

# Klinická farmakologie a farmacie

2021

3

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 35 | 2021

## ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Analýza spotřeby antibiotik v České republice a její závěry pro klinickou praxi

## HLAVNÍ TÉMA – HEMATOLOGIE

Léčba pacientů přípravkem buněčné terapie axikabtagen ciloleucel

Současné trendy v léčbě akutní myeloidní leukemie – od indukční chemoterapie „7+3“ po cílenou léčbu

Léčba mnohočetného myelomu v roce 2021

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Lékové interakce antiepileptik. Část 3 – interakce s hormonální antikoncepcí

Nintedanib v léčbě intersticiálního plicního onemocnění asociovaného se systémovou sklerodermií

## ABSTRAKTA

9. Česko-Slovenská konference klinické farmakologie

# Obsah

## ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 49** Petr Domecký, Lenka Suchopárová, Josef Malý  
**Analýza spotřeby antibiotik v České republice a její závěry pro klinickou praxi**

## HLAVNÍ TÉMA – HEMATOLOGIE

- 56** František Folber, Marcela Cermanová, Jan M. Horáček, Tomáš Kupsa  
**Léčba pacientů přípravkem buněčné terapie axikabtagen ciloleucel**
- 61** Martin Čerňan, Tomáš Szotkowski  
**Současné trendy v léčbě akutní myeloidní leukemie – od indukční chemoterapie „7+3“ po cílenou léčbu**
- 70** Jiří Minařík  
**Léčba mnohočetného myelomu v roce 2021**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 78** Blanka Kořístková, Milan Grundmann  
**Lékové interakce antiepileptik. Část 3 – interakce s hormonální antikoncepcí**
- 80** Martina Šterclová  
**Nintedanib v léčbě intersticiálního plicního onemocnění asociovaného se systémovou sklerodermií**

## ABSTRAKTA

- 87** 9. Česko-Slovenská konferencia klinickej farmakológie

## » TIRÁŽ

### Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 35, 2021, číslo 3, vychází 4x ročně

**Šéfredaktor:** doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

**Redakční rada:** prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr. h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

**Poradní sbor:** prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Svihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

#### Vydavatel:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

#### Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
 tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

#### Redaktorka:

Eva Dokoupilová  
 dokoupilova@solen.cz

#### Grafická úprava a sazba:

Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

#### Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz  
 Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6

#### Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (on-line)

#### Časopis je indexován v:

Embbase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvků krátit či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisu není právní nárok.

# Analýza spotřeby antibiotik v České republice a její závěry pro klinickou praxi

Petr Domecký<sup>1</sup>, Lenka Suchopárová<sup>1,2</sup>, Josef Malý<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

<sup>2</sup>Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>3</sup>Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Úvod:** Antibiotika (ATB) jsou klíčové léčivé přípravky a mají nezpochybnitelné využití. Naneštěstí zejména neracionální používání ATB vede k rizikům především nežádoucích účinků, interakcí a vzniku rezistence. Cílem této práce bylo analyzovat spotřebu ATB pro systémové použití v České republice (ČR) v letech 2005–2019 a přinést závěry pro klinickou praxi.

**Metodika:** Analýza spotřeby ATB pro systémové použití probíhala jako longitudinální retrospektivní analýza dat z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv v letech 2005–2019 za použití standardní metodiky pro studium spotřeby léčiv typu DUR (Drug Utilization Review). Spotřeba ATB se vypočítala jako definované denní dávky (DDD) jednotlivých ATB na tisíc obyvatel za den (TID). Analyzována byla celková spotřeba ATB pro systémové použití v jednotlivých letech. Druhotně byly sledovány spotřeby pro jednotlivé zástupce nebo podskupiny a vyhodnoceny relativní indikátory kvality spotřeb ATB. Data byla popsána deskriptivní statistikou.

**Výsledky:** Nejvyšší spotřeba ATB pro systémové použití byla zaznamenána v roce 2015, kdy dosáhla hodnoty 19,3338 DDD/TID. Nejpoužívanější skupinou ATB v průběhu celého sledovaného období byla  $\beta$ -laktamová ATB (peniciliny). Nejvýznamnější změna spotřeby za sledované období proběhla ve skupině fluorchinolonů, kde byl pokles z roku 2005 do roku 2019 více než 2násobný. Zejména viditelný byl trend poklesu spotřeby norfloxacinu, který nastal v roce 2013. Nárůst ve spotřebě ATB byl sledován především u meropenemu, vankomycinu, cefuroxim-axetilu, skupiny chráněných penicilinů a cefalosporinů II. a III. generace. **Závěr:** V celkovém hodnocení nepatřila ČR mezi státy s vysokou spotřebou ATB a četnějšími negativními výsledky stran relativních indikátorů kvality spotřeb ATB. V ČR docházelo zejména k možnému neracionálnímu nahrazování některých ATB a nárůstu spotřeby některých širokospektrých ATB.

