němž se

podíleli přední čeští kardiologové [4]. Na kardiovaskulární problémy pacientů s mnohočetným myelomem v domácí literatuře opakovaně upozorňují Harvanová a Elbl, a to jak na jejich diagnostiku, tak i na léčebné postupy (v případě, že vzniknou) [5–10].

Cílem tohoto článku je upozornit na pokrok ve styčné oblasti hematologie a kardiologie a velmi stručně shrnout kardiovaskulární problémy, které mohou indukovat léky používané při léčbě mnohočetného myelomu.

## PROTIMYELOMOVÉ LÉKY A SRDCE

### Doxorubicin

Doxorubicin byl dříve velmi často používán v léčbě mnohočetného myelomu, dnes se již používá jen výjimečně. Antracykliny ireverzibilně poškozují myocyty a snižují srdeční kontraktilitu. Akutní komplikace typu arytmií byly vzácné, jejich incidence se udává pod 1 % [11]. Kardiotoxický vliv antracyklinů na srdce lze dokumentovat echokardiografickým vyšetřením, které v průběhu léčby odhalí snižující se ejekční frakci levé komory (EFLK). Tento vývoj může vyústit až do příznaků srdeční slabosti. Kardiotoxicita doxorubicinu (a všech antracyklinů) má kumulativní charakter. Její projevy postupně narůstají s kumulativní dávkou podaného léku, a proto právě u této skupiny léků byly stanoveny hraniční kumulativní dávky, které by neměly být překračovány, aby se neobjevilo závažné poškození srdce. Kardiotoxicitu antracyklinů potencuje radioterapie, pokud je srdce v ozařovaném poli. U osoby s preexistujícím poškozením srdce se tyto nežádoucí účinky antracyklinů projevují intenzivněji [12,13].

## ALKYLAČNÍ CYTOSTATIKA

### Cyklofosfamid

U cyklofosfamidu a u dalších alkylačních cytostatik byla taktéž popsána kardiotoxicita, ve srovnání s antracykliny je však nižší. Proto u cyklofosfamidu a dalších alkylačních cytostatik se neudává kumulativní dávka, která by pro velké riziko manifestní kardiotoxicity neměla být překračována. Ke klinickým projevům poškození srdce vlivem cyklofosfamidu dochází zejména vlivem vyšších dávek podávaných před sběrem krvetvorných buněk pro autologní transplantaci, anebo v rámci předtransplantač-

ních režimů. Tyto vyšší dávky mohou způsobit kongestivní srdeční selhání. Pacienti, kteří mají srdce poškozeno depozity amyloidu, reagují na podání vyšších dávek cyklofosfamidu podstatně citlivěji než pacienti bez předchozího poškození srdce. Proto je u pacientů s prokázaným poškozením srdce depozity AL-amyloidu anebo při podezření na toto poškození doporučen sběr kmenových buněk krvetvorby z periferní krve (*peripheral blood stem cells* – PBSC) jen po leukocytárních růstových faktorech, tedy bez podání vyšších dávek cyklofosfamidu [14]. Pacienti s AL-amyloidózou jsou obecně podstatně křehčí a zranitelnější než stejně staří pacienti s mnohočetným myelomem, a proto byla publikována speciální kritéria pro výběr pacientů s AL-amyloidózou k transplantační léčbě. U pacientů se závažnějším poškozením organismu, než připouští tato kritéria, by převážily nežádoucí účinky léčby nad jejím přínosem:

- věk < 65 (70) let;
- dobrá fyzická zdatnost (ECOG < 2) a NYHA < III);
- ejekční frakce levé komory (EFLK) > 45 %;
- systolický tlak ≥ 100 mm Hg;
- NT-proBNP < 5 000 ng/l;
- clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min;
- bilirubin < 1,5násobku normy;
- difúzní plicní kapacita > 50 %;
- poškození ne více než dvou orgánů či systémů [14].

Velmi vysoké dávky alkylačních cytostatik používané u předtransplantačních režimů pak přispívají ke vzniku plicní venookluzivní choroby [15]. Výjimečně se následkem vysokých dávek alkylačních cytostatik objevila akutní perikarditida. V literatuře lze najít i popisy poškození srdce při léčbě nízkými dávkami cyklofosfamidu [16]. Při léčbě cyklofosfamidem je proto nutné mít na mysli i tento jeho nežádoucí účinek.

### Melfalan

Melfalan je lék ze skupiny alkylačních cytostatik, který se používá hlavně v nit-

rožilní formě v rámci vysokodávkované chemoterapie mnohočetného myelomu s podporou transplantace autologních kmenových buněk. Tato léčba je stále používána jako součást léčby všech vhodných pacientů mladších 65 let. Vysoká dávka melfalanu používaná v předtransplantačních režimech může vyvolat akutní komplikaci, komorové a supra-ventrikulární arytmie. V odborné literatuře je poměrně hodně prostoru věnováno arytmiím po podání melfalanu [17–20]. Proto se doporučuje v průběhu podávání vysokých dávek melfalanu monitorovat srdeční rytmus.

Melfalan je velmi rizikovým lékem pro pacienty s ledvinami poškozenými depozity AL-amyloidu. Bylo pozorováno zhoršení funkce ledvin u pacientů s AL-amyloidózou po podání vyšší dávky melfalanu. Pacienti, kteří před podáním vysoké dávky melfalanu nepotřebovali dialýzu, se stali po podání melfalanu na dialýze závislími [21,22]. Melfalan je v séru z 60 % vázán na albumin a další bílkoviny, proto hypoalbuminémie zvyšuje jeho nefrologickou toxicitu, která může vyústit v závislost na dialýze. Hypoalbuminémie zvyšuje i kardiální toxicitu melfalanu. Pro pacienty s vyvinutým nefrotickým syndromem, tedy se závažnou hypoalbuminémií, melfalan představuje velmi toxický lék [21,22].

## INHIBITORY PROTEAZOMU

V Evropě máme tři registrované léky z této skupiny: bortezomib, karfilzomib a ixazomib. První z nich byl pro léčbu myelomu registrován v roce 2004, karfilzomib byl registrován v roce 2015 a ixazomib v roce 2016. Vazba bortezomibu a ixazomibu na struktury proteazomu je reverzibilní, vazba karfilzomibu je ireverzibilní. Ireverzibilita vazby zvyšuje sice účinnost karfilzomibu, ale i toxicitu.

Systém ubiquitin – proteazom je zodpovědný za 80–90 % za intracelulární degradaci nepotřebných proteinů, anebo proteinů s porušenou prostorovou konformací. To je zásadní pro udržení proteinové homeostázy v buňce. Na nepotřebný protein je navázán ubiquitin

sloužící jako značka, že tento protein je určený k likvidaci. Proteazomový komplex to rozpozná a degradaci provede. Díky fungujícímu úklidu nepotřebných bílkovin mohou buňky žít, aniž by jimi byly zahlceny. Narušení proteinové homeostázy v buňce vede k buněčné smrti. Některé maligní buňky, vč. buněk myelomových, jsou na inhibici proteazomu více senzitivní než buňky fyziologické, a proto vznikla tato kategorie léků. Narušení proteinové homeostázy je žádoucí v myelomových buňkách, kde chceme, aby inhibice proteazomu s intracelulární akumulací agregovaných proteinů vedla ke smrti myelomové buňky.

Srdce je metabolicky velmi aktivní orgán. V klidu je metabolismus srdce nejméně dvakrát vyšší než v játrech. Proto jsou kardiální myocyty také senzitivní na působení blokátorů proteazomu. Pokud je porušena homeostáza proteinů v srdci, může to způsobit kardiovaskulární dysfunkci.

Léčba proteazomovými inhibitory je asociována s více typy kardiovaskulárních komplikací, arteriální hypertenzí, srdeční slabostí, akcelerací ischemické nemoci srdeční, plicní hypertenzí a vznikem arytmií.

Kardiální komplikace byly popsány po každém z používaných inhibitorů proteazomu, ale nejčastěji se vyskytovaly při léčbě karfilzomibem a byly také nejzávažnější [23,24]. Všechny tři léky mohou způsobovat trombotickou mikroangiopatii.

### Bortezomib

Incidence kardiovaskulárních komplikací všech stupňů závažnosti byla v jednotlivých studiích popsána od 2 % do 17,9 %. První metaanalýza dat získaných v klinických studiích z roku 2014 uvádí kardiotoxické projevy všech stupňů závažnosti u 3,8 % léčených, při omezení na závažné komplikace (tedy *grade* III a IV) uvádí jejich výskyt u 2,3 % léčených [25]. To by byly relativní nízké hodnoty.

Poslední analýza z roku 2024 však uvádí hodnoty o něco vyšší. U 395 pacientů popisují 20,8 % kardiovasku-

lárních komplikací jakéhokoli stupně a 14,7 % komplikací vyšší závažnosti (*grade* III a IV). Medián intervalu do vzniku komplikaci byl 101,5 dne a nejčastějším nežádoucím účinkem byla zhoršená nebo nově diagnostikovaná hypertenze. Jedná se o analýzu pacientů léčených mimo klinické studie z Korejského poloostrova [26].

Jednotlivé závažné komplikace léčby bortezomibem jsou dokumentovány formou popisu případů, z nichž vybrané citujeme [27,28].

### Karfilzomib

Při přímém srovnání bortezomibu a karfilzomibu byla prokázána vyšší účinnost karfilzomibu. Nic v životě však není zadarmo a tento vyšší účinek karfilzomibu je vykoupen vyšší kardiovaskulární toxicitou. Nežádoucí kardiovaskulární účinky zmiňuje každá klinická studie. V databázi PubMed jsou k dispozici tři metaanalýzy.

Latif popisuje incidenci srdečního selhání u 5,1 % pacientů, edémů u 20,7 %, srdeční ischemii u 4,6 % nemocných. Srdeční selhání závažného stupně (*grade* III a IV) popisuje u 3,2 % a masivní edémy u 2,7 % [29].

Waxman v metaanalýze 24 studií (2 594 pacientů) uvádí kardiovaskulární toxicitu všech stupňů u 617 (18,1 %) nemocných a závažnou kardiovaskulární toxicitu u 274 (8,2 %) [30].

Ve třetí metaanalýze souboru 4 164 pacientů léčených karfilzomibem popsali kardiovaskulární toxicitu jakéhokoli stupně u 8,68 % a závažnou kardiovaskulární toxicitu (*grade* III a IV) u 4,92 % léčených [31].

Je zřetelné, že uvedené tři metaanalýzy dat z klinických studií se docela liší ve svých výsledcích. Uvedeme ještě výsledky čtvrté široké analýzy. Jde o extrakci dat z databáze National Cancer Institute v USA s názvem: Surveillance, Epidemiology, and End Results –SEER. V této databázi identifikovali 636 pacientů s mediánem věku 72 let (39–94). Z této databáze zjistili, že u 22 % pacientů se vyvinula či zhoršila hypertenze, u 15 % se objevily periferní edémy

a u 14 % se rozvinulo srdeční selhání. Dušnost byla uvedena u 28 % pacientů, kašel u 15 % léčených [32].

Tato studie popisuje závažnější komplikace léčby karfilzomibem než citované metaanalýzy klinických studií. Domníváme se, že je to výběrem pacientů. Klinické studie dnes mají přísný výběr pacientů bez komorbidit, aby bylo co nejméně komplikací a aby výsledky léčby v rámci studií byly vynikající, takže analýza klinických studií neodráží reálný život. Četné popisy případů pak dokumentují závažné případy kardiovaskulární toxicity [33,34].

Proto by dle recentních kardio-onkologických doporučení European Society of Cardiology (ESC) měli být pacienti léčených karfilzomibem pečlivě kardiologicky monitorováni – měl by být sledován vliv léčby na krevní tlak a oběhovou zdatnost (echokardiografické a laboratorní sledování markerů srdeční slabosti) [1–4]. Autoři tohoto evropského doporučení navrhli klasifikaci míry rizika pro léčbu tímto lékem a doporučují echokardiografické monitorování pacientů léčených karfilzomibem [1–4]. Uvádějí, že ejekční frakce levé komory – EFLK ( $\geq 10$  %) nebo redukce pod dolní hranici normy ( $\leq 53$  %) by mělo vést k zahájení léčby srdečního selhání [1–3].

### Ixazomib

U perorálního ixazomibu se kardiovaskulární toxicita nepopisuje. Není to tak, že by ixazomib byl prost jakékoli toxicity – v souvislosti s léčbou ixazomibem jsou popisovány gastrointestinální poruchy [35].

Ve studii, která srovnávala ixazomib s placebem, byla kardiovaskulární toxicita ixazomibu srovnatelná s kardiovaskulární toxicitou placeba. A z této studie Dimopoulos usuzuje, že kardiovaskulární toxicita ixazomibu je minimální [36].

## IMUNOMODULAČNÍ LÉKY

### Thalidomid, lenalidomid, pomalidomid

Léky ze skupiny imunomodulatory drugs (IMiD) mají již dlouholetou his-

torii. Thalidomid byl v Evropě používán pro léčbu myelomu od roku 2007, lenalidomid od roku 2008, pomalidomid od roku 2015.

Mnohočetný myelom samotný je asociovaný se zvýšeným rizikem trombembolizmu. To je známo již dávno. Léky ze skupiny IMiD ale představují přídavné riziko pro vznik trombembolizmu, hluboké žilní trombózy a plicních embolií. Riziko dále zvyšují doprovodné léky, glukokortikoidy a protimyelomové léky.

Léky ze skupiny IMiD mění rovnováhu antikoagulačních a prokoagulačních proteinů na endoteliálních buňkách cév, urychlují agregaci trombocytů a zvyšují koncentraci von Willebrandova faktoru v séru. To vše usnadňuje tvorbu trombů a jejich uvolnění do oběhu může způsobit plicní embolizaci. Proto mluvíme o trombembolických komplikacích.

Krátce poté, co se thalidomid dostal do léčby mnohočetného myelomu, byla zjištěna podstatně vyšší incidence trombotických komplikací. Při absenci tromboprofylaxe se trombembolické komplikace vyskytovaly v počtu 0,4–0,8/100 paciento-cyklů a při kombinaci s dexametazonem a doxorubicinem se počet zvýšil na 6,7/100 paciento-cyklů. V případě podávání lenalidomidu a dexametazonu bez antitrombotické profylaxe to bylo 0,7–0,8 trombembolických komplikací na 100 paciento-cyklů.

Proto se podávání těchto léků spojilo s podáváním antitrombotické profylaxe.

Z počátku nemoci, když je riziko trombembolizmu díky prokoagulačnímu vlivu myelomu nejvyšší, se současně s léky ze skupiny IMiD podává nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce. Dle longitudinálního sledování kohorty pacientů bylo zjištěno, že největší riziko a nejvyšší počet dokumentovaných trombembolických komplikací je v prvních třech měsících [37].

Po utlumení aktivity nemoci je možné přijít na nízké dávky anopyrinu (100 mg/den), pokud u pacienta nejsou přítomny další rizikové faktory trombembolizmu.

Existuje hodně odborných analýz z pera specialistů na koagulaci, jejichž autoři navrhují vstupní kategorizaci rizika trombembolizmu dle přítomných rizikových faktorů a dle nich nastavení trombembolické profylaxe. To je však obtížně realizovatelné, a tak se v praxi většinou používá výše popsané schéma: nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce a po dosažení léčebné odpovědi či po 3–4 měsících přechod na anopyrin v dávce 100 mg denně.

Zatím nemáme takovou profylaxi, která by riziko trombembolizmu zcela eliminovala. Ve studii, která srovnávala lenalidomid v kombinaci s první účinnou anti-CD38 protilátkou, daratumumabem, byl použit nízkomolekulární heparin jako profylaxe jen u rizikových pacientů. U ostatních použili nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při této cílené profylaxi však počet trombembolických příhod zůstal vysoký, tzn. pohyboval se mezi 10–14 % [38].

Není sporu o tom, že profylaxe trombembolizmu je při použití léků ze skupiny IMiD nutná, ale diskuze se vedou o tom, jak moc intenzivní tato profylaxe má být a jaký lék použít. Používány jsou jak nízkomolekulární hepariny, tak nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (ty obvykle až po několika měsících léčby podávání nízkomolekulárního heparinu) a nejnověji jsou používány přímé inhibitory faktoru X v profylaktickém dávkování [39,40].

Léky ze skupiny IMiD mají i proarytmogenní efekt. V průběhu léčby thalidomidem se sinusová bradykardie popisovala u 5 % léčených. Poruchy rytmu v souvislosti s léčbou lenalidomidem jsou popisovány zcela výjimečně, s mnohem menší frekvencí než po jiných léčbách, ale bylo zde dokumentováno mírné navýšení rizika [41,42]. U našich pacientů léčených lenalidomidem či pomalidomidem jsme pozorovali i vliv na krevní tlak. Po dobu léčby lenalidomidem stáčily nižší dávky antihypertenziv, než byly nutné po jeho přerušení k udržení normotenze.

### Anti – CD38 monoklonální protilátky (daratumumab a isatuximab)

Tyto látky se váží na CD38 antigen myelomových buněk a vazbou na ně je ničí. Ale antigen CD38 je přítomen i v jiných místech organismu a je přítomen také na kardiomyocytech. Nicméně signifikantní projevy kardiotoxicity nebyly při podávání daratumumabu ani isatuximabu popsány. Daratumumab nezvyšuje ani riziko trombembolizmu [43].

### Glukokortikoidy

Glukokortikoidy vedou k retenci tekutin a indukují vznik diabetes mellitus, přičemž oba tyto účinky se negativně odrážejí na kardiovaskulárním aparátu. Podobně jako všechny ostatní steroidní hormony mají ve vyšších dávkách prokoagulační účinek. Glukokortikoidy, zejména v kombinaci s dalšími léky, mohou usnadnit i vznik poruch srdečního rytmu a dlouhodoběji užívané vyšší dávky mohou indukovat kardiomyopatii. Nesmí se zapomínat na možné poruchy psychiky po těchto léčbách [44–47].

### ZÁVĚR

Jak negativní vliv samotného myelomu na kardiovaskulární systém, tak kardiovaskulární nežádoucí účinky protimyelomových léků jsou důvody, proč by před zahájením léčby mělo být stanoveno kardiovaskulární riziko a proč by v průběhu léčby měly být sledované také oběhová kompenzace, srdeční rytmus, krevní tlak a kardiomarkery (NTproBNP a dle symptomů případně další). Echokardiografické sledování je zde pomocníkem zejména pro rizikové pacienty. Zda a jak pokračovat v onkologické léčbě, která má negativní vliv na kardiovaskulární systém, je pak vždy nutné individuálně uvážit. Pouze v případě léčby karfilzomibem se při prokázaném 10% úbytku EFLK doporučuje léčbu změnit [1–3]. Naštěstí je pokles kardiální zdatnosti při léčbě karfilzomibem reverzibilní.

### Literatura

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in col-



- laboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
2. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945–1960. doi: 10.1002/ejhf.1920.
  3. Brinthen S, Milan A, Ferri C, et al. European Hematology Association, the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy – incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica*. 2018;103(9):1422–1432. doi: 10.3324/haematol.2018.191288.
  4. Pudil L, Danzig V, Veselý J, et al. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro kardiokologii z roku 2022 vypracované ve spolupráci s European Hematology Association (EHA), European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) a International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Cor et Vasa*. 2023;65(2):350–434. doi: 10.33678/cor.2023.032.
  5. Roziaková L, Mlasodievíčová B. Kardiovaskulárne následky po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. *Vnitř Lék*. 2010;56(3):233–239.
  6. Roziaková L, Mlasodievíčová B. Úloha kardiálnych biomarkerov v monitorovaní kardiotoxicity po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. *Vnitř Lék*. 2013;59(11):996–1002.
  7. Harvanová Ľ, Lábska V, Bojtárková E, et al. Kardiovaskulárne komplikácie u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek – úloha kardiomarkerov. *Klin Onkol*. 2022;35(6):454–460.
  8. Harvanová Ľ, Petříková L, Bojtárová E, et al. Metabolický syndróm u pacientov po alogénnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. *Klin Onkol*. 2022;35(2):132–138.
  9. Harvanová-Roziaková Ľ. Kardiovaskulárne komplikácie mnohopočetného myelomu. 1. vydání, Bratislava HERBA spol. 2021, 128 s.
  10. Elbl L, Váčová I, Král Z, et al. Echocardiographic evaluation of early and chronic cardiotoxicity in adult patients treated for Hodgkin's disease with ABVD regimen. *Neoplasma*. 2006;53(1):62–66.
  11. Xie S, Sun Y, Zhao X, et al. An update of the molecular mechanisms underlying anthracycline induced cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2024;15:1406247. doi: 10.3389/fphar.2024.1406247.
  12. Elbl L. Kardiomyopatie související s protinádorovou léčbou. *Cor et Vasa*. 2009;51(9):642–644.
  13. Elbl L, Krejčí M, Mayer J, et al. Pozdní kardiální následky po alogenní transplantaci krvetvorné tkáně u nemocných s hematologickou malignitou. *Cor et Vasa*. 2004;46(Suppl 4):17–18.
  14. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022;29(1):1–7. doi: 10.1080/13506129.2021.2002841.
  15. Camilli M, La Vecchia G, Lillo R, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by multiple myeloma: a comprehensive review of recent advances. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(12):1115–1128. doi: 10.1080/17474086.2021.2003704.
  16. Pandey S, Tan EFS, Bellamkonda A, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone and severe systolic heart failure: a case report. *Cureus*. 2024;16(3):e56966. doi: 10.7759/cureus.56966.
  17. Shah AJ, Kobrossi S, Desai A. Melphalan-induced atrial fibrillation. *Am J Ther*. 2018;25(5):e571–e572. doi: 10.1097/MJT.0000000000000651.
  18. Sahin U, Soydan E, Gokmen A, et al. Melphalan pharmacokinetics and transplant related toxicity during autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(1):7–8. doi: 10.1038/s41409-020-01043-6.
  19. Arun M, Brauneis D, Doros G, et al. The incidence of atrial fibrillation among patients with AL amyloidosis undergoing high-dose melphalan and stem cell transplantation: experience at a single institution. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(9):1349–1351. doi: 10.1038/bmt.2017.148. 28737773.
  20. Yanamandra U, Gupta S, Khadwal A, Malhotra P. Melphalan-induced cardiotoxicity: ventricular arrhythmias. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016218652. doi: 10.1136/bcr-2016-218652.
  21. Lee SY, Meehan RS, Sedlin DC, et al. Effect of severe hypoalbuminemia on toxicity of high dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with AL-amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1318–1322.
  22. Sidiqi MH, Nadiminti K, Al Saleh AS, et al. Autologous stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis with impaired renal function. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(11):1775–1779. doi: 10.1038/s41409-019-0524-2.
  23. Koulaouzidis G, Lyon AR. Proteasome inhibitors as a potential cause of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2017;13(2):289–295. doi: 10.1016/j.hfc.2016.12.001.
  24. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors: underlying mechanisms and management strategies – State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2023;5(1):1–21. doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.005.
  25. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87671. doi: 10.1371/journal.pone.0087671.
  26. Jang B, Jeong J, Heo KN, et al. Real-world incidence and risk factors of bortezomib-related cardiovascular adverse events in patients with multiple myeloma. *Blood Res*. 2024;59(1):3. doi: 10.1007/s44313-024-00004-y.
  27. Bockorny M, Chakravarty S, Schulman P, et al. Severe heart failure after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Acta Haematol*. 2012;128(4):244–247. doi: 10.1159/000340050.
  28. Sundaravel SH, Marar RI, Abbasi et al. Bortezomib-induced reversible cardiomyopathy: recovered with guideline-directed medical therapy. *Cureus*. 2021;13(12):e20295. doi: 10.7759/cureus.20295.
  29. Latif A, Kapoor V, Lateef N, et al. Incidence and management of carfilzomib-induced cardiovascular toxicity; a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2021;21(1):30–45. doi: 10.2174/1871529X21666210412113017.
  30. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):e174519. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4519.
  31. Shah C, Bishnoi R, Jain A, et al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(11):2557–2569. doi: 10.1080/10428194.2018.1437269.
  32. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer*. 2020;126:808–813. doi: 10.1002/cncr.32601.
  33. Mathur P, Thanendrarajan S, Lopez-Candales A. Severe right-sided heart failure and pulmonary hypertension with carfilzomib treatment in multiple myeloma. *Heart Views*. 2020;21(4):296–299. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_107\_20.
  34. Li S, Suehs BT, Fu A, et al. Heart failure among patients with multiple myeloma treated with carfilzomib-based versus non-carfilzomib-based regimens in the United States by race. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(8):616–625. doi: 10.1016/j.clml.2023.04.009.
  35. Krhovská P, Minařík J. Ixazomib – první perorální inhibitor proteazomu. *Remedia*. 2017;27(5):461–465.
  36. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. TOURMALINE-MM3 study group. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):253–264. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33003-4.
  37. Sato J, Yamamoto N, Kawahara Y. Evaluation of the time to onset and outcome of lenalidomide-induced thrombosis and embolism using spontaneous reporting da-

tabase. In Vivo. 2023;37(3):1246–1252. doi: 10.21873/invivo.13201.

38. Sborov DW, Baljevic M, Reeves B, et al. Daratumumab plus lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: Analysis of vascular thrombotic events in the GRIFFIN study. Br J Haematol. 2022;199(3):355–365. doi: 10.1111/bjh.18432.

39. Charalampous C, Goel U, Kapoor P, et al. Thrombosis in multiple myeloma: Risk estimation by induction regimen and association with overall survival. Am J Hematol. 2023;98(3):413–420. doi: 10.1002/ajh.26806.

40. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. Am J Hematol. 2019;94(6):635–640. doi: 10.1002/ajh.25459.

41. Ahmad J, Thurlapati A, Thotamgari S, et al. Anti-cancer drugs associated atrial fibrillation – an analysis of real-world pharmacovigilance data. Front Cardiovasc Med. 2022;9:739044. doi: 10.3389/fcvm.2022.739044.

42. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(4):312–320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037.

43. Wang J, Kim Y. Risk of thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with

daratumumab: a systemic review and meta-analysis. Int J Hematol. 2020;112(5):650–657. doi: 10.1007/s12185-020-02954-2.