**Klíčová slova:** spotřeba léčiv, antibiotika, rezistence.

## Analysis of antibiotic consumption in the Czech Republic and its conclusions for clinical practice

**Introduction:** Antibiotics (ATB) are essential medicines and have unquestionable uses. Unfortunately, the irrational use of ATB leads to the risks of adverse effects, interactions, and the development of drug resistance. This study aimed to analyse ATB consumption for systemic use in the Czech Republic (CR) in 2005–2019 and provide conclusions for clinical practice.

**Methods:** The analysis of ATB consumption for systemic use was performed as a longitudinal retrospective analysis of data from the State Institute for Drug Control database in the years 2005–2019 using the standard methodology for studying drug consumption of the DUR (Drug Utilization Review) type. ATB consumption was calculated as defined daily doses (DDD) of each ATB per thousand inhabitants per day (TID). The total consumption of ATB for systemic use in each year was analysed. Secondly, consumption for individual representatives or subgroups was analysed and relative quality indicators of ATB consumption were evaluated.

**Results:** The highest consumption of ATB for systemic use was observed in 2015 when it reached 19.3338 DDD/TID.  $\beta$ -lactam ATB (penicillins) was the most commonly used group of ATB throughout the study period. The most significant change in consumption over the period was in the fluoroquinolone group, where the decrease from 2005 to 2019 was more than 2-fold. The obvious was

the downward trend in consumption of norfloxacin, which occurred in 2013. ATB consumption increased mainly for meropenem, vancomycin, cefuroxime-axetil,  $\beta$ -Lactamase-protected penicillins and the 2nd and 3rd generation cephalosporins.

**Conclusion:** In the overall assessment, CR was not among the countries with high ATB consumption and frequent negative results in the relative quality indicators of ATB consumption. In particular, the possible irrational substitution of some ATB and an increase in the consumption of some broad-spectrum ATB was observed in CR.

**Key words:** drug utilization review, anti-bacterial agents, drug resistance.

## Úvod

Antibiotika (ATB) jsou klíčové léčivé přípravky zejména v terapii infekčních onemocnění a ATB profylaxi chirurgických výkonů. Mimo jejich nezpochybnitelné léčebné využití vede zejména neracionální používání ATB k určitým rizikům (převedším nežádoucí účinky, lékové interakce a vznik rezistence) (1–8). Racionální ATB terapie spolu se snahou zachovat dlouhodobě klinicky účinné ATB je hlavním smyslem všech aktivit v oblasti ATB politiky. Mezi zásady racionální ATB terapie patří správná diagnostika onemocnění, vhodná volba ATB, správně zvolená dávka, cesta podání, rozhodnutí, zda zvolit monoterapii, nebo kombinaci léčiv a monitorování terapie. Východiskem pro zachování dlouhodobé účinnosti klinicky významných ATB je také výzkum a vývoj ATB s novým mechanismem účinku a ATB inhibující patogenní bakterie rezistentní vůči současným ATB (3–6). K následné léčbě rezistentních infekcí je nutné podávat alternativní ATB, která bývají obvykle nákladnější a neřídka s více nežádoucími účinky (7–12).

Měření kvality preskripce (v tomto případě spotřeba ATB) má zřejmou asociaci s rezistencí (13). Důvodem sledování spotřeby ATB není pouze zjevná koherence, ale i ekonomická stránka léčby bakteriálních infekcí. Cílem této studie bylo analyzovat spotřebu ATB pro systémové použití v České republice (ČR) v letech 2005–2019 a přinést závěry pro klinickou praxi.

## Metodika

Analýza spotřeby ATB pro systémové použití probíhala jako longitudinální retrospektivní analýza dat o spotřebě ATB z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v období od 1. 1. 2005 do 31. 12. 2019 za použití standardní metodiky pro studium spotřeby léčiv typu DUR (Drug Utilization Review).

Data týkající se spotřeby léčiv získává SÚKL od distributorů na základě jejich dodávek do zdravotnických zařízení. Tato hlášení neobsahují

vzhledem ke svému charakteru žádné charakteristiky pacientů.