44. Sheikh T, Shuja H, Zaidi SR, Haque A. Glucocorticoid-induced cardiomyopathy: unexpected conclusion. BMJ Case Rep. 2020;13(11):e237173. doi: 10.1136/bcr-2020-237173.

45. Ohshima M, Kawahata K, Kanda H, et al. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2019;29(4):700–703. doi: 10.1080/14397595.2016.1276246.

46. Kolouch D, Goetz M. Psychiatrické komplikace při léčbě kortikoidy. Česká Slov Psych. 2018;114(3):117–124.

47. Radocha J, Maisnar V. Tromboprofylaxe u monoklonálních gamapatií. Česká Geriatr Rev. 2007;5(3):129–133.

#### PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

prof. Lubomír Elbl do textu vložil pohled kardiologa

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

#### ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou

ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 22. 11. 2024.

Přijato po recenzi dne: 14. 1. 2025.

prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.

Interní kardiologická klinika

LF MU

Kamenice 5

625 00 Brno

Kardio Elbl s.r.o.

Halasovo nám 597/1

638 00 Brno

e-mail: kardiologie.lesna@seznam.cz

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

a prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická

klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno-Bohunice

e-mailové adresy:

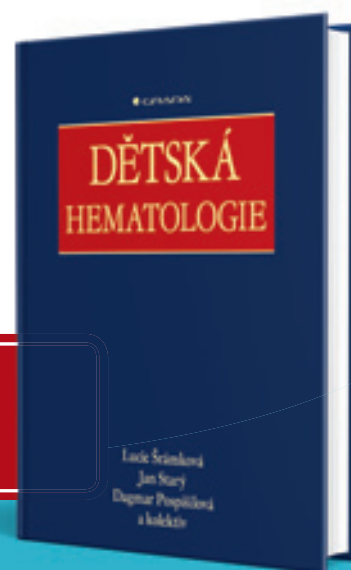
adam.zdenek@fnbrno.cz

pour.ludek@fnbrno.cz

## KONEČNĚ VYŠLA DĚTSKÁ HEMATOLOGIE!

Dlouho očekávaná novinka se zaměřuje na kompletní přehled fyziologie a patofyziologie krvetvorby u dětí. Detailně popisuje mechanismy hematologických onemocnění, diferenciální diagnostiku a léčbu anemií, poruch bílých krvinek a krvácivých stavů. Nechybí ani kapitoly o trombózách a moderní diagnostice a léčbě závažných hematologických onemocnění, jako jsou selhání kostní dřeně, leukémie a histiocytózy.

**19 kapitol  
hematologických  
projevů**



Kupujte na  
**grada.cz**

Nakladatelský dům  
**GRADA**

# Hladiny a význam vitaminu D u pacientů s maligními lymfomy

## Levels and significance of vitamin D in patients with malignant lymphomas

Janíková A.<sup>1,2</sup>, Hájek M.<sup>2</sup>, Blahovcová P.<sup>3</sup>, Tomáška M.<sup>1,2</sup>, Valík D.<sup>4</sup>, Kopálová N.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

<sup>2</sup> LF MU Brno

<sup>3</sup> I. interní klinika VFN v Praze

<sup>4</sup> Oddělení klinické biochemie, FN Brno

<sup>5</sup> Klinika úrazové chirurgie, FN Brno

**SOUHRN: Cíle:** Deficit vitaminu D je spojen u řady chorob s horší prognózou. V naší práci jsme analyzovali hladiny vitaminu D u pacientů s Nehodgkinovými lymfomy (NHL) v České republice. **Metody:** Retrospektivní analýza nově diagnostikovaných pacientů, kteří měli před zahájením léčby stanoveny plazmatické hladiny vitaminu D, vybraných mikronutrientů (selen, zinek), albuminu a IgG. Analýza zahrnovala asociaci vitaminu D s demografickými, klinickými a vybranými laboratorními parametry a dopad hypovitaminózy D na přežití. **Výsledky:** Celkem bylo analyzováno 1 196 pacientů (medián věku 65 let, 49,5 % mužů), medián koncentrace vitaminu D byl 43,5 nmol/l. Pacientů s deficitem ( $\leq 50$  nmol/l) bylo 717/1196 (59,9%), hladinu v normě ( $\geq 75$  nmol/l) mělo pouze 14,1 % nemocných. Medián sledování byl 3,9 roku. Ženské pohlaví ( $p < 0,000001$ ), špatný celkový stav PS  $\geq 2$  ( $p < 0,0001$ ), LDH  $>$  normu ( $p = 0,0063$ ) a hypoalbuminémie ( $p < 0,000001$ ) byly asociovány s deficitem vitaminu D. U agresivních lymfomů byly pozorovány signifikantně nižší hladiny vitaminu D ( $p = 0,000002$ ). Deficit vitaminu D koreloval u difuzního velkobuněčného B-lymfomu s kratší dobou do progresu a celkovým přežitím (5,16 roku vs. nedosažen a 8,9 roku vs. nedosažen;  $p < 0,01$ ), u folikulárního lymfomu nebyl rozdíl v PFS; nicméně 5leté celkové přežití bylo 80 vs. 95 %;  $p = 0,0007$ ). **Závěr:** Deficit vitaminu D před zahájením léčby je problém většiny pacientů s NHL. Deficit je sdružen s dalšími negativními prognostickými faktory (hypoalbuminémie, vyšší LDH, horší klinický stav) a je rovněž asociován s kratším přežitím.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** vitamin D – lymfomy – imunitní systém – přežití – prognóza

**SUMMARY: Objectives:** Vitamin D deficiency is associated with worse prognosis in several diseases. In our study, we analysed vitamin D levels in patients with non-Hodgkin lymphomas (NHL) in the Czech Republic. **Methods:** A retrospective analysis of newly diagnosed patients who had their plasma levels of vitamin D, selected micronutrients (selenium, zinc), albumin, and IgG measured before initiating treatment. The analysis included the association of vitamin D with demographic, clinical, and selected laboratory parameters, as well as the impact of vitamin D deficiency on survival. **Results:** A total of 1,196 patients were analysed (median age 65 years, 49.5% male). The median vitamin D concentration was 43.5 nmol/L. Vitamin D deficiency ( $\leq 50$  nmol/L) was observed in 717/1,196 patients (59.9%), while only 14.1% had normal levels ( $\geq 75$  nmol/L). The median follow-up period was 3.9 years. Female gender ( $P < 0.000001$ ), poor performance status (PS  $\geq 2$ ;  $P < 0.0001$ ), elevated LDH levels ( $P = 0.0063$ ), and hypoalbuminemia ( $P < 0.000001$ ) were associated with vitamin D deficiency. Significantly lower vitamin D levels were observed in aggressive lymphomas ( $P = 0.000002$ ). In diffuse large B-cell lymphoma, vitamin D deficiency correlated with shorter progression-free survival and overall survival (5.16 years vs. not reached and 8.9 years vs. not reached;  $P < 0.01$ ). For follicular lymphoma, there was no difference in progression-free survival; however, 5-year overall survival was 80% vs. 95% ( $P = 0.0007$ ). **Conclusion:** Vitamin D deficiency prior to treatment is a concern for the majority of patients with NHL. It is associated with other negative prognostic factors (hypoalbuminemia, elevated LDH, poorer clinical status) and with shorter survival.

**KEY WORDS:** vitamin D – lymphomas – immune system – survival – prognosis

### ÚVOD

Vitamin D je souhrnný název pro skupinu steroidních v tučích rozpustných molekul, z nichž vlastní účinný metabo-

lit představuje kalcitriol. Nejvýznamnějším zdrojem vitaminu D je pro většinu populace sluneční záření, jehož účinkem vzniká v kůži tzv. pre-vitamin D, který

je dále postupně hydroxylován v játrech a ledvinách na vlastní účinný kalcitriol [1,2]. Vitamin D je rovněž obsažen v potravě (tučné ryby), zdrojem jsou

také fortifikované potraviny a potravinové doplňky.

V krvi se vitamin D měří pomocí neaktivního metabolitu 25(OH)D (= kalcidiolu), jeho hladiny jsou poměrně stabilní a dobře reflektují hladiny kalcitriolu. Za optimální hodnoty je považováno 75–125 nmol/l (30–50 ng/l).

V současné době je v populaci zejména Evropy pozorován globálně poměrně velký deficit vitaminu D, přičemž situace je o něco lepší během letních měsíců [3]. Mezi faktory, které ovlivňují hladiny vitaminu D, patří zeměpisná šířka s výrazným sezónním rozdílem v délce a intenzitě slunečního svitu [4]. Silný negativní vliv má rovněž obezita – obézní osoby mají sklony k hypovitaminóze D a také je těžší jeho adekvátní substituce [5].

Vitamin D je významný transkripční faktor, jehož účinky jsou velmi komplexní, kromě řízení metabolismu kalcia a kostí se rovněž uplatňuje v regulaci buněk imunitního systému. Informace o protektivním vlivu slunečního záření (hladiny vitaminu D) na snížení mortality karcinomu tlustého střeva byla publikována před více než 20 lety, od té doby bylo uveřejněno mnoho prací, které potvrdily protektivní význam vitaminu D u řady malignit [6]. Předpokládá se, že expozice slunečnímu záření zajišťuje také ochranu proti vzniku lymfomů, limitovaná data z literatury jsou ale rozporuplná [7,8]. *In vitro* existují důkazy biologického účinku vitaminu D na proliferaci a diferenciaci na lymfomových buněčných liniích [9,10].

Česká republika leží v mírném pásmu s výrazným kolísáním intenzity slunečního záření v průběhu roku, lze tedy očekávat značnou variabilitu hladiny vitaminu D s možným dopadem na osud pacientů s lymfomem. V naší práci jsme se tedy soustředili na analýzu vitaminu D u Nehodgkinových lymfomů, dále na asociaci s demografickými, klinickými a vybranými laboratorními parametry. Pokusili jsme se rovněž analyzovat prognostický význam hypovitaminózy D u pacientů s lymfomy v podmínkách ČR.

## METODY

### Pacienti

V naší analýze jsme retrospektivně hodnotili klinické a vybrané biochemické údaje u pacientů s nově diagnostikovanými Nehodgkinovými lymfomy (NHL), kteří byli referováni na Interní hematologickou a onkologickou kliniku Fakultní nemocnice Brno (IHOK FN Brno) a u kterých byla současně známa hladina vitaminu D v době stanovení diagnózy lymfomu. Za období 05/2011–06/2020 jsme takto zahrnuli 1196 pacientů (za stejné období bylo celkem diagnostikováno 2201 pacientů s NHL). Poslední sledování bylo provedeno k 22. 11. 2023.

Diagnóza lymfomu byla stanovena referenčním čtením hematopatologem v rámci standardní klinické praxe. Stagingové procedury zahrnovaly CT (počítačová tomografie) vyšetření v rozsahu krk, hrudník, břicho a pánev, u části pacientů byl proveden celotělový PET/CT (pozitronová emisní tomografie) (194/1196; 16,2 %), eventuálně ojedinele PET/MR (magnetická rezonance). Trepanobiopsie byla rovněž součástí stážování (provedena u 891/1196; 74,5 % pacientů). Staging byl určen na základě Ann Arbor klasifikace, respektive modifikované klasifikace Kooperativní lymfomové skupiny [11]. U pacientů byly před zahájením léčby zjištěny hmotnost, výška a vypočítán BMI (*body mass index*; tělesná váha/tělesná výška na druhou). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se sběrem klinických a laboratorních dat a jejich zpracováním vč. publikace. Analýza byla schválena etickou komisí FN Brno (číslo jednací 04-140824/EK). Klinická data vč. údajů o podané léčbě, léčebné odpovědi, relapsu a přežití byla čerpána ze zdravotní dokumentace IHOK FN Brno. Pacient byli sledováni do smrti, odvolání souhlasu, nebo do ztracení ze sledování.

Pacienti byli léčeni v souladu s doporučeními Kooperativní lymfomové skupiny. Celkem 998/1196 (83 %) pacientů dostalo alespoň jednu linii chemoterapie +/- biologickou léčbu (nejčastěji anti CD20 protilátku), monoterapie ri-

tuximabem byla podána 81/1196 nemocným a radioterapie v monoterapii 44/1196 pacientům, bez údajů o léčbě zůstává 73/1196 (6,1 %) nemocných (léčba nezačata, vysokodávkované kortikoidy apod.).

Kromě základních laboratorních vyšetření, která zahrnovala krevní obraz a biochemický rozbor séra, jsme před léčbou také měřili hladiny vitaminu D, zinku, selenu, folátu, albuminu, CRP (C-reaktivní protein), LDH (laktátdehydrogenázy) a hladiny IgG (imunoglobulin G). Vitamin D byl měřen v séru nebo Li-heparin plazmě jako kalcidiol (25(OH)D) analyzátozem Roche cobas 8000 metodou ECLIA dle doporučení výrobce. Folát, albumin (bromkresolová zeleň), CRP, LDH a IgG byly také měřeny analytickým systémem Roche cobas 8000 dle doporučení výrobce. Mikronutrienty zinek a selen byly stanovovány v séru nebo Li-heparin plazmě pomocí AAS (*atomic absorption spectrophotometry*). Laboratorní vyšetření byla prováděna v laboratoři akreditované dle ISO15189.

### Statistické metody

Standardní deskriptivní statistika byla použita k charakterizaci celého souboru. Srovnání kategorických proměnných bylo provedeno Fisherovým exaktním testem (Chi-kvadrát test). V případě kontinuálních proměnných byl použitý Mann-Whitneyho nebo Kruskal-Wallisův test a Spearmanův korelační koeficient. Přežití bylo odhadnuto za pomoci Kaplan-Meierovy metody a všechny bodové odhady byly doplněny 95% intervalem spolehlivosti. Celkové přežití (OS) bylo definováno jako doba od stanovení diagnózy (diagnostické biopsie) do smrti z jakékoli příčiny, pacienti, kteří nezemřeli, byli cenzorováni v době jejich posledního sledování. Přežití do progresu (PFS) bylo definováno jako doba od diagnostické biopsie do progresu nebo smrti z jakékoli příčiny. Srovnání mezi křivkami přežití různých podskupin pacientů bylo provedeno logrank testem. Hladina statistické významnosti byla zvolena  $\alpha = 0,05$ .



Sezónní rozdíly koncentrací vitamínu D byly stanoveny porovnáním hodnot za jednotlivé kalendářní měsíce dle data provedení odběru pomocí Kruskal-Wallisova ANOVA testu.

Univariální a multivariální Coxův model proporcionálních rizik byl užít k odhadu efektu potenciálních prognostických faktorů a nutričních parametrů na přežití. Statistická významnost regresních koeficientů byla odhadnuta pomocí Wald testu.

## VÝSLEDKY

### Analýza faktorů parametrů pacienta, choroby a vnějšího prostředí

Celkem bylo analyzováno 1 196 pacientů s nově diagnostikovaným NHL (medián věku 65 let, 49,5 % byli muži, výhradně bělošská populace), medián koncentrace vitamínu D v séru byl 43,5 nmol/l (rozmezí 7,4–198). Zatímco pacientů s deficitem a těžkým deficitem, tj. koncentrací  $\leq 50$  resp. pod 30 nmol/l bylo 717 a 383/1 196 (59,9, resp. 32 %), pacienti s hladinou v normě ( $\geq 75$  nmol/l) tvořili pouze 14,1 % nemocných. Medián sledování celého souboru je 3,9 roku (0,003–13,01), za tuto dobu zemřelo 334/1196 (27,9 %) nemocných (medián sledování žijících pacientů je 4,6 roku; rozmezí 0,05–11,88). Základní demografická data jsou shrnuta v tab. 1.

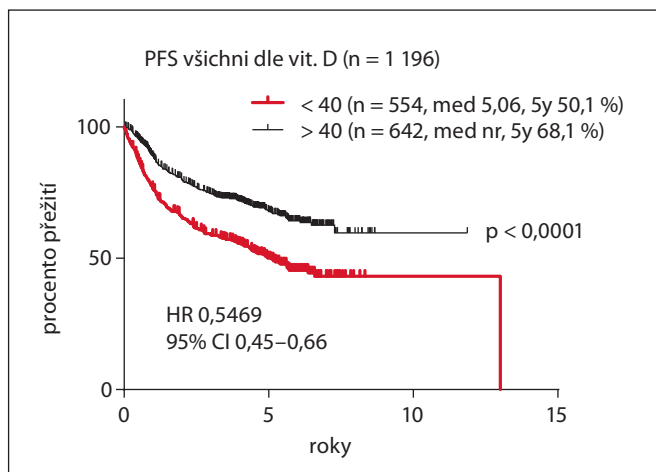
Medián hladin vitamínu D byl významně vyšší u mužů oproti ženám (45,3 nmol/l vs. 40,8 nmol/l;  $p = 0,0049$ ). U mladších pacientů ( $< 60$  vs.  $\geq 70$  let) byly nalezeny vyšší hodnoty vitamínu D (medián 44 vs. 34,6 nmol/l;  $p = 0,092$ ), stejně jako u pacientů s nižším BMI  $\leq 30$ , ovšem bez dosažení statistické významnosti (medián 48,5 vs. 40,46 nmol/l;  $p = 0,098$ ).

Pacienti s agresivními typy lymfomů (difúzní velkobuněčný B-lymfom, Burkittův lymfom, primární mediastinální B-lymfom, periferní T-lymfom) měli medián hladin vitamínu D signifikantně nižší oproti pacientům s indolentními lymfomy (folikulární lymfom, lymfom marginální zóny), 38,7 vs. 48,6 nmol/l ( $p = 0,000002$ ). S významně

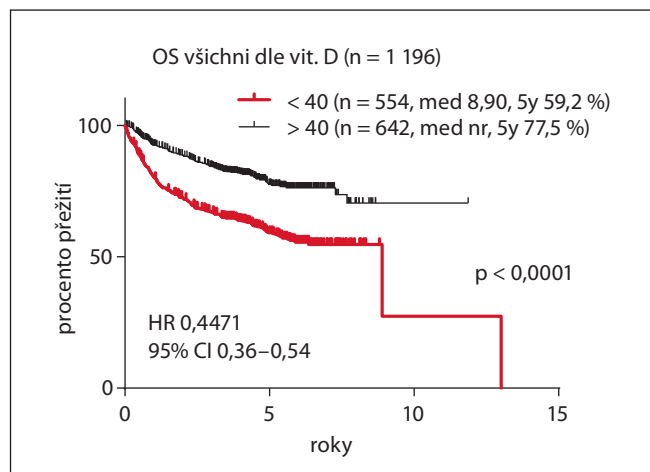
**Tab. 1. Základní klinicko-demo-grafické parametry souboru.**

<b>Základní charakteristiky souboru (n = 1 196)</b>	
věk (roky) medián (min–max)	65 (17–90)
muži (n; %)	592 (49,5 %)
distribuce dle typu lymfomu (n; %)	
DLBCL	<b>474 (39,6 %)</b>
FL	<b>220 (2× PCFL) (18,4 %)</b>
MZL (vč. MALT)	<b>135 (11,3 %)</b>
MCL	<b>93 (7,7 %)</b>
PMBL	<b>36 (3 %)</b>
B-NHL	<b>77 (6,4 %)</b>
B-SLL/CLL	<b>31 (2,6 %)</b>
PCNSL	<b>22 (1,8 %)</b>
BL	<b>18 (1,5 %)</b>
ostatní B-NHL	<b>16 (1,3 %)</b>
T-NHL	<b>74 (6,2 %)</b>
klinická stadia (n; %)	
I	202 (16,84 %)
II	243 (20,38 %)
III	220 (18,39 %)
IV	504 (42,14 %)
neznámo	27 (2,25 %)
performance status (n; %)	
0	638 (53,34 %)
1	276 (23,07 %)
2	142 (11,87 %)
3	91 (7,63 %)
4	18 (1,5 %)
neznámo	31 (2,59 %)
LDH (n; %)	
LDH nad normu	795 (66,5 %)
LDH pod normu	359 (30 %)
neznámo (prázdné)	42 (3,5 %)
BMI (n = 1 184; 99 %)	
medián (min–max)	26,57 (15,24–53,34)
< 19	18 (1,5 %)
19–25	403 (34 %)
> 25	763 (64,5 %)

AITL – angioimunoblastický T-lymfom; ALCL – anaplastický velkobuněčný lymfom; B-NHL – B-Nehodgkinův lymfom blíže neurčený; BL – Burkittův lymfom; BMI – *body mass index*; B-SLL/CLL – B-malobuněčný lymfom/chronická lymfocytární leukemie; DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom; FL – folikulární lymfom; LDH – laktátdehydrogenáza; MALT – lymfomy asociované se sliznicí; MCL – lymfomy z pláštěvých buněk; MZL – lymfom marginální zóny; PCFL – primary cutaneous follicular lymphoma; PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému; PMBL – primární mediastinální B-lymfom; PTCL – periferní T-lymfom; T-NHL – T-Nehodgkinův lymfom;



**Graf 1A. Přežití do progresu u pacientů s ne Hodgkinovými lymfomy dle hladiny vitamínu D v době stanovení diagnózy lymfomu před zahájením léčby (*cut-off* 40 nmol/l).**



**Graf 1B. Celkové přežití u pacientů s ne Hodgkinovými lymfomy dle hladiny vitamínu D (*cut-off* 40 nmol/l) v době stanovení diagnózy lymfomu před zahájením léčby.**

nižšími koncentracemi vitamínu D byly sdruženy tyto faktory: LDH nad normu (medián 48,4 vs. 39,6 nmol/l), velikost tumoru > 7,4 cm (medián 46,1 vs. 39,6 nmol/l), horší celkový stav (*performance status* – PS)  $\geq 2$ ; medián 27,2 vs. 47,3 nmol/l), pokročilé klinické stádium ( $\geq 3$ ; medián 40,8 vs. 46,8 nmol/l) ( $p < 0,05$ ).

Multivariátní analýza prokázala asociaci mezi deficitem vitamínu D a nedostatkem selenu, zinku, folátu, hypoalbuminemií ( $p < 0,0001$ ) a zvýšeným CRP ( $p < 0,000001$ ). Nebyla pozorována žádná významná korelace vitamínu D s hladinami IgG. Na základě regresního modelu se dle výsledné multivariátní analýzy potvrdily jako faktory významně asociované s deficitem vitamínu D ženské pohlaví (poměr pravděpodobností (*odds ratio* – OR) 0,997; standardní chyba (*standard error* – SE) 0,0009;  $p < 0,000001$ ), celkový stav PS  $\geq 2$  (OR 0,99; SE 0,002;  $p < 0,0001$ ), LDH nad horní hranici normy (OR 0,9998; SE 0,0001;  $p = 0,0063$ ) a hypoalbuminémie (OR 1,0; SE 0,00004;  $p < 0,000001$ ).

V průběhu roku bylo pozorováno významné kolísání hladiny vitamínu D mezi zimním obdobím s nízkou intenzitou slunečního svitu (prosinec až duben), jarně-podzimním (květen–červen, říjen–listopad) a letním obdobím

s vysokou úrovní sluneční intenzity (červen–září) medián 36,5 vs. 45,0 vs. 51,6 nmol/l ( $p > 0,00001$ ).

### Prognostický význam hladiny vitamínu D

Pro stanovení prognostického významu hladiny vitamínu D v době stanovení iniciační diagnózy lymfomu (bez ohledu na podtyp) jsme zvolili na základě log rank testu hranici 40 nmol/l. Pacienti s vitamínem D  $\leq 40$  nmol měli signifikantně kratší PFS s mediánem 5,06 roku vs. nedosažen poměr rizik (*hazard ratio* – HR) 0,99; 95% interval důvěryhodnosti (*confidence interval* – CI;  $p < 0,0001$ ), což se promítalo i do kratšího celkového přežití (medián 8,9 roku vs. nedosažen; HR 0,98; 95% CI;  $p < 0,0001$ ). Viz grafy 1A, B.

### Analýza vlivu vitamínu D u pacientů s DLBCL a FL

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) a folikulární lymfom (FL) reprezentují nejčastější formy Ne Hodgkinových lymfomů, přičemž DLBCL je představitelem agresivního a FL indolentního typu. V naší kohortě bylo 474/1196 (39,6 %) pacientů s DLBCL a 220/1196 (18,4 %) pacientů s FL. Vzhledem k tomu, že agresivita lymfomu je významně asociována s hladinou vitamínu D (medián 38,3 vs. 56,4 nmol/l pro DLBCL vs. FL;

$p < 0,00001$ ), zaměřili jsme další analýzy na každou podskupinu zvlášť.

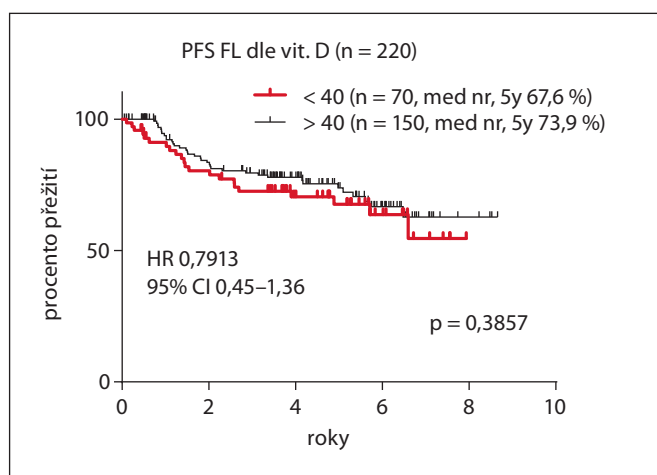
Pokud jde o základní demografické proměnné, u pacientů s DLBCL měly ženy signifikantně nižší hladiny vitamínu D (35,6 vs. 42,1 nmol/l;  $p = 0,013$ ), u pacientů s FL nedosažil rozdíl mezi pohlavími statistické významnosti (medián 47,7 vs. 53,9 nmol/l;  $p = 0,13$ ), věk ani BMI se nejevily statisticky významné jak u FL, tak ani u DLBCL. Významně nižší hladiny vitamínu D byly asociovány u FL s elevací LDH nad normu (medián 46,5 vs. 55,1 nmol/l;  $p = 0,0012$ ) a horším klinickým stavem (PS  $\geq 2$ ; medián 23,2 vs. 51,8 nmol/l;  $p < 0,0006$ ). U pacientů s DLBCL byly nižší hladiny vitamínu D rovněž sdruženy se zvýšením LDH (medián 37,3 vs. 48,8 nmol/l;  $p = 0,0007$ ), velikostí tumoru >7,4 cm (medián 37,6 vs. 41,8 nmol/l;  $p = 0,0475$ ), horším celkovým stavem (PS  $\geq 2$ ; medián 28,3 vs. 44,15 nmol/l;  $p < 0,0001$ ) a pokročilým klinickým stádiem  $\geq 3$  (medián 33,7 vs. 47,3 nmol/l;  $p < 0,05$ ).

U obou podtypů lymfomů (FL i DLBCL) byly pozorovány statisticky významné korelace mezi hladinami vitamínu D a jednotlivými mikronutrienty (selen, zinek, folát, albumin;  $p < 0,05$ ). Výjimkou byl folát u pacientů s FL, kde nebylo hraničně dosaženo statistické významnosti ( $p = 0,078$ ). Zvýšení CRP zůstává u FL

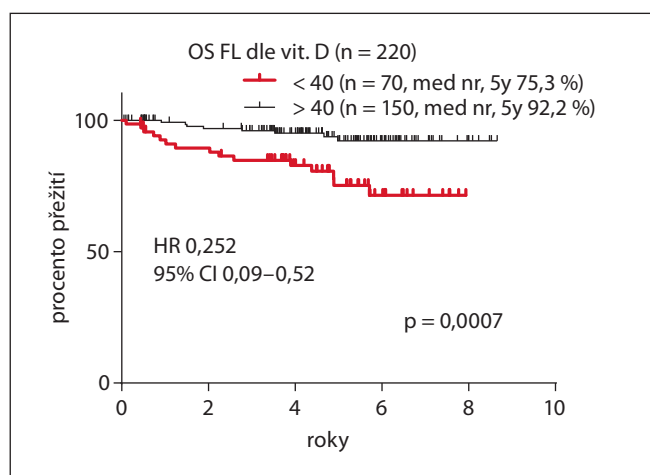
**Tab. 2. Přehled vybraných mikronutrientů, IgG a CRP u pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a folikulárním lymfomem (FL) ve vztahu k hladinám vitamínu D.**

	DLBCL (n = 458)			FL (n = 220)		
	≤ 40	> 40	p	≤ 40	> 40	p
vitamin D (nmol/l)	≤ 40	> 40		≤ 40	> 40	
věk (roky)	66	67	0,65	63	62	0,35
BMI	27,06	26,6	0,23	26,51	26,38	0,98
LDH (μkat/l)	5,11	4,27	< 0,0001	4,22	3,82	0,003
selen (μmol/l)	0,69	0,86	< 0,0001	0,79	0,96	0,0004
zinek (μmol/l)	10,3	11	0,0027	10,8	12,2	0,0002
folát (nmol/l)	13,4	16,2	0,0004	17,15	17,9	0,27
albumin (g/l)	38,2	42,8	< 0,0001	41,35	44	< 0,0001
CRP (mg/l)	21,3	5,1	< 0,0001	5,8	3,8	0,0004
IgG (g/l)	10,33	11,8	0,43	9,71	10,44	0,032

CRP – C-reaktivní protein; BMI – *body mass index*; LDH – laktátdehydrogenáza



**Graf 2A. Přežití bez progresu u pacientů s folikulárním lymfomem dle hladiny vitamínu D (*cut-off* 40 nmol/l) v době stanovení diagnózy lymfomu před zahájením léčby.**



**Graf 2B. Celkové přežití u pacientů s folikulárním lymfomem dle hladiny vitamínu D (*cut-off* 40 nmol/l) v době stanovení diagnózy lymfomu před zahájením léčby.**

i DLBCL signifikantně asociováno s deficitem vitamínu D ( $p < 0,001$ ). Hladiny IgG nekorelovaly s hladinami vitamínu D (tab. 2).

U podskupin pacientů s FL a DLBCL jsme rovněž provedli hodnocení hladin vitamínu D v průběhu kalendářního roku po měsících/ročních obdobích. Porovnáním extrémů léto/zima jsme u DLBCL i u FL zjistili analogicky významné rozdíly v průběhu roku, podobně jako u celé kohorty NHL s nejnižšími hodnotami v zimě (data nejsou ukázána).

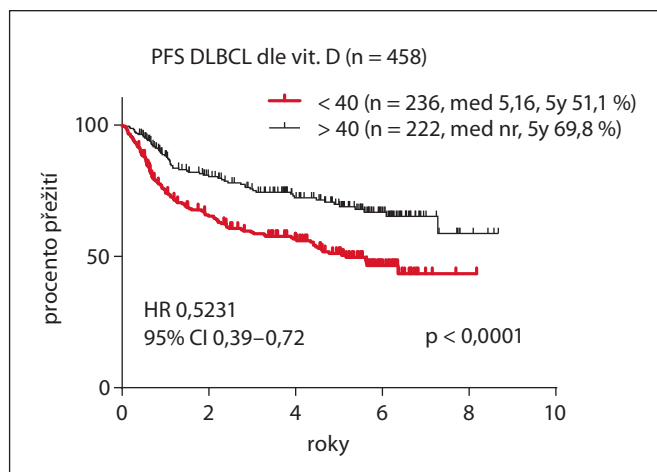
Prognostický význam iniciálních hladin vitamínu D byl měřen porovná-

ním doby do progresu (PFS) a celkovým přežitím (OS) dle *cut-off* 40 nmol/l. PFS nebyl u pacientů s folikulárním lymfomem dle tohoto rozhraní vitamínu D rozdílný (medián nedosažen ani v jedné podskupině;  $p = 0,39$ ), celkové přežití bylo ale signifikantně lepší pro pacienty s vitamínem D  $> 40$  nmol/l (medián nebyl dosažen v žádné podskupině, ale 5leté celkové přežití 95 vs. 80 %; HR 0,252; CI 95%;  $p = 0,0007$ ; grafy 2A, B). U pacientů s DLBCL a hladinou vitamínu D  $> 40$  nmol/l byl medián PFS signifikantně delší (nedosažen vs. 5,16 roku; HR 0,523; CI 95%;  $p < 0,0001$ ), stejně jako

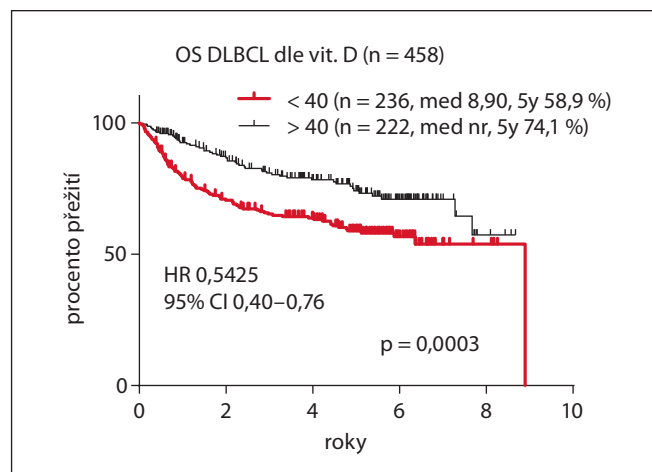
celkové přežití s mediánem nedosažen vs. 8,9 roku (HR 0,543; CI 95%;  $p = 0,0003$ ; grafy 3A, B).

## DISKUZE

Téma vitamínu D a jeho prognostického a eventuálně i terapeutického významu u pacientů s NHL bylo opakovaně zpracováno, o čemž svědčí poměrně velké množství publikovaných textů. K 11/2023 bylo možné v databázi PubMed při zadání spojení „lymphoma and vitamin D“ najít více než 570 odkazů. Nicméně i přes značný objem dat není dosud zcela jasné, jak hladiny vitamínu D



**Graf 3A. Přežití bez progresu u pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem dle hladiny vitamínu D (*cut-off* 40 nmol/l) v době stanovení diagnózy lymfomu před zahájením léčby.**



**Graf 3B. Celkové přežití u pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem dle hladiny vitamínu D (*cut-off* 40 nmol/l) v době stanovení diagnózy lymfomu před zahájením léčby.**

korelují s prognózou pacientů u jednotlivých podtypů lymfomů a zda lze suplementací vitamínem D tuto prognózu ovlivnit.

Lze konstatovat, že deficit vitamínu D je obecně u pacientů s lymfomem velmi častý problém. V naší kohortě pacientů s nově diagnostikovanými Nehodgkinovými lymfomy (medián věku 65 let) byl medián hladiny vitamínu D 45,3 nmol/l, insuficientní hladinu mělo tedy cca 60 %, naopak hladinu v normě měla pouze velmi malá skupina asi jen 14 % testovaných. Naše data jsou v souladu s publikovanými údaji. Dle analýzy dat z velkých randomizovaných studií (LYSA – pacienti Evropské unie; n = 240 a SWOG – pacienti ze Spojených Států; n = 183) u pacientů s FL byl medián hladiny vitamínu D 17 ng/ml ( $\approx$  42,5 nmol/l) [12]. Je těžké říci, zda je hypovitaminóza D v příčinné souvislosti s lymfomem, deficit vitamínu D je velmi častý i v tzv. běžné populaci. Data z velké evropské populační analýzy (n = 55 844) uvádějí prevalenci deficitu vitamínu (< 50 nmol/l) u více než 40 % lidí napříč Evropou bez ohledu na věk, pohlaví, geografickou polohu, etnikum, s o něco hlubším deficitem v zimních měsících [3]. Jiná velká evropská studie srovnávající 1 127 pacientů s lymfomy vs. 1 127 kontrol s průměrným sledováním 7,1 roku žádnou korelaci mezi hla-

dinami vitamínu D a pozdějším vznikem lymfomu nenalezla. Výjimku však tvořili pacienti s chronickou lymfocytární leukémií, u kterých byla nižší incidence spojena s vyššími koncentracemi kalcidiolu v plazmě [7].

Ve shodě s literaturou bylo ženské pohlaví spojeno s nižšími hladinami nejspíše vlivem rozdílného poměru svalové a tukové tkáně [13,14]. Patrně z podobného důvodu se i vyšší věk ( $\geq$  70 vs. < 60 let) jevil jako faktor s trendem k nižším hladinám vitamínu D. V některých studiích však autoři pozorovali, že věk nemá vliv na hladinu vitamínu D [15]. Obezita (vysoké BMI) je opakovaně potvrzena jako faktor spojený s nižší hladinou vitamínu D jak u pacientů s lymfomy, tak i u řady jiných diagnóz [12,16,17]. V naší kohortě jsme pozorovali tento trend, avšak bez dosažení statistické významnosti, což je možné vysvětlit současnou malnutricí u původně obézních pacientů, jejichž BMI se vlivem aktivity choroby sice poněkud normalizuje, ale vitamin D spolu s ostatními mikronutrienty jsou nadále sníženy. Věk ani obezita nebyly potvrzeny jako zásadní faktory v multivariantní analýze.

Z výsledků naší studie je zřejmá asociace nízkých hladin vitamínu D s vybranými mikronutrienty (selen, zinek, folát a albumin) a současným zvýšením CRP.

Lze tedy dovodit, že deficit vitamínu D je sdružen s malnutricí a současně nádorovou inflamatorní reakcí. Hypoalbuminémie byla potvrzena multivariantní analýzou jako faktor asociovaný s deficitem vitamínu D u pacientů s hematologickými malignitami i jinými autory [18]. Současný deficit vitamínu D a selenu se zinkem byl pozorován u pacientů s idiopatickým střevním zánětem, avšak obdobná data u pacientů s lymfomem se nám nepodařilo v literatuře nalézt [19].

Kohorta analyzovaná v naší práci sestávala výlučně z bělošské populace, jednalo se rovněž o populaci z malého regionu z pohledu zeměpisné polohy. Významné rozdíly v hladinách vitamínu D jsme zaznamenali mezi letními a zimními měsíci, podobně jako autoři subanalýzy dvou velkých randomizovaných studií u FL s pacienty z USA a evropských států (SWOG n = 183; 97 % bělochů, LYSA n = 240 etnická struktura neuvedena) [12].

Hypovitaminóza D byla dle naší analýzy významně asociovaná s agresivitou, resp. podtypem lymfomu, i když nebyla potvrzena multivariantní analýzou. Rozdíly mezi pacienty s DLBCL a FL (medián 38,3 vs. 56,4 nmol/l; p < 0,01) byly obdobné jako ve studii Drake et al. V této analýze Nehodgkinových lymfomů



(n = 983) byly průměrné hladiny vitamínu D pro DLBCL a FL 24,7 vs. 28,2 ng/ml ( $\approx$  61,75 vs. 70,5 nmol/l) s 51,9 vs. 38,6 % deficientních pacientů (< 25 ng/ml) [15]. Vyšší aktivita laktátdehydrogenázy (parametr obvykle charakterizující agresivní chování lymfomu) byla sdružena s deficitem vitamínu D i dle multivariální analýzy, přičemž tyto výsledky jsou v souladu s publikovanými daty [20].

U DLBCL byly nižší hladiny vitamínu D spojeny s kratší dobou do progresu a také kratším celkovým přežitím. Tato data jsou zcela v souladu s výsledky několika podobných studií [15,21,22]. Vitamin D deficientní pacienti měli dle jedné studie s relabovanými DLBCL (n = 111) výrazně horší léčebnou odpověď i po podání CAR-T (*chimeric-antigen receptor T-cell*) v den 100 (55 vs. 76 %;  $p = 0,029$ ) a také horší 2leté celkové přežití (41 vs. 71 %;  $p = 0,061$ ) [23].

U folikulárního lymfomu nebyl patrný rozdíl v přežití bez progresu dle hladiny vitamínu D, nicméně delší celkové přežití bylo spojeno s nižšími hladinami (5leté přežití 95 vs. 80 %). Analýza vycházející z dat randomizovaných studií výzkumných skupin SWOG a LYSA s celkem 183 a 240 pacienty (medián doby sledování 5,4 a 6,6 roku) ukázala, že deficit vitamínu D vede k signifikantně kratšímu 5letému PFS (42–48 vs. 61–65 %). V kohortě SWOG byl tento efekt rovněž patrný v lepším 5letém OS (82 vs. 92 %) [12].

Naše práce neměla za cíl analyzovat význam suplementace vitamínu D u lymfomů. Tato otázka se však v kontextu výše uvedených výsledků intenzivně nabízí. Práci tohoto typu není mnoho, a i když ve většině z nich byla suplementace sdružena s lepší prognózou, výsledky nejsou zcela jednoznačné a přesvědčivé [24–27]. Příčinou může být různý design studií, délka i intenzita suplementace, cíle studie, struktura suplementované populace (podíl obézních pacientů) apod. Další příčinou však také může být současný nedostatek dalších mikronutrientů, jako je především zinek a selen, které mohou efekt suple-

mentace pouhého vitamínu D oslabovat. Jak ukazují naše výsledky, deficit těchto mikronutrientů je velmi častý a je silně asociován s hypovitaminózou D. V žádné publikované práci nebyla taková současná substituce testována.

## SHRNUTÍ

Hypovitaminóza D je v populaci českých pacientů s NHL problémem drtivě většiny, přičemž nízké hladiny v době stanovení diagnózy jsou sdruženy s horší prognózou u agresivních i indolentních lymfomů. Deficit vitamínu D bývá výraznější u agresivně se chovajících lymfomů, je velmi často asociován s deficitem dalších mikronutrientů (selen, zinek), s hypoalbuminemií a zvýšením CRP. Naše práce nepřímo podporuje podání suplementace vitamínem D u deficientních pacientů s NHL, rovněž se ale zdá, že tato substituce by měla být zaměřena i na mikronutrienty důležité pro funkci imunitního systému.

## Literatura

1. Srivastava SB. Vitamin D: do we need more than sunshine? *Am J Lifestyle Med.* 2021;15(4):397–401. doi:10.1177/15598276211005689.
2. Holick MF. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1345–1356.
3. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033–1044.
4. Yeum KJ, Song BC, Joo NS. Impact of geographic location on vitamin D status and bone mineral density. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(2):184. doi:10.3390/ijerph13020184.
5. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and obesity/adiposity – a brief overview of recent studies. *Nutrients.* 2022;14(10):2049. doi:10.3390/nu14102049.
6. Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. *Nutr Cancer.* 2004;48(2):115–123.
7. Łuczynska A, Kaaks R, Rohrmann S, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(3):827–838.
8. Kelly JL, Friedberg JW, Calvi LM, van Wijngaarden E, Fisher SG. Vitamin D and non-Hodgkin lymphoma risk in adults: a review. *Cancer Invest.* 2009;27(9):942–951. doi:10.3109/07357900902849632.
9. Hickish T, Cunningham D, Colston K, et al. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer.* 1993;68:668–672.
10. Consolini R, Pala S, Legitimo A, et al. Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B-cell progenitors. *Clin Exp Immunol.* 2001;126:214–219.
11. Sýkorová A, Belada D, Smolej L, et al. Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klin Onkol.* 2010;23(3):146–154.
12. Kelly JL, Salles G, Goldman B, et al. Low serum vitamin D levels are associated with inferior survival in follicular lymphoma: a prospective evaluation in SWOG and LYSA studies. *J Clin Oncol.* 2015;33:1482–1490.
13. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Navarra Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(5):464–470.
14. Rybchyn MS, Abboud M, Puglisi DA, et al. Skeletal muscle and the maintenance of vitamin D status. *Nutrients.* 2020;12(11):3270. doi:10.3390/nu12113270.
15. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4191–4198.
16. Tracy SI, Maurer MJ, Witzig TE, et al. Vitamin D insufficiency is associated with an increased risk of early clinical failure in follicular lymphoma. *Blood Cancer J.* 2017;7(8):e595. doi:10.1038/bcj.2017.70.
17. Orces C. The Association between body mass index and vitamin D supplement use among adults in the United States. *Cureus.* 2019;11(9):e5721. doi:10.7759/cureus.5721.
18. Maha O, Nawal O, Youssef A, et al. Hypovitaminosis D in haematological malignancies: cause or consequence? *Nutr Cancer.* 2023;75(10):1911–1917.
19. Han YM, Yoon H, Lim S, et al. Risk factors for vitamin D, zinc, and selenium deficiencies in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver.* 2017;11(3):363–369.
20. Hohaüs S, Tisi MC, Bellesi S, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med.* 2018;7(1):270–281. doi:10.1002/cam4.1166.
21. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3242–3248. doi:10.1200/JCO.2013.53.4537.
22. Nakamura N, Kanemura N, Matsumoto T, et al. Effect of vitamin D and skeletal muscle mass on prognosis of patients with diffuse large

B-cell lymphoma. *Nutrients*. 2024;16(16):2653. doi: 10.3390/nu16162653.

23. Nath K, Tomas AA, Flynn J, et al. Vitamin D insufficiency and clinical outcomes with chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(11):751.e1–751.e7. doi:10.1016/j.jtct.2022.08.001.

24. Tadmor T, Melamed G, Alapi H, et al. Vitamin D supplement for patients with early-stage chronic lymphocytic leukemia is associated with a longer time to first treatment. *Blood Adv*. 2024;8(14):3840–3846.

25. Hohauser S, Tisi MC, Bellesi S, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2018;7(1):270–281. doi: 10.1002/cam4.1166.

26. Friedberg JW, Brady MT, Strawderman M, et al. Ilyad: a phase III double blind, randomized trial evaluating vitamin D (cholecalciferol) in

patients with low tumor-burden indolent non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab therapy. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):606. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178088>.

27. Caballero-Velázquez T, Montero I, Sánchez-Guijo F, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22(23):5673–5681.

#### PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

A. J. design analýzy, tvorba manuskriptu, korekce a revize manuskriptu, M. H. tvorba manuskriptu, P. B. statistika, M. T. koncepce projektu, revize manuskriptu, N. K. sběr dat, D. V. analytické metody, revize manuskriptu.

#### 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.

#### PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-03-00117.

Doručeno do redakce dne: 8. 11. 2024.

Přijato po recenzi dne: 2. 1. 2025.

doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.

Interní hematologická

a onkologická klinika

LF MU Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: [janikova.andrea@fnbrno.cz](mailto:janikova.andrea@fnbrno.cz);

[ajanikova@email.cz](mailto:ajanikova@email.cz)



Česká hematologická  
společnost ČLS JEP

#### Cena České hematologické společnosti ČLS JEP za nejlepší publikaci v oboru hematologie v roce 2024.

Výbor ČHS vyhlašuje soutěž o **cenu České hematologické společnosti** za nejlepší **původní vědeckou práci a/nebo monografii** publikovanou v celém rozsahu v roce 2024 v České republice nebo v zahraničí (včetně prací publikovaných online). Podmínkou je, aby práce vznikla na českém pracovišti a první nebo korespondující autor byl členem České hematologické společnosti. První autor zašle **do 14.3. 2025** vědeckému sekretáři ČHS prof. MUDr. J. Starému, DrSc., Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: [jan.stary@lfmotol.cuni.cz](mailto:jan.stary@lfmotol.cuni.cz), přihlašovaný článek v elektronické formě a/nebo jednu vytištěnou kopii či monografii spolu s informací o souhlasu spoluautorů práce s účastí v soutěži. Přihlášené práce budou posouzeny výborem ČHS a nejlepší práce bude oceněna příspěvkem ve výši 30 000,- Kč.

Za výbor ČHS ČLS JEP:

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., vědecký sekretář ČHS

V Praze dne 31.1. 2025

# Klonálne ochorenia mastocytov, alergia na jed blanokrídleho hmyzu a venómová imunoterapia

## Clonal mast cell disorders, *Hymenoptera* venom allergy and venom immunotherapy

Kapustová D.<sup>1</sup>, Kapustová L.<sup>1</sup>, Petrovičová O.<sup>1</sup>, Jurková-Malicherová E.<sup>1</sup>, Bobčáková A.<sup>2</sup>, Šlenker B.<sup>1</sup>, Markocsy A.<sup>1</sup>, Kecskés I.<sup>3</sup>, Jeseňák M.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

<sup>2</sup> Klinika pneumológie a fízioológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

<sup>3</sup> Onkologické centrum, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

<sup>4</sup> Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

**SÚHRN: Úvod:** Klonálne ochorenie mastocytov a/alebo zvýšená koncentrácia bazálnej sérovej tryptázy patria medzi rizikové faktory závažnejšieho až život ohrozujúceho priebehu anafylaktickej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom. Pre rizikovosť týchto pacientov by mala byť každému takémuto pacientovi navrhnutá realizácia jedinej kauzálnej terapie – venómovej imunoterapie (VIT). **Materiál a metódy:** Vytvorili sme prospektívnu štúdiu, ktorú tvorilo 93 pacientov (58 mužov, 35 žien), ktorí spĺňali indikačné kritériá na liečbu VIT. Pacientov sme do štúdie zaradzovali postupne a dáta boli zhromažďované od roku 2015 do roku 2023. Zadefinovali sme základnú charakteristiku súboru, zamerali sme sa na identifikáciu pacientov s elevovanou koncentráciou sérovej bazálnej tryptázy (> 8 ng/ml) a systémovou mastocytózou, špecifiká priebehu ich systémovej alergickej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom, toleranciu liečby a výskyt nežiaducich účinkov. **Výsledky:** Z celkovo 93 zaradených pacientov liečených VIT sme zaznamenali u 15 pacientov (16,7 %) trvalo elevované koncentrácie sérovej bazálnej tryptázy (sBT) > 8 ng/ml. U jedného pacienta sme diagnostikovali systémovú mastocytózu. U pacientov s elevovanými hodnotami sBT sme pri systémovej alergickej reakcii po bodnutí blanokrídlym hmyzom častejšie pozorovali poruchu vedomia a hypotenziu. Z hľadiska tolerancie liečby sme pozorovali približne porovnateľný výskyt nežiaducich účinkov u pacientov s eleváciou ako aj bez elevácie sBT počas podávania VIT a prevažná väčšina nežiaducich účinkov bola v zmysle lokálnych reakcií. Celkovo 53,3 % pacientov liečených VIT s elevovanou koncentráciou sBT prekonalo prirodzenú reexpozíciu blanokrídlym hmyzom, pričom ani u jedného pacienta nedošlo k rozvoju systémovej alergickej reakcie s nutnosťou podania adrenalinového autoinjektora. **Záver:** Alergia na jed blanokrídleho hmyzu patrí medzi život ohrozujúci stav, pričom jej výskyt je oveľa častejší a priebeh závažnejší u pacientov s elevovanými koncentraciami bazálnej sérovej tryptázy a/alebo klonálnym ochorením mastocytov. U každého pacienta s potvrdeným klonálnym ochorením mastocytov je potrebné anamnesticky pátrať po výskyte alergickej reakcie na jed blanokrídleho hmyzu a zvažovať indikáciu venómovej imunoterapie ako jedinej kauzálnej liečby.

**KEŤOVÉ SLOVÁ:** klonálne ochorenie mastocytov – blanokrídly hmyz – venómová imunoterapia – systémová mastocytóza – hereditárna alfa-tryptazémia – sérová bazálna tryptáza

### ÚVOD

Historicky asociácia medzi klonálnym ochorením mastocytov a vznikom závažnej alergickej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom je známa prinajmenšom 40 rokov [1]. Pacienti s klonálnym ochorením mastocytov majú oveľa vyššiu prevalenciu vzniku samotnej anafylaktickej reakcie ako aj závažnejšieho priebehu

oproti bežnej populácii, pričom medzi najčastejšieho vyvolávateľa radíme bodnutie blanokrídlym hmyzom [2]. Alergia na jed blanokrídleho hmyzu je najčastejšie podmienená IgE-mediovaným mechanizmom, pričom predchádzajúca expozícia antigénom jedu vedie k senzibilizácii organizmu a následný kontakt s alergénom ku hypersenzitívnej reak-

cii s masívnou degranuláciou mastocytov [1]. Mastocyty sú žirne bunky, ktoré dokážu produkovať veľké množstvo mediátorov, ktoré sú prítomné v ich sekrečných granulách, najviac zastúpená je tryptáza, ktorú považujeme aj za biomarker aktivity žirných buniek [3].

Blanokrídly hmyz (lat. *Hymenoptera*) patrí medzi starodávny druh hmyzu, pri-

**SUMMARY: Introduction:** Clonal mast cell disease and/or increased basal serum tryptase concentration are among the risk factors for a more severe life-threatening anaphylactic reaction following a *Hymenoptera* insect sting. Because of the risk carried by these patients, the single available causal therapy – venom immunotherapy (VIT) should be recommended for each such patient. **Material and methods:** We designed a prospective study consisting of 93 patients (58 men, 35 women) who met the indication criteria for VIT treatment. Patients were enrolled and data was collected from 2015 to 2023. We defined the basic characteristics of the group, we focused on the identification of patients with an elevated concentration of serum basal tryptase (> 8 ng/mL) and systemic mastocytosis, the details of their systemic allergic reaction after a *Hymenoptera* insect sting, treatment tolerance, and occurrence of adverse effects. **Results:** From a total of 93 enrolled patients treated with VIT, we recorded persistently elevated concentrations of serum basal tryptase (sBT) > 8 ng/mL in 15 patients (16.7%). We diagnosed systemic mastocytosis in one patient. In patients with elevated sBT values, we observed loss of consciousness and hypotension more frequently during a systemic allergic reaction after a *Hymenoptera* sting. From the point of view of treatment tolerance, we observed a roughly comparable incidence of adverse effects and the predominant majority of adverse effects were in terms of local reactions. A total of 53.3% of patients treated with VIT with elevated concentration of sBT overcame natural re-exposure to *Hymenoptera* insects, while not a single patient developed a systemic allergic reaction requiring the administration of an adrenaline autoinjector. **Conclusion:** *Hymenoptera* venom allergy is a life-threatening condition, and its occurrence is much more frequent, and its course more severe in patients with elevated basal serum tryptase concentrations and/or clonal mast cell disease. In each patient with a confirmed clonal mast cell disorder, it is necessary to search for the occurrence of an allergic reaction to *Hymenoptera* insect venom in the patient's history and to consider venom immunotherapy as the only causal treatment.

**KEY WORDS:** clonal mast cell proliferation disorders – *Hymenoptera* venom – venom immunotherapy – systemic mastocytosis – hereditary alpha-tryptasemia – serum basal tryptase

čom jed jeho čeladí po bodnutí môže vyvolať u ľudí vznik alergickej reakcie. V Európe medzi najznámejších vyvolávateľov týchto reakcií patria čelade včelovitých – *Apidea* (druh *Apis* a *Bombus*) a osových – *Vespidea* (druh *Vespula*, *Vespa*, *Polistes*) [1]. Najčastejšia klinická prezentácia alergie na jed blanokrídneho hmyzu je veľká progredujúca lokalizovaná reakcia (2,4–26,4 %) v mieste bodnutia blanokrídneho hmyzu alebo systémová (anafylaktická) reakcia (0,3–7,5 % dospelých, do 3,4 % u detí). Veľká lokalizovaná reakcia je charakterizovaná edémom, erytémom a pruritom s priemerom väčším ako 10 cm, ktorý pretrváva viac ako 24 hodín [4–6]. Generalizovaná systémová (anafylaktická) reakcia sa najčastejšie rozvíja v priebehu 30 min po bodnutí a podľa Muellerovej škály ju klasifikujeme podľa prítomnosti: kožných prejavov (stupeň I), postihnutia gastrointestinálneho systému a mäkkých tkanív (stupeň II), respiračného (stupeň III) a kardiovaskulárneho systému (stupeň IV) [6].

Alergiu na jed blanokrídneho hmyzu radíme medzi život ohrozujúci stav a pre pacientov je dôležité správne zvládnuť manažment akútnej systémovej (anafylaktickej) reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom ako aj správne načasovanú

diagnostiku alergie na jed blanokrídneho hmyzu [7]. Každý pacient s alergiou na jed blanokrídneho hmyzu má mať predpísaný balíček prvej pomoci, ktorý obsahuje adrenalínový autoinjektor, antihistaminikum a systémový kortikoid. V súčasnosti jediná dostupná kauzálna život zachraňujúca terapia, ktorá môže eliminovať vznik budúcej systémovej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom je venómová imunoterapia (VIT). Je dokázané, že táto liečba je veľmi efektívna, dobre tolerovaná, bezpečná a má významný benefit na kvalitu života pacienta [4,6].

### Klonálne ochorenie mastocytov a alergia na jed blanokrídneho hmyzu

Systémová mastocytóza (SM) je klonálne ochorenie mastocytov, pri ktorej dochádza k abnormálnej proliferácii a akumulácii neoplastických mastocytov, ktoré infiltrujú rozličné tkanivá, predovšetkým kožu, kostnú dreň a iné extrakutánne orgány s heterogénnymi klinickými prejavmi [1]. Systémové prejavy môžu vo všeobecnosti zahŕňať hypotenziu a anafylaktický šok, erytém, bolesti hlavy, svrbenie, abdominálne bolesti, dyspepsiu, hnačky, bolesti kostí a mäkkých tkanív [2]. Za posledných 15 rokov

sa objavuje čoraz väčší počet dôkazov v súvislosti medzi alergiou na jed blanokrídneho hmyzu a SM [8]:

- prevalencia vzniku anafylaktickej reakcie u pacientov so SM je oveľa vyššia ako u bežnej populácie (medzi 22–49 % u dospelých pacientov, 6–9 % u detských pacientov) [2];
- medzi najčastejšieho vyvolávateľa anafylaktickej reakcie u pacientov so SM radíme bodnutie blanokrídlym hmyzom (22–60 % prípadov) [2,8];
- prevalencia SM u pacientov s alergiou na jed blanokrídneho hmyzu je oveľa vyššia ako v bežnej populácii (1–7,9 % v Európe vs. 1–1,3 prípadov/10 000 obyvateľov v bežnej populácii) [1,8].

### Klinická manifestácia alergie na jed blanokrídneho hmyzu u pacientov s klonálnym ochorením mastocytov

Pacienti, ktorí majú potvrdené súčasne klonálne ochorenie mastocytov a alergiu na jed blanokrídneho hmyzu sú predominantne muži (78 % mužov vs. 22 % žien) [9], bez kožných lézií a anafylaxiou charakteristicky prejavujúcou sa hypotenziou a synkopou pri absencii výskytu urtikárie a angioedému [2,10]. Štúdie udávajú, že po prekonaní systémovej reakcie IV. stupňa podľa Muellera má diagnostikovaných okolo 21,3 % pacien-



**Tab. 1. REMA skóre (Red Española de Mastocytosis – Spanish Network on Mastocytosis) (prevzaté a upravené podľa Alfaya et al., 2017 [12])**

	Kritéria	Skóre
Pohlavie	muž	+ 1
	žena	- 1
Klinické príznaky	absencia urtikárie, pruritu a angioedému	+ 1
	urtikária, pruritus a angioedém	- 2
	presynkopa a/alebo synkopa	+ 3
Koncentrácia sérovej bazálnej tryptázy	< 15 ng/ml	- 1
	> 15 ng/ml	+ 1

\* skóre  $\geq 2$  hovorí o vysokom podozrení na klonálne ochorenia mastocytov a systémovú mastocytózu

tov klonálne ochorenie mastocytov, zatiaľ čo pri stupňoch I.–III. to je približne 3,1 % pacientov. Preto u každého pacienta s prekonanou alergickou reakciou na jed blanokrídleho hmyzu v zmysle závažného kardiovaskulárneho postihnutia s minimálnymi kožnými prejavmi treba mať na pamäti, že tento priebeh môže naznačovať súčasne aj možné klonálne ochorenie mastocytov [1].

Až 88,2 % pacientov, ktorí prekonalí systémovú reakciu po bodnutí blanokrídlym hmyzom a mali koncentráciu sérovej bazálnej tryptázy (sBT) > 11,4 ng/ml bolo diagnostikovaných s klonálnym ochorením mastocytov. Preto niektorí autori navrhujú, že súčasná hranica koncentrácie sBT nad 20 ng/ml pri SM by mala byť posunutá nižšie u pacientov s anamnézou systémovej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom. Na druhej strane ani normálne koncentrácie sBT (< 11,4 ng/ml) nevyklúčujú u týchto pacientov možnú SM [11].

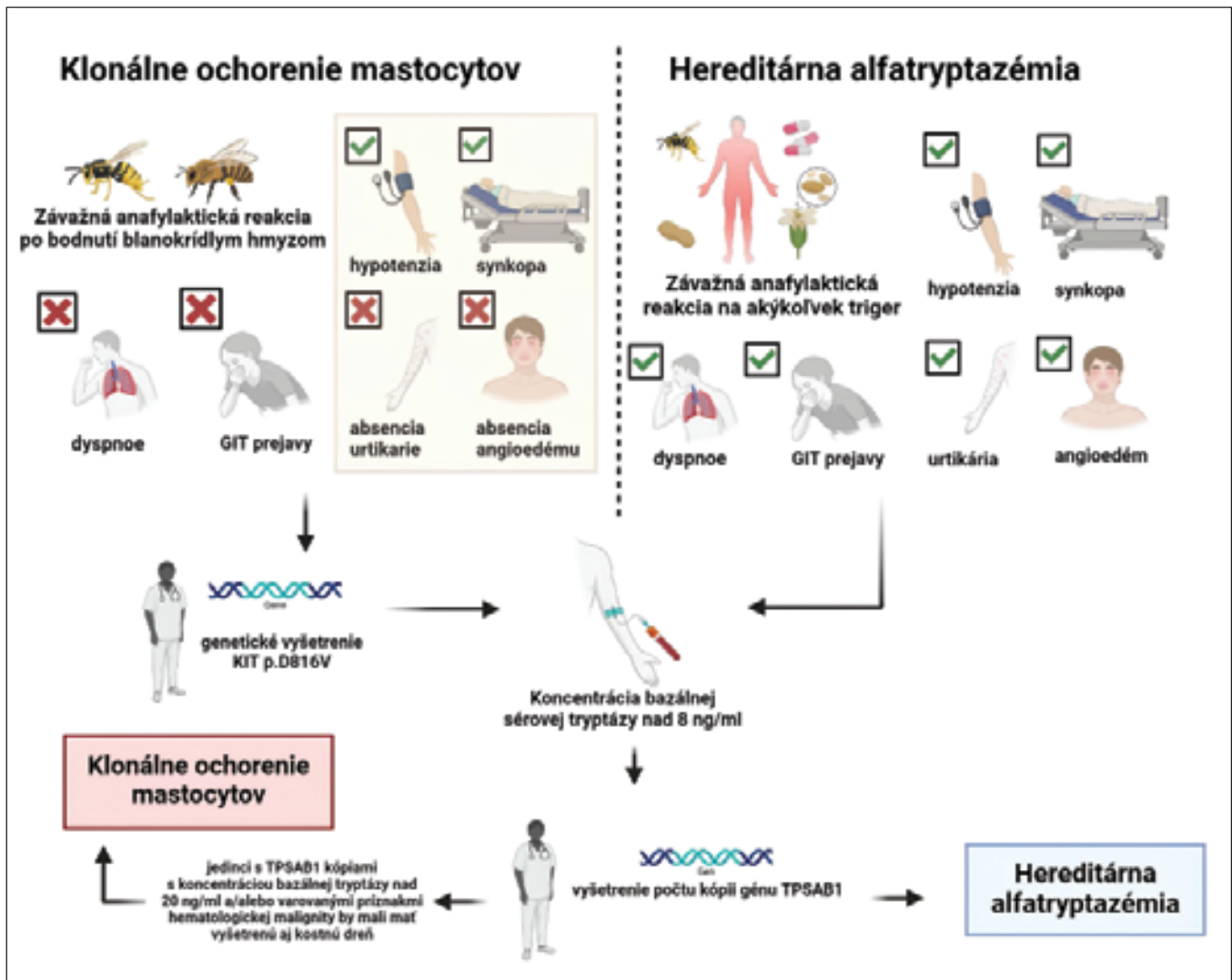
Taktiež sa predpokladá, že pacienti so SM, ktorí už prekonalí anafylaxiu s jedným spúšťačom nereagujú na iné, čo bolo podložené aj nedávnymi štúdiami, kde až 90 % pacientov s indolentnou formou SM a diagnostikovanou alergiou na jed blanokrídleho hmyzu nepotvrdilo iný spúšťač anafylaxie [2]. Väčšina pacientov so SM neuvádza iné symptómy aktivácie mastocytov medzi akútnymi epizódami, preto prevaha týchto pacientov môže mať práve závažnú formu alergie na jed blanokrídleho hmyzu ako jediný prejav SM [11].

U každého pacienta po prekonanej anafylaktickej reakcii po bodnutí blanokrídlym hmyzom je odporúčané vždy stanoviť koncentráciu sBT, najmä v prípade anafylaxie s hypotenziou bez kožných lézií [12]. V praxi na potvrdenie aktivácie mastocytov v rámci prebehnutej systémovej alergickej reakcie je vhodné použiť formulu:  $1,2 \times$  bazálna hodnota sérovej tryptázy (t.j. hodnota odobratá po 24 hodinách) + 2 [13]. Taktiež pri podozrení na možnú systémovú mastocytózu bolo v rámci nového diagnostického algoritmu Európskou kompetenčnou sieťou pre mastocytózu (*European Competence Network on Mastocytosis – ECNM*) navrhnuté používať REMA skóre (*Red Española de Mastocytosis*) (tab. 1). Toto skóre dokáže predpovedať existenciu klonálneho ochorenia mastocytov s vysokou senzitivitou (91 %) a špecificitou (75 %) pri skríningu pacientov s alergiou na jed blanokrídleho hmyzu. Parametre v tomto skóre sa používajú na identifikáciu pacientov, ktorí by mali podstúpiť biopsiu kostnej drene z dôvodu vysokej pravdepodobnosti klonálneho ochorenia mastocytov. Taktiež je navrhované, aby kombinácia práve REMA skóre a genetickej analýzy *KIT D816V* mutácie bola zahrnutá do základnej diagnostiky klonálneho ochorenia mastocytov u pacientov s anafylaxiou [8].

#### **Hereditárna alfa-tryptazémia a alergia na jed blanokrídleho hmyzu**

Vo všeobecnosti zvýšené koncentrácie sBT patria medzi rizikový faktor vzniku závažnejšieho priebehu anafylaktickej reak-

cie [3]. Hereditárna  $\alpha$ -tryptazémia (H $\alpha$ T) je relatívne nové a často sa vyskytujúce genetické ochorenie (autozomálne dominantné), ktorého prevalencia je odhadovaná na 5,5 % vo všeobecnej populácii a je spôsobená zvýšeným počtom germinálnych kópii génu *TPSAB1* (*tryptase alpha/beta 1*) kódujúceho  $\alpha$ -tryptázu, čo vedie k zvýšeniu koncentrácií sBT v krvi (> 8 ng/ml) [3,14]. Klinické prejavy sa prejavujú pri aktivácii a degranulácii mastocytov a uvoľnení mediátorov (najmä tryptázy) prítomných v sekrečných granulách. Medzi klinické prejavy H $\alpha$ T patria erytém, pruritus, symptómy podobné syndrómu dráždivého čreva, gastroezofageálny reflux, atalgie, bolesti tela a hlavy, poruchy spánku, abnormality kostí, hypermobilita kĺbov, okamžité systémové hypersenzitívne reakcie a systémové reakcie na jed blanokrídleho hmyzu, u 1/3 pacientov môže byť úplne asymptomatická [1,3]. U pacientov s H $\alpha$ T bolo potvrdené trojnásobne až štvornásobne vyššie riziko závažnejšieho priebehu anafylaxie po bodnutí blanokrídlym hmyzom. Okolo 57 % pacientov s H $\alpha$ T má IV. stupeň anafylaktickej reakcie (napr. hypotenzia, šok) po bodnutí blanokrídlym hmyzom vs. 37 % pacientov s normálnou hodnotou sBT [1]. Potvrdená systémová alergická reakcia a zvýšená koncentrácia sBT > 8 ng/ml by mala byť vždy dôvodom na podozrenie na H $\alpha$ T. Bolo potvrdené, že okolo 80 % pacientov s H $\alpha$ T má koncentrácie sBT >11,4 ng/ml a v tomto prípade má približne až 90 % jedincov potvrdenú diagnózu H $\alpha$ T, konečná dia-



Obr. 1. Navrhovaný diagnostický algoritmus pre klonálne ochorenie mastocytov a HaT pri alergii na jed blanokřídneho hmyzu (prevzaté a upravené podľa Kačar et al., 2023 [1])

Zvýšenú pozornosť by sme mali venovať pacientom, ktorí prekonalI IV. stupeň alergickej reakcie podľa Muellera po bodnutí blanokřídlým hmyzom (najmä pri kardiovaskulárnych a neurologických symptómoch, bez iných orgánových prejavov). U každého takéhoto pacienta by mala byť navrhnutá realizácia genotypizácie na *KIT* mutáciu v periférnej krvi. Každý pacient s prekonanou anafylaktickou reakciou IV. stupňa by mal mať vyšetrenú koncentráciu sérovej tryptázy v sére a u pacientov so sBT > 8 ng/ml sa má vykonať vyšetrenie počtu kópií génu *TPSAB1*. Prítomnosť nadpočetných kópií  $\alpha$ -tryptázy je dostatočné na potvrdenie diagnózy HaT. Pacienti, u ktorých je potvrdená *KIT p.D816V* mutácia a majú zvýšené koncentrácie sBT by sa mali podrobiť aj vyšetreniu na *TPSAB1*, aby sa zistilo či je indikované vyšetrenie kostnej drene; jedinci s *TPSAB1* kópiami s koncentráciou sBT > 20 ng/ml a/alebo varovanými príznakmi hematologickej malignity by mali mať vyšetrenú aj kostnú dreň; u ostatných pacientov môžeme predpokladať, že ide o klonálne ochorenie mastocytov alebo koincidenciu klonálneho ochorenia mastocytov s HaT (prevzaté a upravené podľa Kačar et al., 2023 [1]). Vytvorené cez BioRender.com.

gnóza je potvrdená molekulovo-genetickým testovaním (*TPSAB1* gén) [15,16].

### Hereditárna alfa-tryptazémia asociovaná s klonálnym ochorením mastocytov a alergiou na jed blanokřídneho hmyzu

Mnohé štúdie taktiež potvrdili, že HaT má silné prepojenie s klonálnym ochore-

ním mastocytov, kópie génu *TPSAB1* sa vyskytujú približne u 12–21,5 % pacientov so SM. Predpokladá sa, že klonálne ochorenie mastocytov súvisiace s HaT môže byť jedinečnou entitou s vyššou incidenciou absencie *KIT p.D816V* a taktiež, že má priaznivejší priebeh [17]. Mechanizmus, ktorý je základom asociácie medzi HaT a SM zostáva naďalej nejasný,

predpokladá sa, že je sekundárny k známemu mitogénnemu účinku prebytku tryptázy pôsobiacej na mikroprostredie kostnej drene, čo by mohlo podporiť selekciu abnormálnych klonov mastocytov [1]. Pacienti, ktorí mali súčasne diagnostikovanú HaT a SM majú preukázaný vyšší výskyt alergie na jed blanokřídneho hmyzu (30 %) ako aj zvýšené

**Tab. 2. Koncentrácia sérovej tryptázy ako metóda stratifikácie rizika alergie na jed blanokrídeleho hmyzu (prevzaté a upravené podľa Stoevesandt, Tratmann, 2022 [14])**

Rizikovosť	Koncentrácia tryptázy (ng/ml)	Rizikovosť vzniku alergie na jed blanokrídeleho hmyzu (%)
nízko rizikový pacienti	< 4 ng/ml	35,5 %
stredne rizikový pacienti	4–7,5 ng/ml	62,5 %
vysoko rizikový pacienti	> 7,5 ng/ml	88,5 %

riziko ťažkého priebehu anafylaktickej reakcie, ktorá sa manifestuje kardiovaskulárnou nestabilitou a šokom (35,5 % vs. 11 % u SM bez H $\alpha$ T) [17]. Na základe typického klinického obrazu a laboratórnych nálezov bol navrhnutý diagnostický algoritmus pre počítačové vyšetrenie pacientov s anafylaxiou po bodnutí blanokrídlým hmyzom v kontexte suspektného klonálneho ochorenia mastocytov a/alebo H $\alpha$ T (obr. 1) [1].

Samotné klonálne ochorenie mastocytov ako je SM a zvýšená koncentrácia sBT patria medzi rizikové faktory vzniku ťažkých systémových celkových reakcií a vzniku alergických reakcií po bodnutí blanokrídlým hmyzom [1,4,6]. Mnohé štúdie preukázali koreláciu medzi zvýšenými koncentraciami sBT a závažnejším priebehom (najmä IV. st. Muellerovej škály) alergie na jed blanokrídeleho hmyzu. Kvôli tejto korelácii bolo navrhnuté, že koncentrácia sBT by mohla patriť medzi metódy stratifikácie rizika alergie na jed blanokrídeleho hmyzu (tab. 2) [14].

### Venómová imunoterapia u pacientov s klonálnym ochorením mastocytov

Alergia na jed blanokrídeleho hmyzu patrí medzi jednu z najčastejších potenciálne život ohrozujúcich alergických reakcií, pričom u pacientov s klonálnym ochorením mastocytov a H $\alpha$ T pozorujeme vyššie riziko vzniku ako aj závažnejšieho (fatálneho) priebehu anafylaxie [3, 4]. Preto každému pacientovi s klonálnym ochorením mastocytov a H $\alpha$ T a potvrdenou alergiou na jed blanokrídeleho hmyzu by mala byť odporúčaná realizácia venómovej imunoterapie (VIT) [4,6,18]. VIT je v súčasnosti jediná dostupná kauzálna

terapia, ktorá dokáže limitovať možný vznik anafylaktickej reakcie po budúcom bodnutí, dokáže výrazne znížiť morbiditu a mortalitu pacientov a má výrazný benefit na kvalitu ich života [4,6]. VIT je vo všeobecnosti indikovaná u každého pacienta, ktorý prekonal systémovú alergickú reakciu presahujúcu generalizované kožné prejavy a má potvrdenú senzibilizáciu na špecifický alergén jedu blanokrídeleho hmyzu (kožnými a/alebo laboratórnymi testami) [6]. Na Slovensku a v Čechách sú v súčasnosti dostupné na realizáciu VIT iba 2 štandardizované prípravky jedu blanokrídeleho hmyzu (Alutard SQ<sup>®</sup> včelí jed, Alutard SQ<sup>®</sup> osí jed), ktoré sa podávajú formou subkutánnych injekcií podľa patričnej schémy podávania. Liečba má dve fázy: iniciálna fáza, počas ktorej podávame postupne zvyšujúcu sa dávku alergénu subkutánne až po dosiahnutie udržiavacej či maximálne tolerovanej dávky a udržiavacej fázy, kedy je aplikovaná udržiavacia dávka alergénu (obvykle 100  $\mu$ g), ktorá dokáže poskytnúť ochranu väčšine pacientov. Štandardná dĺžka terapie je v rozmedzí 3–5 rokov, akokoľvek u pacientov s klonálnym ochorením mastocytov je obvykle odporúčaná protažovaná viacročná a v niektorých prípadoch až celoživotná liečba [6,19]. Či je potrebné túto liečbu predlžovať aj u pacientov s H $\alpha$ T doteraz nebolo potvrdené [18]. Podľa najnovších odporúčaní Európskej spoločnosti pre alergológiu a klinickú imunológiu (EAACI) je potvrdené, že VIT je u týchto pacientov účinná, zvyčajne dobre tolerovaná a bezpečná terapia [4]. Nežiaduce účinky počas podávania VIT sú len o niečo častejšie u pacientov s klonálnym ochore-

ním oproti iným pacientom s alergiou na jed blanokrídeleho hmyzu a vyskytnú sa približne u 23,9 % pacientov (väčšinou miernej až strednej intezity) [12]. Venómová imunoterapia je považovaná za veľmi bezpečnú a efektívnu liečbu a poskytuje úplnú ochranu aj u väčšiny pacientov s klonálnym ochorením mastocytov, efektívnosť je odhadovaná na 86 % čo je len o niečo nižšie oproti ostatným pacientom [8].

### PACIENTI A METÓDY

V našej štúdií sme zostavili prospektívny súbor pacientov, ktorí splnili diagnostické kritériá alergie na jed blanokrídeleho hmyzu charakteru anafylaktickej reakcie a boli indikovaní na liečbu VIT. Pacienti sú sledovaní na Ambulancii klinickej imunológie a alergológie v Univerzitnej nemocnici v Martine. Dáta sme zberali od pacientov z rokov 2015–2023. Všetci pacienti podpísali informovaný súhlas s podávanou terapiou a s účasťou na štúdií. Konečnú skupinu pacientov tvorilo 93 pacientov (58 mužov, 35 žien), z ktorých 14 pacientov malo opakovane elevovanú koncentráciu sBT nad 8 ng/ml (v.s. možná hereditárna alfa-tryptazémia) a jeden pacient mal diagnostikovanú systémovú mastocytózu. Základnú charakteristiku nášho súboru sme uviedli v tab. 3. Venómovú imunoterapiu sme u všetkých pacientov realizovali v režime klaster, pričom boli aplikované štandardizované prípravky hmyzieho jedu (Alutard<sup>®</sup> SQ včelí jed, Alutard SQ<sup>®</sup> osí jed, ALK Horsholm, Dánsko). U každého pacienta sme zdokumentovali priebeh systémovej alergickej reakcie po bodnutí blanokrídlým hmyzom a monitorovali koncentráciu sBT,

Tab. 3. Základná charakteristika súboru s alergiou na jed blanokrídleho hmyzu

Základná charakteristika	Celkový počet (n = 93)	Muži (n = 58)	Ženy (n = 35)
počet pacientov [n/%]	93 (100 %)	58 (100 %)	35 (100 %)
alergia na jed včely [n/%]	51 (54,8 %)	35 (60,3 %)	16 (45,7 %)
alergia na jed osy [n/%]	37 (39,8 %)	19 (32,8 %)	18 (51,4 %)
alergia na jed osy a včely [n/%]	5 (5,4 %)	4 (6,9 %)	1 (2,9 %)
tryptáza 8–11,4 ng/ml [n/%]	3 (3,2 %)	1 (1,7 %)	2 (5,7 %)
tryptáza > 11,4 ng/ml [n/%]	12 (12,9 %)	10 (17,2 %)	2 (5,7 %)
mastocytóza [n/%]	1 (1,1 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)
VIT – režim klaster [n/%]	93 (100 %)	58 (100 %)	35 (100 %)

toleranciu liečby a výskyt nežiaducich účinkov počas a po podaní VIT. Porovnávali a spracovali sme výsledky medzi pacientmi liečenými VIT s normálnou koncentráciou sBT oproti pacientom, ktorí mali tieto koncentrácie elevované (> 8 ng/ml). Pacienta so systémovou mastocytózou liečeného VIT sme sa rozhodli spracovať vo forme krátkej kazuistiky.

## VÝSLEDKY

### Charakteristika klinických prejavov alergie na jed blanokrídleho hmyzu u pacientov podľa koncentrácie bazálnej sérovej tryptázy

Z celkového súboru pacientov liečených VIT malo 78 pacientov (83,9 %) normálne koncentrácie sBT a 15 pacientov (16,1 %) malo trvalo zvýšené koncentrácie sBT nad 8 ng/ml (z toho 3 pacienti v rozmedzí 8–11,4 ng/ml sBT a 12 pacientov > 11,4 ng/ml sBT). Z hľadiska pohlavia, sme častejšie pozorovali elevovanú koncentráciu sBT u mužov (73,3 %).

Medzi najčastejšie prejavy systémovej alergickej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom u pacientov s elevovanou hodnotou sBT patrila hypotenzia a porucha vedomia (53,3 %), pruritus (46,6 %) a dyspnoe (40 %), menej často sa vyskytovali ostatné kožné prejavy (33,3 %). Na porovnanie u pacientov s normálnymi koncentraciami sBT sme pozorovali najčastejšie angioedém (63,4 %), dyspnoe (60,2 %), urtikáriu (54,8 %) a pruritus (48,3 %), pričom u týchto pacientov hypotenzia (24,7 %) a porucha vedomia

(18,2 %) boli najmenej frekventným prejavom (graf 1).

### Monitoring, tolerancia a efektivita venómovej imunoterapie u pacientov podľa koncentrácie bazálnej sérovej tryptázy

Z hľadiska tolerancie liečby sme pozorovali približne porovnateľný výskyt nežiaducich účinkov u pacientov s eleváciou ako aj bez elevácie sBT (> 8 ng/ml) v úvodnej fáze ako aj udržiavacej fáze VIT (graf 2). Prevažná väčšina nežiaducich účinkov u pacientov s elevovanou sBT bola v zmysle lokálnych reakcií (82,6 %) veľká, lokálnu reakciu sme pozorovali u 2 pacientov (8,7 %) a u 2 pacientov (8,7 %) sa vyskytla počas podávania systémovej alergická reakcia. Reexpozícia blanokrídlym hmyzom počas podávania VIT bola hlásená u 53,3 % pacientov s elevovanou sBT, pričom ani u jedného pacienta nevznikla systémovej reakcia s nutnosťou podania adrenalínu.

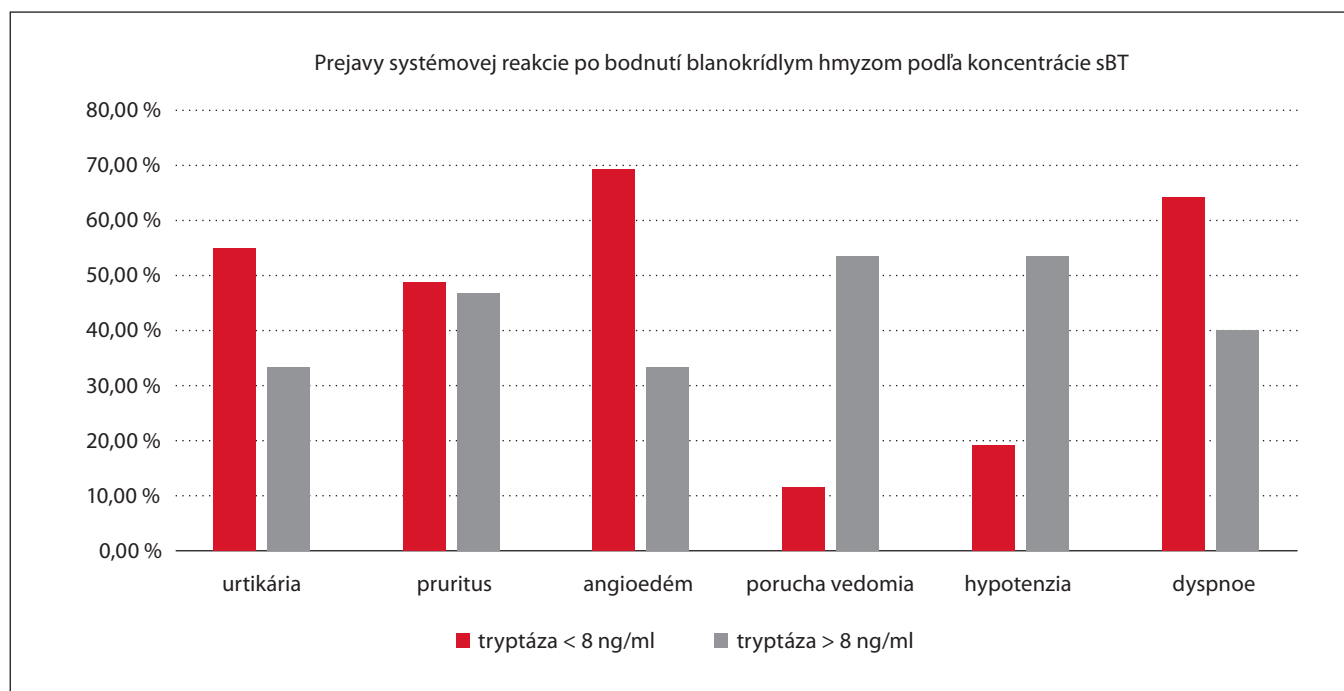
### Opis klinického prípadu

U všetkých pacientov s klonálnym ochorením mastocytov a alergiou na jed blanokrídleho hmyzu by pre ich rizikovosť, ťažší priebeh a vyšší výskyt anafylaktickej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom, mala byť odporúčaná realizácia jedinej kauzálnej život zachraňujúcej terapie – venómovej imunoterapie. Preto sme sa rozhodli demonštrovať prípad pacienta s mastocytózou z klinickej praxe vo forme krátkej kazuistiky.

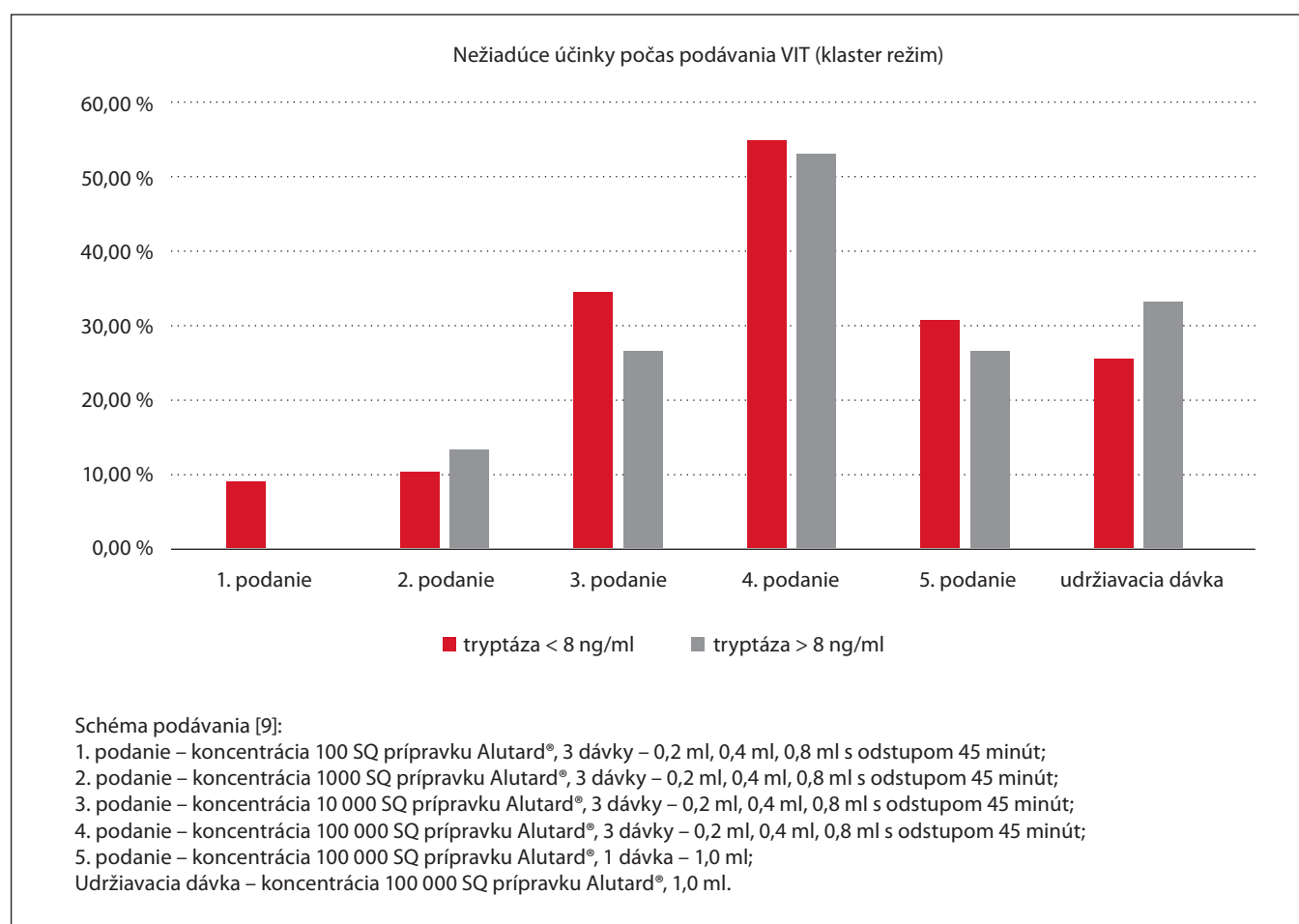
Ide o v súčasnosti 45 ročného pacienta mužského pohlavia. Pacient bol prvýkrát odoslaný na vyšetrenie do našej Imunoalergologickej ambulancie v Martine v septembri roku 2022 po anafylaktickej reakcii po bodnutí blanokrídlym hmyzom. Pacient bol privezený RZP na oddelenie urgentného príjmu po bodnutí blanokrídlym hmyzom (osa), kedy došlo ku poruche vedomia, sťaženému dýchaniu, erytému krku s pruritom, bez prítomnosti urtikárie, trpnutie horných a dolných končatín, zvracanie, inkontinencia moču a stolice. U pacienta boli v minulosti opakovane prítomné anafylaktické reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom – po viacnásobnom bodnutí včelami (pocit horúčavy, podaný adrenalinový autoinjektor, ľahol si, napriek tomu rozvoj poruchy vedomia, erytém hlavy a krku, sťažené dýchanie, volaná RZP), po bodnutí sršňom (pocit horúčavy, sťažené dýchanie, prekolapsový stav, ľahol si, napriek tomu rozvoj poruchy vedomia, volaná RZP). Pacient je včelár. Anamnesticky u pacienta prítomné aj opakované anafylaktické reakcie v minulosti po potravinách (marhuľa, vlašské orechy, mäťový čaj), jeden výskyt systémovej reakcie po bodnutí včelou a suspektne aj po liekoch (cefuroxim axetil) – všetky v zmysle horúčavy, zvracania, sťaženého dýchania, poruchy vedomia, bez kožnej symptomatiky, opakovane volaná RZP. V rodinnej anamnéze bez výskytu anafylaktických reakcií u členov rodiny.

U pacienta sme laboratórne potvrdili senzibilizáciu na jed včely: elevá-





**Graf 1. Prejavy systémovej reakcie u pacientov s alergiou na jed blanokrídleho hmyzu podľa koncentrácie sérovej bazálnej tryptázy.**



**Graf 2. Výskyt nežiadúcich účinkov počas podávania venómovej imunoterapie v režime klaster u pacientov podľa koncentrácie sérovej bazálnej tryptázy.**

cia šlgE voči extraktu včely (3,20 kU/l, norma < 0,35 kU/l) a komponentom Api m1 (0,59 kU/l, norma < 0,35 kU/l), Api m10 (2,17 kU/l, norma < 0,35 kU/l); senzibilizácia na jed osy – elevácia šlgE voči extraktu osy (3,53 kU/l, norma < 0,35 kU/l) a komponentom Ves v5 (69,50 kU/l, norma < 0,35 kU/l) a senzibilizácia na jed sršňa (trieda 3). U pacienta sme opakovane realizovali odber sérovej bazálnej tryptázy, ktorá bola výrazne elevovaná (34 ng/ml, s odstupom dva týždne od reakcie 41,70 ng/ml; norma < 11,4 ng/ml). Vzhľadom na klinické príznaky alergie na jed blanokřídneho hmyzu a opakovane elevovanú bazálnu tryptázu sme u pacienta vyslovili diagnostické podozrenie na suspektnú systémovú mastocytózu, vyhodnotili sme REMA skóre, kde bol dosiahnutý plný počet 6 bodov. V rámci diagnostiky bola u pacienta realizovaná biopsia kostnej drene, kde histologický obraz zodpovedal infiltrácii kostnej drene supponovanou systémovou mastocytózou s rozsahom približne 10 % a genetické vyšetrenie, bez nálezu c-KIT mutácie.

U pacienta sme potvrdili systémovú mastocytózu a súčasne alergiu na jed blanokřídneho hmyzu (osa, včela, sršeň). Pacient bol od prvého vyšetrenia vybavený balíčkom prvej pomoci a po edukácii a vysvetlení výhod a rizík sme pristúpili k realizácii venómovej imunoterapie s extraktom jedu včely a extraktom jedu osy v režime klaster (11/2022). Úvodnú fázu sme realizovali v priebehu 6 týždňov (5 sedení), pacienti boli vždy podané tri dávky 0,2 – 0,4 – 0,8 ml s.c. postupne zvyšujúcich sa koncentrácií extraktu jedu osy a včely (100 – 1000 – 10 000 – 100 000 SQ Alutard® 100 % včelí jed; 100 – 1000 – 10 000 – 100 000 SQ Alutard® 100 % osí jed) a pri 5. sedení bola aplikovaná maximálna dávka 1,0 ml s.c. (100 000 SQ Alutard® 100 % včelí jed; 100 000 SQ Alutard® 100 % osí jed). Počas úvodnej fázy sa u pacienta počas 4. sedenia vyskytla mierna lokálna reakcia v mieste podania alergénov (edém, erytém, pruritus v trvaní 1–2 dni, lokálne podané antihistaminikum), bez systé-

movej reakcie, inak úvodný protokol bez výskytu nežiaducich účinkov. Pacient doteraz pokračuje v udržiavacej fáze VIT (1,0 ml s.c., 100 000 SQ Alutard® 100 % včelí jed; 1,0 ml s.c. 100 000 SQ Alutard® 100 % osí jed) a extrakt jedov je podávaný každých 6 týždňov. Liečbu toleruje veľmi dobre, výskyt nežiaducich účinkov počas udržiavacej fázy je len v zmysle miernej lokálnej reakcie (edém, pruritus), ktorá sa postupne zmiernuje. V júli roku 2023 pacient prekonal prirodzenú reexpozíciu, kedy bol bodnutí včelou, bez lokálnej či systémovej reakcie, bez nutnosti podania záchranej terapie.

## DISKUSIA

Alergia na jed blanokřídneho hmyzu patrí medzi potenciálne život ohrozujúci stav, pričom v súčasnosti medzi jedinou možnú kauzálnu terapiu radíme VIT, ktorá dokáže výrazne zlepšiť kvalitu života pacientom [4,6,19]. Klonálne ochorenie mastocytov patrí medzi dôležitý rizikový faktor frekventnejšieho výskytu ako aj závažnosti a ťažšieho priebehu alergie na jed blanokřídneho hmyzu [4, 20].

Podľa najnovších štúdií výskyt SM u pacientov s alergiou na jed blanokřídneho hmyzu je oveľa vyšší ako v bežnej populácii (1–7,9 % v Európe) [1,8]. V našom súbore pacientov sme SM potvrdili u 1,1 % (1 pacient) z celkového počtu pacientov. Prevalencia hereditárnej alfa-tryptazémie sa pohybuje približne na 5,5 % vo všeobecnej populácii [3,14]. Na porovnanie v našej skupine sme detegovali 16,1 % pacientov, ktorí mali trvalo zvýšenú koncentráciu sBT nad 8 ng/ml (v.s. H $\alpha$ T). Genetická analýza na potvrdenie H $\alpha$ T nebola zatiaľ realizovaná, keďže dané vyšetrenie nie je aktuálne dostupné na Slovensku.

Taktiež je popisované, že pacienti s klonálnym ochorením mastocytov a alergiou na jed blanokřídneho hmyzu sú predominantne muži s anafylaxiou typicky sa prejavujúcou hypotenziou a synkopou pri absencii urtikárie a angioedému [2,10]. Tieto údaje sme porovnali s našou štúdiou, kde v skupine

pacientov s elevovanou koncentráciou sBT (> 8 ng/ml) bolo 73,3 % mužov a len 26,7 % žien. Taktiež sme potvrdili, že medzi najčastejší prejav anafylaktickej reakcie po bodnutí blanokřídlým hmyzom u týchto pacientov patrila práve hypotenzia a synkopa a medzi menej často vyskytujúce sa prejavy patrila urtikária s angioedémom oproti pacientom s normálnymi koncentraciami sBT.

Samostatnú eleváciu koncentrácie sBT a klonálne ochorenie mastocytov považujeme za rizikový faktor vzniku nežiaducich účinkov počas podávania VIT. Priemerná prevalencia výskytu nežiaducich účinkov počas VIT u pacientov alergických na jed blanokřídneho hmyzu z multicentrických štúdií sa pohybuje medzi 8–20 % [4,20]. U pacientov s klonálnym ochorením mastocytov je výskyt nežiaducich účinkov mierne častejší a to približne u 23,9 % pacientov [12]. V našom súbore pacientov s elevovanou koncentráciou sBT (> 8 ng/ml) sme nezaznamenali výrazne rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov počas podávania VIT oproti pacientom, ktorí tieto hodnoty mali v norme. Väčšina týchto nežiaducich účinkov bola v zmysle lokálnych reakcií, veľkú lokalizovanú reakciu ako a aj systémovú alergickú reakciu sme zaznamenali u 8,7 % pacientov počas podávania VIT. Skúsenosť s prirodzenou reexpozíciou blanokřídlým hmyzom mala polovica našich pacientov s elevovanými hodnotami sBT liečených VIT, pričom u žiadneho pacienta nedošlo k rozvoju systémovej alergickej reakcie s nutnosťou podania adrenalínového autoinjektora. Podľa odporúčaní spoločnosti Európskej akadémie pre alergológiu a klinickú imunológiu (EAACI) je VIT aj u pacientov s klonálnym ochorením mastocytov účinná, zvyčajne veľmi dobre tolerovaná a bezpečná terapia, ktorej realizácia by mala byť odporúčaná pre ich rizikovosť každému pacientovi [4].

## ZÁVER

Je potvrdené, že pacienti s elevovanými koncentraciami bazálnej sérovej trypt-

tázy majú častokrát závažnejší a život ohrozujúci priebeh alergie na jed blanokrídneho hmyzu. Taktiež tento typ alergie patrí medzi najčastejšie spúšťače systémovej alergickej reakcie u pacientov s klonálnym ochorením mastocytov. Predominantná väčšina pacientov s alergiou na jed blanokrídneho hmyzu a klonálnym ochorením mastocytov sú muži so závažnými prejavmi systémovej alergickej reakcie v zmysle straty vedomia, hypotenzie pri absencii kožných prejavov. Jedinou kauzálnou terapiou, ktorá práve pre ich rizikovosť by mala byť ponúknutá každému pacientovi s elevovanou hodnotou sérovej bazálnej tryptázy a/alebo klonálnym ochorením mastocytov a alergiou na jed blanokrídneho hmyzu patrí venómová imunoterapia. Ako prví na Slovensku sme charakterizovali skupinu pacientov alergických na jed blanokrídneho hmyzu s trvale elevovanými koncentraciami bazálnej sérovej tryptázy, ktorí boli nastavený na liečbu VIT. Naše skúsenosti podporujú dôležitosť využitia VIT pre jej efektivitu, ako aj bezpečnosť aj u tejto skupiny pacientov. U pacientov s klonálnym ochorením mastocytov alebo dokázanou eleváciou bazálnej tryptázy v krvi nad 8 ng/ml je nevyhnuté v anamnéze cielene pátrať po výskyte systémovej reakcií po bodnutí blanokrídlým hmyzom a následne zvážiť venómovú imunoterapiu.

## Literatúra

1. Kačar M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Clonal mast cell disorders and hereditary  $\alpha$ -tryptasemia as risk factors for anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2023;53(4):392–404.
2. Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera anaphylaxis as a clonal mast cell disorder. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):455–468.
3. O'Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(5):431–437.
4. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744–764.
5. Adib-Tezer H, Bayerl C. Honeybee and wasp venom allergy: sensitization and immunotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1228–1247.
6. Hochmuth L, Hadvabová S, Hrubíško M, et al. Štandardné postupy diagnostiky, liečby a prevencie alergie na jed blanokrídneho hmyzu. *Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky* 2021; č. ŠP 0200. <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-klinicka-imunologia-a-alerlogia/>
7. Biló MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *Brief. J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;29(3):180–205.
8. Zanotti R, Tanasi I, Bernardelli A, Orsolini G, Banadonna P. Bone marrow mastocytosis: a diagnostic challenge. *J Clin Med*. 2021;10(7):1420.
9. Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):520–528.
10. Alvarez-Twose I, Matito A. Mastocytosis presenting as insect anaphylaxis. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(5):468–474.
11. Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):135–139.
12. Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, et al. Key issues in Hymenoptera venom allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(1):19–31.
13. Valent P, Bonadonna P, Hartman K, et al. Why the 20% + 2 tryptase formula is a diagnostic gold standard for severe systemic mast cell activation and mast cell activation syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):44–51.
14. Stoevesandt J, Trautmann A. Risk factors in bee and Vespula venom allergy: state of the art. *Allerg J Int*. 2022;31(1):1–10.
15. Lyons JJ, Greiner G, Hoermann G, Metcalfe DD. Incorporating tryptase genotyping into the workup and diagnosis of mast cell diseases and reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(8):1964–1973.
16. Luskin KT, White AA, Lyons JJ. The genetic basis and clinical impact of hereditary alpha-tryptasemia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2235–2242.
17. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase – encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):622–632.
18. Wu R, Lyons JJ. Hereditary alpha-tryptasemia: a commonly inherited modifier of anaphylaxis. *Cur Allerg Asthma Rep*. 2021;21(5):33.
19. Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergologi a klinické imunologie ČLS JEP. TIGIS spol. s.r.o. Praha: 2021:58–64. ISBN 978-80-87323-18-2.
20. Selcuk A, Baysan A. Venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis with high serum tryptase level. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(6):1599–1603.

## PODIEL AUTOROV NA PRÍPRAVE RUKOPISU

KD – napísanie rukopisu, prevádzanie vyšetrení, liečba nemocných  
 KL, PO, JME, BA, ŠB – prevádzanie vyšetrení, liečba nemocných  
 KI, MA – liečba nemocných  
 JM – prevádzanie vyšetrení, liečba nemocných, revízia rukopisu

## KONFLIKT ZÁUJMOV

Autori práce prehlasujú, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nemajú žiaden stret záujmov a ani vznik publikácie článku nebol podporený žiadnou farmaceutickou spoločnosťou.

## GRANTOVÁ PODPORA

Práca bola podporená projektom Grant Univerzity Komenského č.UK/1132/2024

*Do redakcie doručeno dne: 13. 8. 2024.*

*Prijato po recenzii dne: 24. 9. 2024.*

*prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD.,*

*FAAAAI*

*Klinika detí a dorastu*

*JLF UK a UNM*

*Kollárova 2*

*036 01 Martin*

*Slovensko*

*e-mail: milos.jesenak@uniba.sk*

# Porovnání dvou metod měření volného hemoglobinu v supernatantu erythrocytových transfuzních přípravků

## Comparison of two methods for measuring free haemoglobin in the supernatant of erythrocyte transfusion products

Řehořová L.<sup>1</sup>, Matoušek P.<sup>2</sup>, Procházková R.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>2</sup> Oddělení klinické biochemie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>3</sup> Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

**SOUHRN:** **Úvod:** Při skladování erythrocytových transfuzních přípravků stoupá hladina volného hemoglobinu, markeru probíhající hemolýzy. Doporučení Rady Evropy (*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 21<sup>st</sup> Edition*) a česká legislativa (Vyhl. č. 143/2008 Sb.) určují jeho maximální hodnotu jako 0,8 % erythrocytové hmoty na konci doby použitelnosti transfuzního přípravku. Měření % hemolýzy je také doporučeno u erythrocytových transfuzních přípravků, které jsou dále upravovány, např. promytím. Cílem práce bylo porovnat dvě metody měření volného hemoglobinu v supernatantu erythrocytových transfuzních přípravků přímou spektrofotometrií a zjistit vhodnost metody stanovení volného hemoglobinu v transfuzních přípravcích dle Harboea. **Soubor a metodika:** Do studie bylo zařazeno 20 jednotek erythrocytových transfuzních přípravků. Na konci expirace byly odebrány vzorky supernatantu a změřena hodnota volného hemoglobinu metodou přímé spektrofotometrie stanovením absorbance vzorku při 540 nm (A) a změnění absorbance při vlnových délkách 415 nm, 450 nm a 380 nm dle Harboea (B). Procento hemolýzy erythrocytární hmoty pak bylo přepočítáno na objem a hematokrit erythrocytového transfuzního přípravku. **Výsledky:** Hladina volného hemoglobinu na konci doby skladování erythrocytových transfuzních přípravků nepřesáhla 0,8 % erythrocytové hmoty u všech jednotek – průměrně 0,31 % (A) a 0,29 % (B). Mezi oběma soubory nebyl zjištěn statisticky ani klinicky významný rozdíl. **Závěr:** Metoda měření absorbance při vlnových délkách 415 nm, 450 nm a 380 nm dle Harboea odpovídá běžně používané metodě měření při 540 nm a je vhodná k měření obsahu volného hemoglobinu v transfuzních přípravcích.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** erythrocyty – hemolýza – spektrofotometrie

**SUMMARY:** **Introduction:** During the storage of erythrocyte transfusion products, the level of free haemoglobin, a marker of ongoing haemolysis, increases. The European Council's recommendations (*Guide to the preparation, use, and quality assurance of blood components, 21<sup>st</sup> Edition*) and Czech legislation (Decree No. 143/2008 Coll.) set the maximum level of free haemoglobin at 0.8% of erythrocyte mass by the end of the transfusion product's shelf life. Measuring the percentage of haemolysis is also recommended for erythrocyte transfusion products that undergo further processing, such as washing. The aim of this study was to compare two methods for measuring free haemoglobin in the supernatant of erythrocyte transfusion products: direct spectrophotometry and the Harboe method for determining free haemoglobin content in transfusion products. **Materials and Methods:** The study included 20 units of erythrocyte transfusion products. At the end of the shelf life, supernatant samples were collected, and the free haemoglobin level was measured using direct spectrophotometry by determining the absorbance of the sample at 540 nm (A) and measuring absorbance at wavelengths of 415 nm, 450 nm, and 380 nm according to Harboe (B). The percentage of haemolysis of the erythrocyte mass was then calculated based on the volume and haematocrit of the erythrocyte transfusion product. **Results:** The level of free haemoglobin at the end of the storage period did not exceed 0.8% of erythrocyte mass for any unit – on average, 0.31% (A) and 0.29% (B). No statistically or clinically significant differences were found between the two methods. **Conclusion:** The method of measuring absorbance at wavelengths of 415 nm, 450 nm, and 380 nm according to Harboe corresponds to the commonly used method at 540 nm and is suitable for measuring free haemoglobin content in transfusion products.

**KEY WORDS:** erythrocytes – haemolysis – spectrophotometry



## ÚVOD

Při skladování erytrocytových transfuzních přípravků dochází k poškození erytrocytů, které je doprovázeno metabolickými změnami, tzv. *red cell storage lesion*, které se odrážejí v poklesu pH, zvýšení kalia (K<sup>+</sup>), laktátu dehydrogenázy (LDH), konzumpci glukózy, produkci laktátu a poklesu 2,3-difosfoglycerátu (2,3-DPG) a adenosin trifosfátu (ATP). Současně stoupá hladina volného hemoglobinu (vHb), markeru probíhající hemolýzy [1–3]. Doporučení Rady Evropy (*Guide to preparation, use and quality assurance of blood components, 21<sup>st</sup> Edition [4], dále EU Guide*), a česká legislativa (Vyhl. č. 143/2008 Sb. [5]) určují jeho maximální hodnotu jako 0,8 % erytrocytové hmoty na konci doby použitelnosti transfuzního přípravku. Ke zvýšené hemolýze erytrocytů může dojít již během zpracování a skladování přípravků, v důsledku nesprávného promíchání s antikoagulačním nebo aditivním roztokem, nesprávnou centrifugací nebo nedodržením správných skladovacích podmínek (např. teploty) [6]. Kromě nesprávného odběru, manipulace, zpracování nebo skladování může být zvýšená hemolýza v transfuzním přípravku (TP) způsobena také bakteriální kontaminací, vnitřními defekty v membránách erytrocytů dárce nebo jinými abnormalitami na straně dárce [6]. Některé erytrocytové transfuzní přípravky, jako jsou erytrocyty promyté, které jsou dodatečně upravovány, se proto mají kontrolovat již po jejich výrobě.

Volný hemoglobin způsobuje již při malé koncentraci v plazmě nebo resuspenzním roztoku zřetelně růžové zabarvení. Orientačně lze jeho přítomnost hodnotit vizuální kontrolou supernatantu TP, přesnější stanovení poskytuje měření absorbance vzorku při různých vlnových délkách. Při výpočtu % hemolýzy se vychází z objemu transfuzního přípravku, hodnoty hematokritu a z absorbance volného hemoglobinu změřené pomocí spektrofotometrického stanovení.

Běžně používaná metoda měření obsahu volného hemoglobinu [7] vychází z měření absorbance vzorku při 540 nm, která je podle Lambert-Beerova zákona přímo úměrná koncentraci volného hemoglobinu.

Metoda stanovení dle Harboea [8–10] vychází z hodnot absorbance při vlnových délkách 415 nm, 450 nm a 380 nm. Díky tomu lze odstranit interferující vliv bilirubin-albuminového komplexu a lipidů, které také vykazují absorpci při 415 nm (*peak* pro oxyhemoglobin).

Cílem práce bylo porovnat tyto dvě metody měření volného hemoglobinu v supernatantu erytrocytových transfuzních přípravků přímou spektrofotometrií a zjistit vhodnost metody stanovení vHb v transfuzních přípravcích dle Harboea.

## MATERIÁL A METODIKA

### Odběr krve a výroba transfuzních přípravků

Celkem bylo pro studii využito 20 jednotek erytrocytových TP vyrobených různým způsobem (EBR, ERD, EARD a EP). Odběr plné krve byl proveden standardním způsobem od dobrovolných bezpříspěvkových dárců. Odebírali jsme 460 ± 10 ml plné krve do vaků CompoFlowFlex CT32150 (Fresenius KABI, SRN) s antikoagulačním roztokem CPD v poměru 1 : 7 pro zpracování na EBR nebo do vaků CQ32250 CompoFlow 4F C3 CPD / SAG-M pro zpracování na ERD. Plná krev byla následně zpracována na a) EBR centrifugací na centrifuge Cryofuge 6000i (Thermo Fisher Scientific, SRN) (14 min, 3 250 ot./min, teplota 22 °C, akcelerace 6, brzda 6) s oddělením plazmy na lisech Optipress II (Baxter Healthcare Corporation, USA) a resuspenzí 100 ml SAG-manitolu; nebo na b) ERD centrifugací na centrifuge Cryofuge 6000i (Thermo Fisher Scientific, SRN) (14 min, 3 250 ot./min, teplota 22 °C, akcelerace 6, brzda 6) s oddělením plazmy na lisech CompoMat G5 (Fresenius Kabi AG, SRN) a resuspenzí 100 ml SAG-manitolu. EARD byly připraveny aferézou při použití odběrových setů Trima Accel® Auto RBC, Plasma Set na separátoru Trima Accel

(Terumo BCT Europe, Belgium). Erytrocyty promyté (EP) byly připraveny následným zpracováním ERD, promytím chlazeným NaCl v Ery wash setu uzavřeným způsobem (Fresenius HemoCare Austria GmbH) a centrifugací na centrifuge Cryofuge 6000i (Thermo Fisher Scientific, SRN) (10 min, 3 000 ot./min, teplota 6 °C, akcelerace 5, brzda 5).

### Hodnocené parametry

U všech TP jsme v den odběru (den 0) hodnotili objem, obsah hemoglobinu, hematokrit. K posouzení měření % hemolýzy byly přípravky vyšetřeny po výrobě na začátku skladování (den 1) u erytrocytů promytých a na konci expirace (den 42) u erytrocytů bez *buffy coat* resuspendovaných (EBR), u erytrocytů resuspendovaných deleukotizovaných (ERD) a u erytrocytů z aferézy (EARD). Hodnotili jsme hodnotu volného hemoglobinu (vHb) v % hemolýzy v supernatantu transfuzních přípravků.

### Laboratorní analýza

Laboratorní analýza byla provedena v akreditované laboratoři na Oddělení klinické biochemie, KNL, a.s. Vyšetření obsahu vHb bylo provedeno spektrofotometricky (Shimadzu UV-2101 PC, Japonsko).

### Odběr vzorků

Vzorky na biochemická stanovení byly získány v den vyšetření ze supernatantu po sterilním navaření na vak a následně centrifugací (5 min, 3 400 ot./min).

### Výpočet hodnoty volného Hb

Výpočet % hemolýzy se stanovuje z objemu transfuzního přípravku, hodnoty hematokritu a z absorbance volného hemoglobinu změřené pomocí spektrofotometrického stanovení.

**Běžně používaná metoda měření** [7] je založena na měření absorbance vzorku při 540 nm, která je podle Lambert-Beerova zákona přímo úměrná koncentraci volného hemoglobinu. Z hodnot absorbance je vypočítána koncentrace volného hemoglobinu v mg/l dle vzorce  $cHb = A_{540nm} \times 10\,000 / 8,5$ .

**Metoda měření dle Harboea** [8–10]

je založena na měření absorbance vzorku při vlnových délkách 415 nm (*peak* pro oxyhemoglobin), 450 nm a 380 nm. Vzorec pro výpočet koncentrace volného hemoglobinu v g/l:  $cHb = (2 \times A415 - A380 - A450) / 11,96$ .

V obou případech se pak koncentrace volného hemoglobinu přepočítává na objem TP. Vypočtená hodnota volného hemoglobinu v mg se pak vztahuje k zvolené ztrátě Hb hemolýzou, což je 0,8 % erytrocytové masy.

**Statistické zpracování**

Základní statistická analýza byla provedena v programu Excel 2010 (Microsoft Corporation, USA). Hodnotili jsme obsah vHb u jednotlivých typů přípravků změřených dvěma způsoby. Data byla hodnocena pomocí průměru, mediánu a směrodatné odchylky. K porovnání výběrů jsme použili dvouvýběrový t-test a párový test. Statistická významnost byla posouzena na hladině  $p < 0,05$ . Dále bylo provedeno porovnání výsledků měření obou metod dle doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP pomocí Bland-Altmanova diagramu.

**VÝSLEDKY**

Všechny hodnocené erytrocytové TP měly standardní parametry jakosti pro jednotlivé typy TP podle specifikací TO KNL, a.s. v souladu s Vyhl. č. 143/2008 Sb. a *EU Guide*. Výsledky uvádí tab. 1.

Předepsaný stupeň hemolýzy ( $< 0,8$  % erytrocytové masy na konci skladování) byl vyhovující v obou sledovaných skupinách. Průměrná hodnota hemolýzy na konci skladování erytrocytových přípravků byla při měření vHb dle Fořtové 0,31 %, při měření dle Harboea 0,29 %.

Výsledky uvádějí tab. 2 a graf 1.

Mezi oběma soubory nebyl pro různé způsoby měření volného hemoglobinu v supernatantu TP zjištěn statisticky významný rozdíl. Obě metody měření byly shledány jako vyhovující.

Porovnání výsledků měření obou metod pomocí Bland-Altmanova diagramu uvádí graf 2. Vypočtený prů-

**Tab. 1. Výsledky parametrů jakosti transfuzních přípravků.**

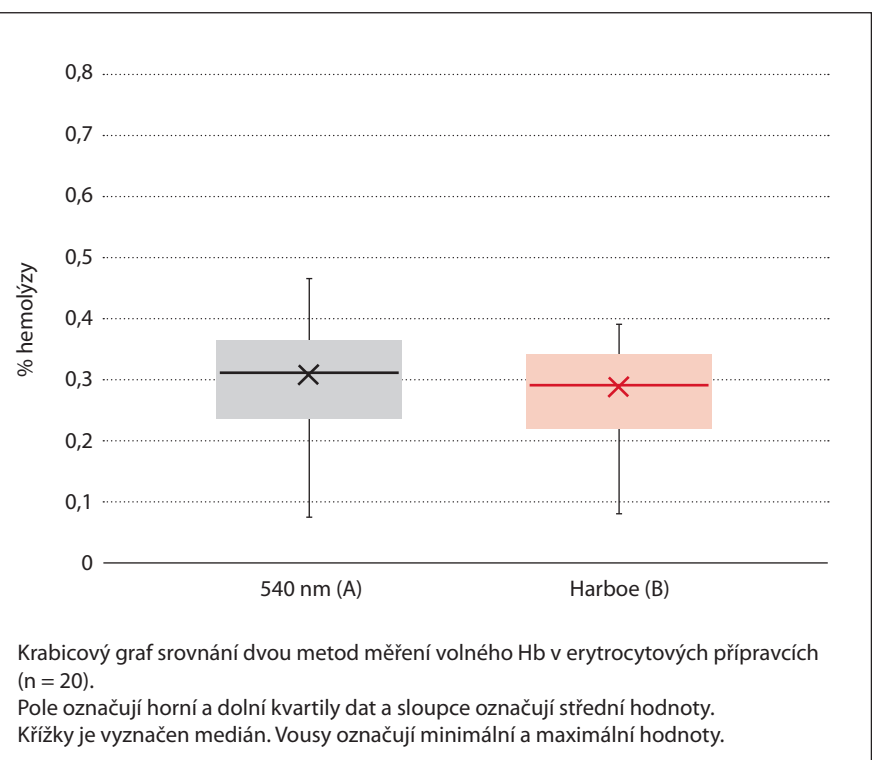
Transfuzní přípravek	objem	Hb	HCT
EBR průměr ± SD	255 ± 18	50,3 ± 4,5	0,55 ± 0,03
ERD průměr ± SD	224 ± 8	49,9 ± 5,2	0,58 ± 0,03
EARD průměr ± SD	254 ± 2	44,6 ± 2,2	0,53 ± 0,02
EP průměr ± SD	257 ± 24	47,2 ± 5,3	0,55 ± 0,03

EARD – erytrocyty z aferézy resuspendované deleukotizované; EBR – erytrocyty bez buffy-coat resuspendované; EP – erytrocyty promyté; ERD – erytrocyty resuspendované deleukotizované; Hb – hemoglobin; HCT – hematokrit; SD – směrodatná odchylka

**Tab. 2. Výsledky markerů hemolýzy erytrocytů – volný hemoglobin (% hemolýzy)**

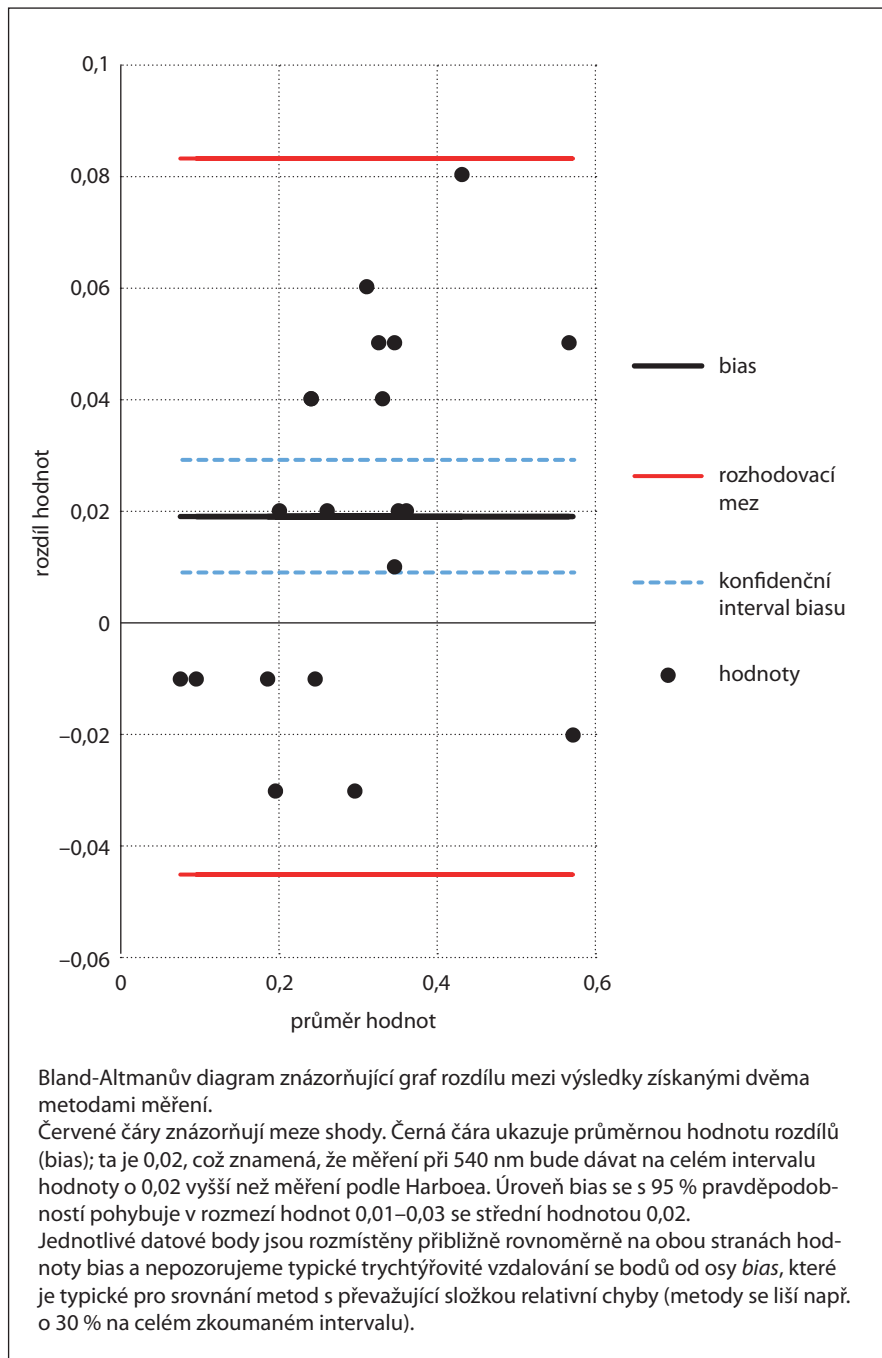
Volný Hb (%)	540 nm (A)	Harboe (B)
n = 20 průměr ± SD	0,31 ± 0,13	0,29 ± 0,12
A vs. B	*p = 0,623	N

\*t-test; Hb – hemoglobin; N – statisticky nesignifikantní; SD – směrodatná odchylka

**Graf 1. Porovnání měření v Hb (% hemolýzy).**

měrný relativní *bias* (průměrná hodnota rozdílů) je výrazně menší, než je kritická diference metody. Obě metody jsou tedy pro klinické účely zaměnitelné. Mezi oběma metodami existuje statisticky zanedbatelný *bias*. Úroveň *bias*

se s 95 % pravděpodobností pohybuje v rozmezí hodnot 0,01–0,03 se střední hodnotou 0,02, což znamená, že metoda měření při 540 nm bude dávat na celém intervalu hodnoty o 0,02 vyšší než měření podle Harboea.



**Graf 2. Bland-Altmanův diagram: porovnání výsledků měření dvou metod.**

## DISKUZE

Hladina volného Hb na konci doby skladování byla u všech erytrocytárních TP pod hranicí, kterou stanovují Vyhl. č. 143/2008 Sb. [5] a *EU Guide* [4]. Cílem práce bylo stanovit, zda je metoda měření vHb pomocí spektrofotometrického stanovení dle Harboea vhodná k rutinnímu použití při kontrolách jakosti erytrocytových TP v zařízení transfuzní služby.

Neexistuje žádná stanovená metoda měření % hemolýzy erytrocytárních TP. Velmi častou metodou stanovení je metoda měření dle Fořtové [7], která vychází z měření absorbance vzorku při 540 nm, která je podle Lambert-Beerova zákona přímo úměrná koncentraci volného hemoglobinu. Některá ZTS používají ke stanovení % hemolýzy optické měření metodou POCT na hemoglobinome-

tru HemoCue, kdy je absorbance vzorku měřena při 570 nm a 880 nm. Výsledky při stanovení hemoglobinu v plazmě pomocí HemoCue mohou velmi dobře korelovat s výsledky získanými měřením klasickou spektrofotometrií [11]. HemoCue je velmi rychlý a jednoduchý na použití. Hemoglobinometr může mít pro některá pracoviště i své nevýhody, jako je vyšší cena analýzy, obtížnější udržení přesnosti a správnosti analýzy a zajištění kontroly kvality.

Další možná metoda stanovení dle Harboea vychází z měření hodnot absorbance při vlnových délkách 415 nm, 450 nm a 380 nm. Díky tomu lze odstranit interferující vliv bilirubin-albuminový komplexu a lipidů, které také vykazují absorpci při 415 nm (peak pro oxyhemoglobin). V. Han et al. ve své studii stanovili metodu dle Harboea jako nejlineárnější a nejpřesnější pro měření koncentrace hemoglobinu v supernatantu TP s ohledem na měření v přítomnosti interferujících složek, jako jsou lipidy a bilirubin-albuminový komplex [8–10].

Další možná metoda měření je kyanomethemoglobinová (Drabkinova) metoda založená na měření koncentrace HiCN [12] a měření absorbance vzorku při 550 nm, kdy se koncentrace vHb vzorku počítá z lineární rovnice kalibrační křivky. Tato metoda je doporučena Mezinárodním výborem pro standardizaci v hematologii jako standardní metoda pro stanovení koncentrace Hb v plné krvi [13].

Jiná studie prokázala, že měření plazmatického hemoglobinu je mnohem přesnější za použití Harboeovy metody než při použití Drabkinovy metody [14]. Z tohoto důvodu jsme pro naši studii zvolili metodu měření dle Harboea. Dalším důvodem bylo také to, že pro metodu je dostupná EHK u společnosti INSTAND e.V., kontrolní cyklus Freies Hämoglobin.

## ZÁVĚR

Metoda měření absorbance při vlnových délkách 415 nm, 450 nm a 380 nm dle Harboea odpovídá běžně používané

metodě měření při 540 nm a je na základě námi získaných výsledků vhodná k měření obsahu volného hemoglobinu v supernatantu erytrocytových transfuzních přípravků.

## POUŽITÉ ZKRATKY

CPD – antikoagulační roztok: citrát, fosfát, dextróza

EARD – erytrocyty z aferézy resuspendované deleukotizované

EBR – erytrocyty bez *buffy-coat* resuspendované

EHK – externí hodnocení kvality

EP – erytrocyty promyté

ERD – erytrocyty resuspendované deleukotizované

Hb – hemoglobin

HCT – hematokrit

KNL, a.s. – Krajská nemocnice Liberec, a.s.

LDH – laktát dehydrogenáza

NaCl – fyziologický roztok: chlorid sodný

POCT – Point of Care Testing

SAG-M – SAG-manitol: konzervační roztok

TP – transfuzní přípravek

V – objem

vHb – volný hemoglobin

ZTS – zařízení transfuzní služby

## LITERATURA

1. Procházková R. Markery poškození krevních buněk. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2013;19:240–243.
2. Hess JR. Measures of stored red blood cell quality. *Vox Sang*. 2014;107(1):1–9. doi: 10.1111/vox.12130.
3. Putter JS, Seghatchian J. Cumulative erythrocyte damage in blood storage and relevance to massive transfusions: selective insights into

serial morphological and biochemical findings. *Blood Transfus*. 2017;15(4):348–356. doi: 10.2450/2017.0312-16.

4. Guide to preparation, use and quality assurance of blood components, 21st Edition.

5. Vyhláška č. 143/2008 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

6. Sowemimo-Coker SO. Red blood cell hemolysis during processing. *Transfus Med Rev*. 2002;16(1):46–60. doi: 10.1053/tmrv.2002.29404.

7. Fořtová H, Kodíček M, Spalová H. Praktické možnosti stanovení nízkých koncentrací v plazmě. *Klin Biochem Metab*. 1993;1(22):79–83.

8. Han V, Serrano K, Devine DV. A comparative study of common techniques used to measure haemolysis in stored red cell concentrates. *Vox Sang*. 2010;98(2):116–123. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01249.x.

9. Harboe M. A method for determination of hemoglobin in plasma by near-ultraviolet spectrophotometry. *Scand J Clin Lab Invest*. 1959;11:66–70. doi: 10.3109/00365515909060410.

10. Cookson P, Sutherland J, Cardigan R. A simple spectrophotometric method for the quantification of residual haemoglobin in platelet concentrates. *Vox Sang*. 2004;87(4):264–271. doi: 10.1111/j.1423-0410.2004.00566.x.

11. Cardiagan R, Smith K. Evaluation of the HemoCue plasma haemoglobin analyser for assessing haemolysis in red cell concentrates during storage. *Vox Sang*. 2002;82(2):76–79. doi: 10.1046/j.0042-9007.2001.00149.x.

12. Balasubramaniam P, Malathi A. Comparative study of hemoglobin estimated by Drabkin's and Sahli's methods. *J Postgrad Med*. 1992;38(1):8–9.

13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference and selected procedures for the quantitative determination of hemoglo-

bin in blood, approved standard – Third Edition. Document H15-A3. 2000;20:28.

14. Malinauskas RA. Plasma hemoglobin measurement techniques for the *in vitro* evaluation of blood damage caused by medical devices. *Artif Organs*. 1997;21(12):1255–1267. doi: 10.1111/j.1525-1594.1997.tb00486.x.

## PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

LŘ – design a provedení studie, zpracování výsledků a rukopisu

PM – provedení studie, revize rukopisu

RP – design studie, revize rukopisu.

## PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují RNDr. P. Škrabálkovi z Oddělení klinické biochemie, KNL, a.s. za spolupráci při vyšetřování biochemických markerů a laborantkám Transfuzního oddělení, KNL, a.s. za odběry a zpracování vzorků z transfuzních přípravků.

## 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.

*Do redakce doručeno dne: 16. 8. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 14. 11. 2024.*

*RNDr. Lenka Řehořová*

*Transfuzní oddělení,*

*Krajská nemocnice Liberec, a.s.*

*Baarova 15*

*460 63 Liberec 1*

*e-mail: lenka.rehoroova@nemlib.cz*



# České i zahraniční novinky v léčbě a výzkumu chronické myeloidní leukemie

## Czech and international updates in the treatment and research of chronic myeloid leukaemia

Čuřík N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ústav hematologie a krevní transfuze, Oddělení molekulární genetiky, Praha

<sup>2</sup> Ústav patologické fyziologie, 1. LF UK, Praha

**SOUHRN:** Článek představuje výběr ze sdělení, která zazněla na odborných akcích konaných v září 2024 v České republice k problematice léčby a výzkumu chronické myeloidní leukemie.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** chronická myeloidní leukemie – data z klinické praxe – asciminib – remise bez nutnosti léčby (TFR)

**SUMMARY:** This article presents a selection of information shared at professional events held in the Czech Republic in September 2024, focusing on the treatment and research of chronic myeloid leukaemia.

**KEY WORDS:** chronic myeloid leukaemia – real-world data – asciminib – treatment-free remission (TFR)

### ÚVOD

Na podzim loňského roku se v České republice konalo hned několik významnějších hematologických akcí. Již v polovině září proběhl v Hradci Králové III. český hematologický a transfuziologický sjezd, následovaný o dva týdny později mezinárodní konferencí 26<sup>th</sup> Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy. Připomeňme rovněž Hematologickou akademii v Praze (24.–25. 10.), zaměřenou zejména na péči o starší pacienty s akutními leukemiemi a na myeloproliferativní onemocnění, a také XIX. Brněnské hematologické dny (7. 11.) věnované poruchám hemostázy a premaligním stavům. Zmíněné zářijové odborné akce nabídly řadu aktuálních sdělení týkajících se výzkumu, prognostiky a léčby chronické myeloidní leukemie (CML), z nichž některé bych rád stručně představil v následujícím přehledu.

### VYBRANÉ NOVINKY K CML Z ČESKÉ HEMATOLOGIE

Národní III. hematologický a transfuziologický sjezd, pořádaný Českou hematologickou společností ČLS JEP, se konal od 15. do 18. září 2024. V problematice chronické myeloidní leukemie (CML) zde bylo prezentováno několik klinicky orientovaných prací postavených na multicentrické spolupráci v rámci tuzemska i zahraničí. Jednou z aktuálně řešených problematik je nalezení optimálního léku v první linii léčby CML. V současnosti neexistují pro výběr frontální léčby exaktní kritéria a lékaři při své volbě konkrétního preparátu vycházejí mj. z posouzení věku pacienta, jeho komorbidit a výsledků několika prognostických systémů hodnocení rizika.

Práce **Petry Bělohlávkové** ze IV. Interní hematologické kliniky FN Hradec Králové představila srovnání klinické účinnosti a bezpečnosti nilotinibu a imatinibu v léčbě CML z reálné klinické

praxe. Práce stavěla na datech z národního registru INFINITY a retrospektivně hodnotila léčebné odpovědi a přežívání u 163 pacientů léčených nilotinibem (inhibitor BCR::ABL1 2. generace) a 163 pacientů ve spárovaném výběru léčených imatinibem (inhibitor BCR::ABL1 1. generace) v první linii. Pacienti léčení nilotinibem dosahovali v 6 i 12 měsících významně častěji kompletní cytogenetické odpovědi a molekulárních odpovědí od MR3 (MMR) po MR4,5. Ve srovnání s pacienty léčenými imatinibem tyto pacienti také lépe přežívali bez selhání léčby (FFS) a bez události (EFS). Na druhou stranu mezi oběma spárovanými skupinami nebyl – v souladu s klinickými studiemi ze zahraničí – signifikantní rozdíl v míře přežití bez progresu (PFS) a v celkovém přežívání (OS; OS v 5 letech – 94,3 % u léčených nilotinibem a 90,5 % u léčených imatinibem). V obou kohortách došlo k ukončení léčby prvotním lékem u necelé poloviny pa-

cientů, přičemž u pacientů léčených imatinibem byla nejčastějším důvodem rezistence k léčbě, zatímco u pacientů léčených nilotinibem mírně převažovala intolerance a toxicita, s dominantním projevem v pozdějším sledování.

Shrnující příspěvek **Daniely Žáčkové** z Fakultní nemocnice Brno a Masarykovy univerzity se věnoval novým léčebným možnostem pro CML a rovněž mu dominovala problematika optimální prvoliniové léčby, v tomto případě s využitím alosterického inhibitoru BCR::ABL1, asciminibu. Asciminib byl v zemích EU před nedávnem schválen k léčbě pacientů s CML po dvou a více selháních léčby jinými inhibitory. V USA může být rovněž použit pro léčbu pacientů s mutací BCR::ABL1 T315I. V současnosti je hodnocena jeho účinnost a případné nežádoucí účinky v první linii léčby CML. V klinické studii fáze 3 ASCI4FIRST (NCT04971226) byl posuzován asciminib v první linii ve srovnání s výzkumníky vybraným inhibitorem BCR::ABL1 1. nebo 2. generace. Pacienti na asciminibu dosahovali ve 48. týdnu signifikantně častěji velkou molekulární odpověď (MMR; 68 % vs. 49 %) při nižším výskytu vážných nežádoucích účinků a nutnosti ukončit léčbu. Podobné vynikající výsledky asciminibu v první linii přinesla i australská nerandomizovaná prospektivní studie fáze 2 ASCEND (ACTRN12620000851965). Časná molekulární odpověď (3 měsíce) zde byla dosažena u 93 % a MMR ve 12 měsících pak u 79 % pacientů léčených asciminibem při velmi nízké míře nuceného ukončení léčby z důvodů toxicity nebo ztráty odpovědi. Probíhá i randomizovaná klinická studie fáze 3b ASC4START (NCT05456191), která je zaměřena na srovnání asciminibu a nilotinibu v první linii právě z hlediska doby do nutnosti ukončit léčbu kvůli nežádoucím účinkům. V precizně zpracovaném přehledu doc. Žáčkové se vedle asciminibu rovněž hovořilo o nově hodnocených či vyvíjených inhibitech BCR::ABL1, mezi které patří jak ATP-kompetitivní (olverembatinib, vodobatib, ELVN-001),

tak alostericky působící (TGRX-678, TERN-701/HS-10382) molekuly. Zkoumané látky vesměs vykazují silnou anti-BCR::ABL1 aktivitu a případnou účinnost u předléčených pacientů, problémem se však jeví nežádoucí účinky, zejména kardiovaskulární toxicita. Lidry ve vývoji a testování nových léků jsou dnes Spojené státy a Čína, Evropa zde bohužel zaostává. Kombinování inhibitorů BCR::ABL1 s venetoclaxem se jeví jako slibné pro využití v první linii léčby CML, ale také v blastickém zvratu. Například jako slepá ulička se v současnosti jeví využití dasatinibu v kombinaci s protilátkami proti molekulám imunitního dozoru (nivolumab).

V závěru sjezdu proběhlo prezidentské sympozium, v jehož rámci byla prezentována sdělení vycházející z prací poctěných cenou České hematologické společnosti jako nejlepší původní vědecké práce za rok 2023. Jedna z těchto prací se tematicky týkala chronické myeloidní leukemie, konkrétně se jednalo o sdělení **Kateřiny Machové Polákové** z Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze. Práce identifikovala jednonukleotidový polymorfismus rs460089 v promotoru genu pro membránový transportér SLC22A4 jako genetický prognostický marker udržení dlouhodobé remise po vysazení léčby u pacientů s CML (*treatment-free remission* – TFR). Skupina doc. Machové již dříve prokázala asociaci zmíněného polymorfismu s odpovědí pacientů s CML na léčbu imatinibem v první linii. Aktuální práce analyzovala udržení TFR v závislosti na genotypu rs460089 na souboru 176 pacientů z Německa, Česka, Švédska, Finska, Norska a Řecka zařazených do studie EURO-SKI a léčených imatinibem v první linii bez předléčení interferonem- $\alpha$ . Jako validační kohorta posloužilo 93 pacientů z Polského STOP Imatinib registru, kteří byli léčeni imatinibem a dosáhli TFR. Práce ukázala, že genotyp rs460089 GG v obou kohortách statisticky významně snižoval míru udržení TFR, resp. přežití bez molekulárního relapsu (MRFS) v porovnání s příznivým

genotypem GC. Udržení MMR v 6 měsících po vysazení léčby bylo vedle genotypu GC asociováno také s dobou předchozí léčby TKI (soubor EURO-SKI) nebo dobou trvání hluboké molekulární odpovědi (soubor polských pacientů). Zajímavé bylo, že pacienti s nepříznivým genotypem rs460089 GG nejvíce profitovali z prodloužení doby léčby před vstupem do TFR. Celkově práce ukázala nepříznivý vliv genotypu rs460089 GG na udržení TFR u pacientů léčených imatinibem a navrhla integraci tohoto markeru do skórovacích systémů hodnocení rizika.

V rámci prezidentského sympozia zaznělo rovněž sdělení **Jiřího Mayera** z FN Brno a Masarykovy univerzity, věnované klinickému a prognostickému významu přídatných chromozomálních aberací (ACAs) v době diagnózy u pacientů s CML. Stejně jako v práci prezentované dr. Bělohávkovou byla i zde využita retrospektivní analýza souboru dlouhodobě sledovaných pacientů s CML z národního registru INFINITY, kteří byli diagnostikováni v chronické fázi a léčeni v první linii imatinibem nebo nilotinibem. Studie se zaměřila na přítomnost variantních translokací t(v;22) a ACAs v době diagnózy, přičemž zohlednila tradiční rozdělení na chromozomové aberace tzv. hlavní cesty (*major route*: +8, +Ph, i[17q], +19), ztrátu chromozomu Y, další ACAs a komplexní přestavby a korelovala jejich výskyt s klinickými výsledky léčby pacientů. Z 1035 pacientů jich 939 mělo v diagnóze standardní translokaci t(9;22), 44 pouze variantní translokaci a 102 jakoukoli ACAs. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří se na základě dobrých léčebných odpovědí rozhodli pro vysazení léčby (TFR). Výsledky ukázaly, že přítomnost major route ACAs, mezi nimiž drtivě převažovala trizomie chromozomu 8 a získání dalšího chromozomu Filadelfia, stejně jako přítomnost variantních translokací signifikantně negativně ovlivňovala OS, PFS, přežití bez úmrtí souvisejícího s CML (DSS) i přežití bez nutnosti změny léčby (ATFS). Ztráta chromozomu Y vý-

znamně zhoršovala pouze PFS a ATFS, zatímco ostatní ACAs a komplexní karyotyp překvapivě nevykazovaly významnou korelaci se sledovanými parametry léčby. Výsledky analýzy potvrdily negativní prognostický význam chromozomálních aberací hlavní cesty a v některých odlišnostech poukázaly na rozdílnost souboru pacientů z reálné praxe vůči výběru z kontrolovaných klinických studií.

Na hradeckém sjezdu byly Danielou Žáčkovou rovněž prezentovány předběžné výsledky multicentrické akademické studie HALF, která sleduje účinnost a bezpečnost vysazení léčby TKI po předchozí dvoustupňové redukci jejich dávky. Dosavadní výsledky naznačují, že zvolený postupný pokles léčebné dávky před vysazením vede k vysoké míře MRFS (71,0 % ve 2 letech od vstupu do studie), což je více, než bylo zaznamenáno při náhlém vysazení. Pravděpodobnost udržení TFR výrazně koreluje s hloubkou léčebné odpovědi v době vysazení léku. Aktuální data ze studie rovněž ukazují na bezpečnost postupného vysazování, neboť u pacientů s molekulární rekurencí CML se po obnoveném podávání TKI v původní dávce podařilo ve 12 měsících dosáhnout míry kumulativní incidence u hlubokých molekulárních odpovědí 90 % a u MMR dokonce 100 %.

## TO NEJLEPŠÍ K CML NA JOHN GOLDMAN CONFERENCE V PRAZE

John Goldman Conference, tradičně organizovaná Evropskou hematologickou školou (ESH) a nadací International Chronic Myeloid Leukemia Foundation (iCMLf), zavítala v roce 2024 poprvé do Prahy a nabídla tak domácím hematologům skvělou příležitost seznámit se s novinkami v klinickém a translačním výzkumu CML ve světě. Vzhledem k velkému počtu kvalitních příspěvků se v následujícím výčtu omezím především na výběr několika sdělení ze sekce nejlépe hodnocených abstraktů konference.

**Susan Branford** z Centra nádorové biologie, SA Pathology a University of

South Australia v Adelaide se zabývala vlivem variací v genech asociovaných s leukemií, které jsou přítomné v době diagnózy, na léčebnou odpověď pacientů s CML léčených dasatinibem, nilotinibem nebo asciminibem. Srovnávala jej s vlivem variantních translokací asociovaných s chromozomem Filadelfia. Z 315 analyzovaných pacientů jich 57 (18,1 %) mělo v době diagnózy Ph-asociované přestavby a 62 (19,7 %) pak variace genů asociovaných s leukemií. Mezi mutovanými geny figurovaly *DNMT3A*, *TET2*, *RUNX1* či *BCOR/BCORL*, ale výrazně nejvíce byl zastoupen gen *ASXL1*. Ukázalo se, že zatímco Ph-asociované přestavby neměly při léčbě efektivnějšími inhibitory vliv na dosahování MMR, mutace genů – a zejména mutace *ASXL1* – naopak negativně ovlivňovaly dosažení MMR a rovněž zvyšovaly pravděpodobnost získání mutací v *BCR::ABL1* během léčby. V této souvislosti byl zajímavý příspěvek **Thomase Ernsta** z Univerzity v Jeně, který demonstroval, že negativní vliv mutací *ASXL1* na léčebnou odpověď může být potlačen současným podáváním klasických inhibitorů (nilotinib) s asciminibem ve frontální terapii, což vyplývá z předběžných dat studie FASCINATION (NCT03906292).

Z uvedeného přehledu novinek vyplývá, že asciminib se jeví jako vysoce účinný preparát v první i následných liniích léčby CML. Jeho použití má ovšem i svá úskalí, což ukázalo sdělení **Inge B. Leske** z Philipps-Universität v Marburgu, zaměřené na asciminibovou rezistenci spojenou s mutacemi v *BCR::ABL1*. Tyto mutace se nacházejí v několika clusterech v kinázové doméně proteinu, konkrétně v myristoylové kapse, kam se asciminib váže, ve vazebném místě pro ATP a v N-lobe, ale také v SH2/SH3 doménách v místě jejich kontaktu s kinázovou doménou. Mutace v myristoylové kapse (A337V/T; G463D) očekávaně snižují vazebnou afinitu asciminibu k *BCR::ABL1*. To ale neplatí pro mutace v N-lobe (M244V) nebo spojovacích úsecích SH2/SH3 a kinázové domény (Y115N), které vazbě asciminibu

nebrání. Mechanismus jejich účinku je spojen s neschopností vazby navodit autoinhibiční konformaci kinázy, do které jsou zapojeny všechny zmíněné domény. Podobně ztráta exonu 2 *ABL1* u některých vzácných přestaveb *BCR::ABL1*, která je spojená se ztrátou velké části SH3 domény, způsobuje úplnou rezistenci vůči asciminibu. Mutace v ATP-vazebném místě (F359V/I) pak posouvají rovnováhu k hyperaktivní konformaci kinázy i při navázání asciminibu. Uváděná zjištění ukazují, že *BCR::ABL1*-dependentní rezistence na asciminib u CML má různorodější příčiny než rezistence k ATP-kompetitivním inhibitorům, což se promítá (nebo by mělo promítat) do různých druhů přizpůsobení terapie od zvýšení dávkování po změnu léků.

Biologii v pozadí udržení TFR se věnovala velmi zajímavá práce z Duke NUS Medical School v Singapuru, kterou prezentovala **Vaidehi Krishnan**. Výzkumníci si položili otázku, zda je možné predikovat úspěšnost TFR nebo naopak relapsy již na základě molekulárních profilů leukemických kmenových buněk (LSCs) v době diagnózy. Za tímto účelem bylo analyzováno 26 vzorků kostní dřeně pacientů s CML pomocí single-cell RNA sekvenování. Ukázalo se, že proporce buněčných subtypů v kostní dřeni pacientů v remisi a relapsu TFR si byly velmi podobné, v obou případech s kmenovými buňkami rozdělenými do tří populací: LSCs s megakaryocytárními znaky, LSCs s myeloidními znaky a LSCs čistě s markery kmenovosti. Lišily se expresní profily právě v poslední zmíněné populaci: LSCs relabujících pacientů měly v době diagnózy aktivnější stav spojený mj. se zvýšenou signalizací přes interleukin-2 a také stimulací exprese faktoru E2F, který se účastní DNA replikace. Jako potenciační biomarker relapsů se pak jevila zvýšená exprese jedné z proteáz vázaných na povrch buněk. Uvedená práce by mohla významně přispět ke zvýšení míry udržení dlouhodobé remise bez léčby, která dnes ve většině studií dosahuje 50–60 %.

Vedle avizovaných novinek z translačního výzkumu bych čtenářům závě-

rem rád zprostředkoval také jednu více klinicky zaměřenou konferenční debatu, která se týkala uvažované role asciminibu v léčbě CML. Předmětem polemiky byl názor, že asciminib představuje v roce 2024, odhlédneme-li od jeho ceny, nejlepší lék pro první linii léčby CML. Tuto pozici hájila v diskusi **Delphine Rea** z nemocnice Hôpital Saint-Louis APHP v Paříži. Argumentovala, že při volbě frontální terapie z repertoáru klasických ATP-kompetitivních inhibitorů je nutné brát komplexně do úvahy řadu faktorů, od věku pacienta přes komorbidity až po výsledky několika paralelně využívaných skórovacích systémů hodnocení rizika, nicméně i tak musí nemalá část pacientů následně změnit léčbu z důvodů nízké efektivity nebo toxicity preparátu. Oproti tomu představuje asciminib účinný a díky své vysoké specifitě cílení BCR::ABL1 také velmi bezpečný preparát s vyšší mírou dosažení léčebných odpovědí (viz výše), nižší mírou vedlejších účinků a nižším stupněm jejich závažnosti oproti klasickým TKI. To vede ke zvýšení kvality života pacientů a zvýšení podílu pacientů s CML vhodných pro vysazení léčby s udržitelnou TFR. Oponentní názor představil nestor v léčbě a výzkumu CML, **Rüdiger Hehlmann** z Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, podle kterého by asciminib neměl být v současnosti podáván v první linii a měl by být připraven v záloze pro pacienty, kteří ho budou potřebovat při selhání jiných TKI. Hehl-

mann navrhoval s nasazováním asciminibu do první linie ještě počkat a celkově nabádal k opatrnosti: řada prací na preklinických modelech i klinických studií reportuje vznik rezistence spojený s mutacemi BCR::ABL1 získanými na léčbě s asciminibem, přičemž spektrum těchto mutací se rozrůstá a zahrnuje nejen pro asciminib specifické mutace, ale překvapivě i některé mutace asociované s rezistencí na klasické TKI. Dále nejsou dostatečně známé případné dlouhodobé nežádoucí účinky asciminibu. Varováním zde může být nilotinib, u kterého se až po více než 5 letech ukázala vysoká míra kardiovaskulární toxicity. Dosavadní data rovněž nenaznačují, že by asciminib oproti klasickým TKI signifikantně prodlužoval OS a zvýšení míry udržitelné TFR je v současnosti také spekulativní. Je nutno říct, že obě strany přednesly pádné argumenty pro a proti, a také publikum bylo při hlasování, ke kterému názoru se přiklání, rozdělené prakticky půl napůl, což diskusi příjemně okořenilo. Jaké role se asciminibu v léčbě CML dostane, samozřejmě ukáže vývoj v následujících letech.

## ZÁVĚR

Výše uvedený přehled představuje pouze stručný výběr z bohaté úrody cenných sdělení, kterou letošní hematologický podzim nadělil nejen na poli CML. Vcelku jasně z něj vyplývá, že česká hematologie drží minimálně v problematice chronické myeloidní leukemie krok

s tou světovou. To se vedle vzniku kvalitních publikací ukázalo na shodném výběru aktuálně řešených výzev a problémů této zdaleka ne „vyřešené“ diagnózy: hledání optimální léčby CML v první linii včetně využití asciminibu, zkoumání negativního vlivu přidatných chromozomálních a genetických aberrací na léčebnou odpověď pacientů, nebo zavedení spolehlivé predikce udržení TFR s možností optimalizovat léčbu pro snížení výskytu relapsů. Na zásadní pokrok se pak stále čeká v prognostice a léčbě blastického zvratu.

Přednášky z III. českého hematologického a transfuziologického sjezdu jsou ke zhlédnutí na:

<https://www.hematology2024.cz/sbornik-abstrakt-zaznam-sjezdu/>.

Přednášky z 26<sup>th</sup> Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia jsou po 30. prosinci 2024 k dispozici na: <https://elearning.esh.org/esh/>.

## ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmu a vznik ani publikace článku nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

*Do redakce doručeno dne: 19. 12. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 3. 2. 2025.*

*RNDr. Nikola Čuřík, Ph.D.*

*Ústav hematologie a krevní transfuze*

*U Nemocnice 2094/1*

*128 00 Praha 2*

*e-mail: nikola.curik@uhkt.cz*



# SCEMBLIX®

## Vaše volba pro CML.

### Když 2 TKI nestačí.<sup>3</sup>

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

20 mg 40 mg BID  
2x denně

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

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

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

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

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

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

**Složení:** Léčivá látka: asciminib 20 mg, asciminib 40 mg. **Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčení nejméně dvěma inhibitory tyrosinkinázy. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pokud dojde k vynechání dávky o méně než přibližně 6 hodin, je třeba dávku užít a další dávku užít podle plánu. Pokud dojde k vynechání dávky ovíce než přibližně 6 hodin, je třeba dávku vynechat a další dávku užít podle plánu. Asciminib má být trvale vysazen u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 20 mg dvakrát denně. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známám a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem *torsade de pointes*, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktory CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin, při souběžném podávání asciminibu se substráty OATP1B, BCRP nebo se substráty obou transportérů (př. sulfasalazin, methotrexát, pravastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin) a při současném podávání asciminibu se substráty P-gp (př. digoxin, dabigatran a kolchicin). **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem a alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby se pacienti po užití závratě, únavu nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, dyspnoe, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, nauzea, abdominální bolest, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, edém, horečka. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky** - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. **Datum registrace:** 25.8.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.7.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.

**Reference:** 1. Réa D., Mauro M.J., et al.: A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. 2. Barys L., Cowan-Jacob S.W.: The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020 Nov;98:106458. 3. Souhrn údajů o léčivém přípravku Scemblix® (SPC), datum poslední revize textu 19.7.2024, www.sukl.cz. 4. Hochhaus A., Réa D., Boquimpani C., et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023 Mar;37(3):617-626.

# Aktualita z kongresu ASH 2024

## Molekulární genetiky určuje směr léčby AML

**Z programu výročního zasedání Americké hematologické společnosti (ASH), které se konalo 6.–9. prosince loňského roku v Orlandu, USA, vybíráme několik aktuálních informací týkajících se převážně, ale nikoli výlučně, studia léčby akutní myeloidní leukemie (AML).**

Dr. Pierantonio Russo z Corporate Medical, Kansas City, USA, prezentoval výsledky studie z reálné klinické praxe (ASH 2024, Abstrakt 4238), jejímž cílem bylo potvrdit význam cílené terapie u pacientů s AML, pokud je přítomna mutace, pro niž je k dispozici léčba. Do sledovaného souboru bylo zařazeno 2239 pacientů s AML ve středním věku 71 let, přičemž všichni měli molekulárně genetickým testováním potvrzenou některou z mutací (*IDH1*<sup>MUT</sup>, *IDH2*<sup>MUT</sup>, *FLT3*<sup>MUT</sup>).

Za pacienty s cílenou léčbou byli považováni ti, kteří měli ve farmakologické anamnéze zdokumentováno užívání ivosidenibu (inhibitoru *IDH1*), enasidenibu (inhibitoru *IDH2*) nebo midostaurinu či gilteritinibu (inhibitorů *FLT3*). V celém souboru jich bylo pouze 23 %, což znamená, že zbývajících 77 % cílenou léčbu navzdory potvrzené mutaci nikdy nedostalo.

Výsledky prokázaly, že u pacientů s AML cílená terapie podle přítomné mutace v reálné klinické praxi statisticky významně snižuje riziko úmrtí. Konkrétně u pacientů s *IDH1*<sup>MUT</sup> po 12 měsících o 85,1 % a s *IDH2*<sup>MUT</sup> po 12 měsících o 66,3 % ( $p < 0,01$  pro oba). U pacientů s AML *FLT3*<sup>MUT</sup> bylo snížení rizika úmrtí variabilní v čase od 96 % po 1 měsíci do 28 % po 7 měsících ( $p < 0,01$ ), později již nebyl rozdíl statisticky významný. V celém souboru napříč všemi přítomnými mutacemi se snížení rizika úmrtí při použití cílené léčby pohybovalo od 94 % po 1 měsíci do 27 % po 8 měsících ( $p < 0,01$  pro oba).

Multivariační analýza se zaměřila i na výsledky podle věku pacientů. U 65letých a starších se snížení rizika úmrtí po

hybovalo od 92 % po 1 měsíci do 18 % po 9 měsících ( $p < 0,01$  pro oba), u mladších 65 let od 95 % po 1 měsíci do 31 % po 7 měsících ( $p < 0,01$  pro oba). Od uvedených měsíců dále již rozdíl opět nebyl signifikantní.

Autoři studie závěrem zdůraznili, že navzdory prokazatelnému přínosu cílené terapie je zřejmé, že značná část pacientů s AML s přítomnou mutací tuto léčbu v praxi nedostává. Je proto klíčové zajistit širší využívání molekulárně genetické diagnostiky, zvýšit povědomí o možnostech cílené léčby a snižovat přetrvávající nerovnosti v přístupu k této moderní terapii.

### TROJKOMBINACE V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT S MUTACÍ *IDH1*

Dr. Jennifer marvin-Peeková z mD Anderson Cancer Center, Houston, USA, úvodem své prezentace (ASH 2024, Abstrakt 209) připomněla, že ivosidenib je účinný a dobře tolerovaný cílený inhibitor mutovaného *IDH1*. Ve studii AGILE dosáhli pacienti s nově diagnostikovanou AML *IDH1*<sup>MUT</sup> při léčbě ivosidenibem (IVO) v kombinaci s azacitidinem (AZA) kompletní remise / kompletní remise s neúplným obnovením krevního obrazu (CR/CRi) v 53 % a mediánu celkového přežití (overall survival, OS) 29 měsíců. Také kombinace venetoklaxu (VEN) s AZA je u AML *IDH1*<sup>MUT</sup> účinná – s mírou dosažení CR/CRi 66 % a mediánem OS 10 měsíců ve studii VIALE-A.

Ve vícečetné studii fáze 1b/2, jejíž aktualizované výsledky Dr. marvin-Peeková prezentovala, bylo ověřováno, zda by sloučení IVO+VEN±AZA do jednoho režimu mohlo zlepšit udržitelnost dlou-

hodobé remise. Zařazení byli dospělí pacienti s relabující/refrakterní (R/R) AML *IDH1*<sup>MUT</sup>, dále s nově diagnostikovanou AML, kteří nebyli vhodní pro standardní indukční chemoterapii, a také pacienti s myelodysplastickým syndromem (MDS) nebo myeloproliferativní neoplazií (MPN) s vysokým rizikem (definovaným jako  $\geq 10$  % blastů nebo střední/vysoké riziko podle IPSS, R-IPSS nebo D-IPSS). Vylučujícím kritériem bylo předchozí užívání VEN nebo IVO.

Studijní léčbu zahájilo 56 pacientů, většina z nich s nově diagnostikovanou AML (70 %), dále s R/R AML (30 %) a s mDS nebo mPN (21 %). U 62 % nebyla sekvenováním nové generace detekovatelná mutace *IDH1*.

Míra celkových odpovědí (overall response rate, ORR) dosáhla během 5 cyklů 94 %, z toho bylo 93 % CR+CRi. Výsledek se nelišil podle diagnózy ani podle výše různých studovaných dávek. Medián doby do dosažení nejlepší odpovědi byl 53 dní. Negativity měřitelné reziduální nemoci (measurable residual disease, mRD) podle průtokové cytometrie bylo dosaženo u 77 % pacientů – při tripletovém režimu IVO+VEN+AZA častěji než při podávání dubletu IVO+VEN (86 vs. 50 %;  $p = 0,037$ ).

Při střední délce sledování 36 měsíců nebylo dosaženo mediánu OS. Míra 3letého OS byla 70,5 %. Podle jednotlivých diagnóz činila míra 3letého OS 81,5 % u pacientů s MDS/MPN, 71,4 % s nově diagnostikovanou AML a 52,1 % s R/R AML. Numericky byl lepší výsledek tripletového režimu v porovnání s dubletem (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,41;  $p = 0,27$ ).

Medián přežití bez události (event free survival, EFS) v celé studii dosáhl 50,4 měsíce, 3leté EFS bylo 67,3 %. Výsledek se nelišil mezi skupinami podle diagnóz, ale byl lepší u pacientů léčených tripletem ve srovnání s těmi, kteří dostávali dublet (HR 0,37;  $p = 0,033$ ). Medián trvání remise (duration of remission, DOR) byl 43,4 měsíce s odhadovaným 3letým DOR 58,5 %.

Pokud jde o bezpečnost, nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  související s léčbou se vyskytly u 27 % pacientů – infekce byly hlášeny u 11 %, diferenciační syndrom u 7,1 % a prodloužení intervalu QT u 5,4 % pacientů. Nebylo potvrzeno žádné přerušení léčby z důvodu její nesnášenlivosti.

Trojkombová léčba IVO+VEN+AZA se ukázala být bezpečnou a účinnou a vykazovala ve srovnání s dvojkombinační léčbou trvalejší odpovědi. V prvním čtvrtletí roku 2025 bude zahájen nábor pacientů do mezinárodní randomizované studie EVOLVE-1 hodnotící IVO+AZA±VEN v první linii léčby pacientů s AML *IDH1*<sup>MUT</sup>.

### TRIPLETOVÉ REŽIMY V 1. LINII LÉČBY AML S MUTACÍ *IDH1* – POOLOVANÁ ANALÝZA

Dr. Jennifer Marvin-Peeková prezentovala i další práci věnovanou potenciálu trojkombinační léčby AML s mutacemi *IDH* (ASH 2025, Abstrakt 2883). Výchoziskem bylo, že cílená léčba u pacientů s AML naráží na své limity v podobě vytvoření rezistence. Tripletové režimy mohou mechanismům jejího vzniku bránit tím, že se zaměřují na ovlivnění více signálních drah současně.

Dr. Marvin-Peeková představila výsledky poolované analýzy ze dvou studií fáze 1b/2, v nichž byly dospělým pacientům s nově diagnostikovanou AML s mutací *IDH1* nebo *IDH2*, kteří nebyli způsobilí pro intenzivní chemoterapii, podávány tripletové režimy složené z hypometylační léčby, venetoklaxu a inhibitoru *IDH*.

Do analýzy bylo zařazeno 50 pacientů s nově diagnostikovanou AML

(u 12 z nich se jednalo o sekundární AML po léčbě MDS/MPN), kteří v uvedených studiích dostávali v 1. linii azacitidin + venetoklax + ivosidenib, nebo perorální decitabin/cedazuridin + venetoklax + buď ivosidenib (rameno s *IDH1*<sup>MUT</sup>), nebo enasidenib (rameno s *IDH2*<sup>MUT</sup>). Medián jejich věku činil 71 let, podle klasifikace ELN 2022 jich 20 % bylo v kategorii příznivého, 8 % středního a 72 % nepříznivého rizika.

Při střední délce sledování 18,1 měsíce nebylo dosaženo mediánu OS ani EFS. Míra dosažení 2letého OS dosáhla 82 % a 2letého EFS 63 %. Medián DOR činil 27 měsíců, míra dosažení ORR dosáhla 96 % – s 92% podílem kompozitních kompletních remisí (CRc), tj. společně CR+CRi +CR s částečným hematologickým zotavením (CRh). Negativity MRD s využitím průtokové cytometrie bylo dosaženo u 78 % hodnocených pacientů. Dvanáct respondérů (24 %) mohlo absolvovat transplantaci kmenových buněk.

Účinnost se nelišila mezi pacienty s mutacemi *IDH1* vs. *IDH2*, ani mezi režimy azatioprin + venetoklax + ivosidenib vs. decitabin/cedazuridin + venetoklax + inhibitor *IDH* (ivosidenib, nebo enasidenib podle přítomné mutace). Pouze u pacientů se sekundární AML po předchozí léčbě MDS/MPN byly zaznamenány významně horší výsledky (CRc 75 %, medián OS 11 měsíců, medián EFS 7,6 měsíce a medián DOR 8,5 měsíce).

Celkově byly tripletové režimy dobře tolerovány. Nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 a více se vyskytly u 10 % pacientů (2 případy nepřímé hyperbilirubinémie a po 1 případě mukozitidy, prodloužení intervalu QT a diferenciačního syndromu).

Tripletové režimy v 1. linii léčby AML s mutacemi *IDH* v této analýze prokázaly vynikající výsledky. Autoři navíc nepozorovali, že by se při relapsu vyskytovaly nějaké rekurentní mutační vzorce, většina pacientů s mutací *IDH1* a 50 % pacientů s mutací *IDH2* relabovala s klonem *IDH* divokého typu.

### REVUMENIB V LÉČBĚ R/R AML S DALŠÍMI MUTACEMI

Dr. Ghayas C. Issa z MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, přinesl na fórum ASH nové informace o revumenibu – silném, perorálním, selektivním inhibitoru interakce menin-KMT2A při přestavbě genů *KMT2A* či nukleoporinu 98 (*NUP98*), nebo mutaci nukleofosminu 1 (*NPM1*). Akutní leukemie s přestavbou *KMT2A* nebo s mutací *NPM1* jsou vysoce citlivé na indukci apoptózy, Duální inhibice meninu a antiapoptotického proteinu Bcl-2 má u nich synergický efekt.

Autoři proto provedli studii fáze 1/2 s kompletně perorální kombinací revumenibu, venetoklaxu a hypometylační léčby decitabinem/cedazuridinem, do které bylo zařazeno 26 dětí a dospělých starších 12 let s R/R AML nebo s AML se smíšeným fenotypem. U 42 % z nich byla přítomna přestavba *KMT2A*, u 38 % mutace *NPM1*, u 20 % přestavba *NUP98* a 15 % mělo extramedulární onemocnění (EMD).

Míra ORR dosáhla 88 %, z toho bylo 58 % CR/CRh (mimořádně, mediánu délky trvání odpovědi u těchto pacientů nebylo dosaženo). Míra dosažené negativity MRD měřené pomocí průtokové cytometrie činila mezi všemi respondéry 74 % a mezi pacienty s CR/CRh 93 %. Za pozornost stojí, že míra negativity MRD byla nejnižší u pacientů s přestavbou *NUP98* (20 %). Při střední délce sledování 6,6 měsíce bylo 6měsíční přežití bez relapsu 59 % a 6měsíční OS 74 %. Po skončení kombinované léčby mohlo 46 % pacientů absolvovat transplantaci kmenových buněk, tři z nich po ní pokračovali v udržovací léčbě revumenibem (dva ji již dokončili a setrvávají v remisi).

Nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů byly při léčbě revumenibem prodloužení QT intervalu (58 %), elevace jaterních enzymů AST/ALT (54 %), febrilní neutropenie (46 %), hyperfosfatémie (46 %) a nauzea (42 %). Nejčastějšími (> 20 %) nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  byly febrilní neutropenie (46 %) a plicní infekce (42 %). Nebyla zaznamenána žádná časná mortalita (během 60 dní).



Kompletně perorální kombinace revumenibu, venetoklaxu a hypometylační léčby decitabinem/cedazuridinem vedla k vysoké míře dosažených remisí u pacientů s R/R AML s přestavbou *KMT2A* nebo *NUP98* i s mutací *NPM1*. Aktuálně autoři zařazují i kohortu pacientů pro léčbu touto kombinací již v 1. linii.

## IVOSIDENIB JAKO VOLBA PRO VÍCE I MÉNĚ KŘEHKÉ PACIENTY

Prof. B. Douglas Smith z Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, ve svém kongresovém sdělení konstatoval, že téměř 50 % nově diagnostikovaných pacientů s AML spadá do kategorie běžně označované jako „nevhodní pro intenzivní chemoterapii“. Tato populace je však heterogenní a pro úspěšnost léčby s nižší intenzitou u více, či méně křehkých pacientů jsou k dispozici jen omezené důkazy.

Již autorova předchozí studie zjistila u pacientů s nově diagnostikovanou AML *IDH1<sup>MUT</sup>* nevhodných pro intenzivní chemoterapii vyšší účinnost ivosidenibu + hypometylační léčby (IVO+HMA) oproti venetoklaxu + hypometylační léčbě (VEN+HMA). Nyní prezentoval výsledky podle kohort založených na výchozích charakteristikách svědčících o míře křehkosti (*ASH 2024, Abstrakt 2855*).

Retrospektivní přehled ze zdravotních záznamů zahrnoval pacienty s nově diagnostikovanou AML *IDH1<sup>MUT</sup>* nevhodné

pro intenzivní chemoterapii a léčené v amerických centrech VEN+HMA, nebo IVO+HMA. Jako „méně křehká“ byla definována subpopulace ve věku < 65 let anebo 65–74 let ve výkonnostním stavu ECOG 0–1. Ostatní pacienti byli definováni jako „více křehcí“.

Z 280 zařazených pacientů jich 181 dostávalo IVO+HMA a 99 VEN+HMA. Méně křehkou populaci tvořilo celkem 200 pacientů (71 %), z toho 147 ve věku < 65 let a 53 ve věku 65–74 let s ECOG 0–1. Zbývajících 80 pacientů bylo více křehkých.

V celé studii byla míra dosažení CR u méně křehkých vs. více křehkých pacientů 41 vs. 26,3 % ( $p = 0,022$ ) a kompozitivního ukazatele CR/CRi 65,5 vs. 38,8 % ( $p < 0,001$ ). Medián doby do dosažení nejlepší odpovědi byl 3,6 vs. 3,3 měsíce. Míra dosažení 6měsíčního EFS činila 57,5 vs. 30 %, což v kohortě méně křehkých pacientů představuje snížení relativního rizika o 45 %. K transplantaci kmenových buněk bylo přemostěno 11 vs. 1,3 % pacientů.

VEN+HMA užívalo 31,5 % méně křehkých a 45 % více křehkých pacientů, IVO+HMA zbývajících 68,5 % méně křehkých a 55 % více křehkých pacientů.

Výsledky účinnosti byly u méně křehké populace stratifikovány podle léčby (IVO+HMA vs. VEN+HMA). Míra CR dosáhla 47,4 vs. 27 % ( $p = 0,007$ ). CR/CRi dosáhlo 69,3 % vs. 57,1 % pacientů ( $p = 0,093$ ). Regresní analýza kongruenčních rizik pro medián doby do

CR zvýhodnila v této kohortě IVO+HMA oproti VEN+HMA (HR 1,78;  $p = 0,0485$ ), což se odrazilo i v lepším 6měsíčním EFS (64,2 vs. 42,9 %;  $p = 0,005$ ). Přemostění k transplantaci bylo častější s IVO+HMA oproti VEN+HMA (14,6 vs. 3,2 %;  $p = 0,029$ ). V kohortě křehčích pacientů byly výsledky rovněž ve prospěch IVO+HMA. Bez ohledu na křehkost měli pacienti, kteří dostávali VEN+HMA, vyšší relativní riziko neplánovaných dnů akutní péče (méně křehcí 73 vs. 40,9 %,  $p < 0,001$ ; více křehcí 66,7 vs. 31,8;  $p = 0,002$ ).

Analýza vlivu míry křehkosti pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných pro intenzivní chemoterapii potvrdila očekávání, že podskupina pacientů považovaných za méně křehké měla vyšší míru dosažení CR a složené CR/CRi, dosáhla rychleji nejlepší odpovědi a měla delší EFS než více křehcí pacienti. Pokud jde o konkrétní typ léčby, kombinace IVO+HMA vykazovala ve skupině méně křehkých pacientů lepší odpověď a EFS ve srovnání s VEN+HMA. Účinnost a snášenlivost IVO+HMA nicméně naznačují, že může být příznivější volbou než VEN+HMA jako léčba první linie u pacientů s nově diagnostikovanou AML *IDH1<sup>MUT</sup>* nevhodných pro intenzivní chemoterapii bez ohledu na stupeň jejich křehkosti.

Redakce kongresového zpravodajství  
Care Comm s.r.o.





**OMBUDSMAN  
DOSTUPNOSTI  
ZDRAVOTNÍ PÉČE**

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

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

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



PharmDr. Jiří Samek,  
odborný garant –  
ombudsman

## Náš cíl

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

## Naše práce

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

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

## Připojte se svými náměty a potřebami i vy:

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

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

# Transfuze a hematologie *dnes*

## VEDOUCÍ REDAKTOR

**prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.**

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc  
edgar.faber@fnol.cz

## REDAKCE

### ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

**MUDr. Renata Procházková, Ph.D.**

Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice, Liberec

**MUDr. Jiří Masopust**

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

### ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

**doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.**

Klinika onkohematologie, Národní onkologický ústav, Bratislava

**prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.**

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

**doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.**

Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň

**doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.**

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

**prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.**

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

**doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.**

Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno

Ústav biologie LF UP v Olomouci

**MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.**

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

### ZA ČESKOU SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

**doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.**

IV. interní hematologická klinika  
FN Hradec Králové

**MUDr. Jaromír Gumulec**

Klinika hematoonkologie FN Ostrava

## REDAKČNÍ RADA

### ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

**plk. gšt. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.**

Oddělení hematologie a krevní transfuze,  
ÚVN – VFN Praha

**MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA**

Transfuzní oddělení, FN Olomouc

**doc. MUDr. Zdenka Gašová, Ph.D.**

Ústav hematologie a krevní transfuze,  
Praha

**MUDr. Hana Lejdarová**

Transfuzní a tkáňové oddělení,  
FN Brno

**MUDr. Martin Písačka**

Ústav hematologie a krevní transfuze,  
Praha

**MUDr. Vít Řeháček**

Transfuzní oddělení, FN Hradec Králové

**MUDr. Petr Turek, CSc.**

Transfuzní oddělení, Thomayerova  
nemocnice, Praha

### ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

**prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.**

Klinika hematologie a transfúziologie,  
Univerzitná nemocnica Bratislava

**doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.**

Oddělení dětské hematologie, FN Brno

**prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

**prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA**

Interní hematologická klinika  
FN Královské Vinohrady, Praha

**prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.**

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

**prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.**

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

**prof. MUDr. Jan Starý, CSc.**

Klinika dětské hematologie a onkologie  
FN Motol, Praha

**prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.**

I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze

**prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.**

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

### ZA SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

**doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.**

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky,  
VFN v Praze

**prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.**

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2025

## Transfuze a hematologie dnes

**Vydavatel:** Česká lékařská společnost

Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Sokolská 31,  
120 26 Praha 2

**Nakladatel:** Care Comm s.r.o.,  
Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

**Vedoucí redaktor:**

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

**Odpovědný redaktor:**

Mgr. Lucie Simonidesová

**Grafická úprava:** Karel Zlevor

**Jazyková korektura:**

Mgr. Eliška Škorpíková

Vychází 4x ročně.

Předplatné na rok pro ČR je 550 Kč + poštovné  
a pro SK je 26 € + poštovné

Objednávka předplatného ČR i SK na adrese:  
předplatne@carecomm.cz

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

**Informace o podmínkách inzerce poskytují  
a objednávky přijímá:**

Jan Laitl, e-mail: [jan.laitl@carecomm.cz](mailto:jan.laitl@carecomm.cz),  
+420 725 778 001.

Rukopisy nahrávejte přes redakční  
systém Open Journal System na adrese  
<https://redakce.carecomm.cz/tahd/>.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné  
nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,  
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.  
Vydavatel a redakční rada upozorňují, že  
za obsah a jazykové zpracování inzerátů  
a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná  
část tohoto časopisu nesmí být kopírována  
a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování  
v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem, ať již  
mechanickým nebo elektronickým, včetně  
pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních  
databází na magnetických nosičích bez  
písemného souhlasu vlastníka autorských práv  
a vydavatelského oprávnění.  
Registrační značka MK ČR E 7391.

Toto číslo vychází 15. 3. 2024

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 po  $\geq 2$  liniích systémové léčby.

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



# CHYTRÉ JEŠTĚ CHYTŘEJŠÍ

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

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

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

## ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název léčivého přípravku:** Breyanzi 1,1-70 x 10<sup>6</sup> buněk/ml 1,1-70 x 10<sup>6</sup> buněk/ml infuzní disperze. **Složení:** Přípravek se skládá ze dvou buněčných složek CD8+ a CD4+. Každá složka je v jedné injekční lahvičce obsahující lisocabtagen maraleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimického antigenního receptoru (životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů) je specifická pro danou výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jedné nebo více injekčních lahvičkách s buněčnou disperzí 5,1- 322 x 10<sup>6</sup> životaschopných CAR+ T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD8+ a jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD4+. Podrobné údaje viz SmPC. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoterapie 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. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení. Pro případ výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) musí být k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu a vybavení pro neodkladnou péči. Přípravek Breyanzi je určen pouze k autolognímu použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi CAR+ životaschopných T-lymfocytů v jedné nebo více injekčních lahvičkách. Cílová dávka je 100 x 10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů (cílový poměr buněčných složek 1:1) v rozmezí 44-120 x 10<sup>6</sup> CAR+ životaschopných T-lymfocytů. **Příprava před léčbou:** Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m<sup>2</sup>/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m<sup>2</sup>/den je nutné podávat po dobu 3 dní. **Premedikace:** Paracetamol a difenhydramin (25-50 mg i.v. nebo perorálně) nebo jiné H1- antihistaminikum přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Breyanzi. **Sledování po infuzi:** Během prvního týdne po infuzi je nutné pacienty kontrolovat 2-3x kvůli CRS, neurologickým příhodám a jiným toxicitám. Pacienti je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě. Podrobné informace viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití\*:** Název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta je nutno uchovávat po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku. Před podáním infuze musí totožnost pacienta odpovídat informacím na štítech přípravku a propouštěcím certifikátu infuze přípravku. Po infuzi přípravku se může objevit CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Je nutné pacienta vyšetřit a léčit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Podrobné informace viz SmPC. Po léčbě přípravkem Breyanzi se objevila neurologická toxicita, včetně ICANS, která může být fatální nebo život ohrožující, a to souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. Podrobné informace viz SmPC. Přípravek se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí nebo zánětlivým onemocněním. Může dojít k reaktivaci viru u imunosuprimovaných pacientů. S léčbou přípravkem Breyanzi může souviset vznik cytopenie, hypogamaglobulinémie, rozvoj sekundárních malignit včetně T-buněčného původu, syndrom nádorového rozpadu, alergické reakce. Existuje riziko přenosu infekčních agens. Pacienti léčení přípravkem Breyanzi nesmí darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky k transplantaci. Podrobné informace viz SmPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Breyanzi a do zotavení imunity po léčbě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek se u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Breyanzi na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly neutropenie, anemie, CRS, trombocytopenie, únava. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, bakteriální infekční onemocnění, infekce nespecifikovaným patogenem, trombocytopenie, febrilní neutropenie, pyrexie, afázie, bolest hlavy, stav zmatenosti, plicní embolie, anemie, krvácení do horního gastrointestinálního traktu a třes. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo vyššího stupně byly neutropenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie, leukopenie, febrilní neutropenie a bakteriální infekce. Podrobné údaje viz SmPC. **Podmínky uchovávání:** Přípravek musí být uchováván a přepravován zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku ( $\leq -130$  °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě. Po rozmrazení je třeba podat okamžitě, doba uchovávání při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nesmí přesáhnout 2 hodiny. **Velikost balení:** Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné disperze. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1631/001. **Poslední revize textu:** 08/2024.

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

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

2009-CZ-2500006

 Bristol Myers Squibb®

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





# VÍCE ZRALÝCH ERYTROCYTŮ PRO VAŠE PACIENTY S MDS

Reblozyl® (luspatercept) - první a jediný lék podporující zrání erytrocytů  
- Vám pomůže u pacientů snížit nebo dokonce odstranit transfúzní zátěž.<sup>1-4</sup>

MDS = myelodysplastický syndrom.

**Reblozyl®**  
(luspatercept)

**Reference:** 1. Reblozyl - souhrn údajů o přípravku (SmPC) v platném znění. 2. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med.* 2014;20(4):408-414. 3. Attie KM, Allison MJ, McClure T, et al. A phase 1 study of ACE-536, a regulator of erythroid differentiation, in healthy volunteers. *Am J Hematol.* 2014;89(7):766-770. 4. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Hematologica.* 2013;98(6):833-844.

## ZKŘÁCENÉ 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-talasemií se závislostí na transfuzích i bez závislosti na transfuzích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg 1x za 3 týdny. **MDS** - Pokud po nejméně 2 po sobě následujících počátečních dávkách není pacient nezávislý na transfuzích červených krvinek (RBC) nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb)  $\geq 10$  g/dl a zvýšení Hb je  $< 1$  g/dl, dávka se má zvýšit na 1,33 mg/kg. Pokud po nejméně 2 po sobě následujících dávkách 1,33 mg/kg není pacient nezávislý na transfuzích RBC nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb)  $\geq 10$  g/dl a zvýšení Hb je  $< 1$  g/dl, dávka se má zvýšit na 1,75 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat častěji než po 6 týdnech (2 podání) a nemá překročit maximální dávku 1,75 mg/kg každé 3 týdny. Dávka se nemá snižovat bezprostředně po odložení dávky. U pacientů s hladinou hemoglobinu (Hb)  $> 9$  g/dl před podáním luspaterceptu, kteří dosud nedosáhli transfúzní nezávislosti, může být zapotřebí vyšší dávka. **Beta-talasemie se závislostí na transfuzích** - U pacientů bez odpovědi definované jako snížení transfúzní zátěže RBC alespoň o třetinu po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při počáteční dávce 1 mg/kg se má dávka zvýšit na 1,25 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat nad maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. **Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích** - U pacientů bez odpovědi definované jako zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě  $\geq 1$  g/dl po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci tranfuzí nejméně 3 týdny po poslední dávce) se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky. Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. **Snížení a odložení dávky** - Při zvýšení hladiny Hb  $> 2$  g/dl během 3 týdnů bez podání transfuze se má dávka snížit o jednu úroveň. Pokud hladina Hb bez transfuzí zůstává vyšší než 12 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, má se dávka odložit, dokud hladina Hb nepoklesne pod 11 g/dl. Pokud současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb ( $> 2$  g/dl během 3 týdnů bez transfuze), po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň. Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (MDS/beta-talasemie se závislostí na transfuzích), resp. pod 0,6 mg/kg (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích). Při nežádoucích účincích 2. stupně, hypertenzi a jiných přetrvávajících nežádoucích účincích  $\geq 3$ . stupně se má léčba přerušit, při závažných komplikacích způsobených výskytem extramedulární hematopoetické (EMH) tkáně se má léčba ukončit. Pokud pacienti ztratí odpověď na léčbu, mají se posoudit příčinné faktory (např. krvácení). Léčba se má ukončit, pokud se u pacientů po 9 týdnech léčby (3 dávky) při maximální dávce neprojevily snížení transfúzní zátěže (beta-talasemie se závislostí na transfuzích), zvýšení Hb (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích) nebo snížení transfúzní 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-talasemií a MDS byly hlášeny tromboembolické příhody; jejich výskyt nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. U pacientů s beta-talasemií 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-talasemií léčených luspaterceptem bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku. U pacientů s beta-talasemií léčených luspaterceptem se vyskytly traumatické zlomeniny. Interakce s jinými léčivými přípravky: Studie interakcí nebyly provedeny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test. U těhotných žen nesmí být léčba zahájena. Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** MDS - nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, nauzea, astenie, závrať, periferní edém a bolest zad. Nejčastější účinky  $\geq 3$ . stupně zahrnovaly hypertenzní příhody, synkopu, dyspnoe, únavu a trombocytopenii. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, dyspnoe a bolest zad. **Beta-talasemie se závislostí na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, kostí a kloubů. Nejčastějším nežádoucím účinkem  $\geq 3$ . stupně byla hyperurikémie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly tromboembolické příhody. **Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest kostí, hlavy, kloubů a zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastějším nežádoucím účinkem  $\geq 3$ . stupně a nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla traumatická zlomenina. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchovávání:** V chladničce při teplotě 2-8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/20/1452/001-002. **Poslední revize textu:** 02/2025.

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

2007-CZ-2500004