Skupina ATB, která patří do anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace „antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci (J01)“, byla použita pro následnou analýzu. Získány byly informace o spotřebě ATB bez vývozu v analyzovaném období. Pro finální zpracování byla data týkající se spotřeby ATB upravena na definované denní dávky (DDD) a počty balení. Hodnoty spotřeb ATB v DDD byly následně přepočteny dle počtu obyvatel v ČR v jednotlivých letech na tisíc obyvatel za den (TID). Počet obyvatel v ČR byl převzat z Českého statistického úřadu (14). Poté byla analyzována celková spotřeba ATB J01 v jednotlivých letech. Pro hodnocení relativních indikátorů kvality spotřeb ATB byly použity vzorce pro vyhodnocení spotřeb podle mezinárodně uznávané metodiky European Centre for Disease Prevention and Control (15). V případě širší spektra se jednalo o podíl spotřeby širokospektrých ATB ke spotřebě úzkospektrých ATB. Do širokospektrých ATB byly zařazeny následující ATC skupiny: kombinace penicilinů včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy; cefalosporiny II. generace; cefalosporiny III. generace; makrolidy, linkosamidy a streptograminy kromě erythromycinu. Mezi ATB s úzkým spektrem byly zařazeny následující ATC skupiny: peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamázy; cefalosporiny I. generace; erythromycin (v současné době v ČR nedostupný pro systémové podání). Z dalších relativních indikátorů kvality spotřeb ATB bylo použito procentuální zhodnocení jednotlivých skupin ATB k celkové spotřebě ATB J01. Spotřeba ATB J01CE (penicilinů citlivých k působení  $\beta$ -laktamázy) byla vyjádřena jako procento z celkové spotřeby ATB J01. Dále byla sledována skupina ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy), která byla vyjádřena jako podíl z celkové spotřeby ATB J01. Spotřeba skupiny ATB J01DD+EE (cefalosporiny III. a IV. generace) byla vyjádřena jako podíl z celkové spotřeby ATB J01.

Výsledky byly zpracovány za pomoci deskriptivní statistiky.

## Výsledky

### Celková spotřeba antibiotik pro systémovou aplikaci

Graf 1 zobrazuje vývoj celkové spotřeby ATB J01 v ČR v letech 2005–2019. Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána v roce 2015, kdy dosáhla hodnoty 19,3338 DDD/TID. Následně spotřeba klesala až na hodnotu 16,8711 DDD/TID v roce 2019. V tomto roce se zároveň jednalo o druhou nejnižší hodnotu spotřeb v průběhu celého analyzovaného období.

### Hlavní sledované skupiny antibiotik pro systémovou aplikaci

Spotřeba ATB ve skupině J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy) rostla do roku 2015, kdy dosáhla hodnoty 3,2079 DDD/TID. Poté přechodně klesla v roce 2016 na hodnotu 2,9992 DDD/TID. Od roku 2016 docházelo opět k nárůstu jejich spotřeby. Největší podíl na tomto trendu nesl vzestup spotřeby kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová. Dále v průběhu analyzovaného období docházelo k vzestupu spotřeb parenterálně podávaných cefalosporinů III. generace. Nejvýraznější změna proběhla ve skupině fluorochinolonů. Jejich spotřeba byla v roce 2005 1,6585 DDD/TID, která postupně klesala až na 0,6832 DDD/TID v roce 2019. Trendy spotřeb hlavních sledovaných skupin ATB jsou znázorněny v grafu 2.

### Další nejpoužívanější skupiny antibiotik pro systémovou aplikaci

Spotřeba ve skupině makrolidů, linkosamidů a streptograminů měla od roku 2006 mírně stoupající trend až do roku 2015, kdy začalo docházet ke snížení spotřeby těchto ATB. Ve skupině tetracyklinů došlo za sledované období k poklesu spotřeby. Obchodovanými zástupci v tomto období byli pouze doxycyklin, minocyklin a tige-cyklin. Jejich hodnota spotřeby v roce 2005 byla 3,0853 DDD/TID a v roce 2019 už pouze 1,9940 DDD/TID. Doxycyklin v průběhu celého období

dominoval svou spotřebou, která byla v roce 2019 1,9867 DDD/TID. Porovnání jednotlivých skupin s β-laktamy je zobrazeno v grafu 3.

### Spotřeba ostatních skupin antibiotik pro systémovou aplikaci

Během analyzovaného období docházelo k poklesu spotřeby trimethoprimu a kotrimoxazolu. Na druhou stranu ve skupině aminoglykosidových ATB se neudály významné změny spotřeb. Jejich spotřeba na začátku analyzovaného období byla 0,0788 DDD/TID a v roce 2019 mírně vzrostla na 0,0974 DDD/TID. Spotřeba chloramfenikolu se v analyzovaném období snížila z 0,0053 DDD/TID v roce 2005 na 0,0011 DDD/TID v roce 2007. Následně došlo k mírnému nárůstu spotřeby chloramfenikolu. Ve skupině glykopeptidů (vankomycin, teikoplanin a dalbavacin) došlo v průběhu analyzovaného období k nárůstu spotřeby vankomycinu z 0,0086 DDD/TID v roce 2005 na 0,0296 DDD/TID v roce 2019. Spotřeba teikoplaninu v průběhu analyzovaného období klesala a v roce 2019 činila 0,0017 DDD/TID. V grafu 4 jsou uvedeny spotřeby vybraných ostatních sledovaných skupin.

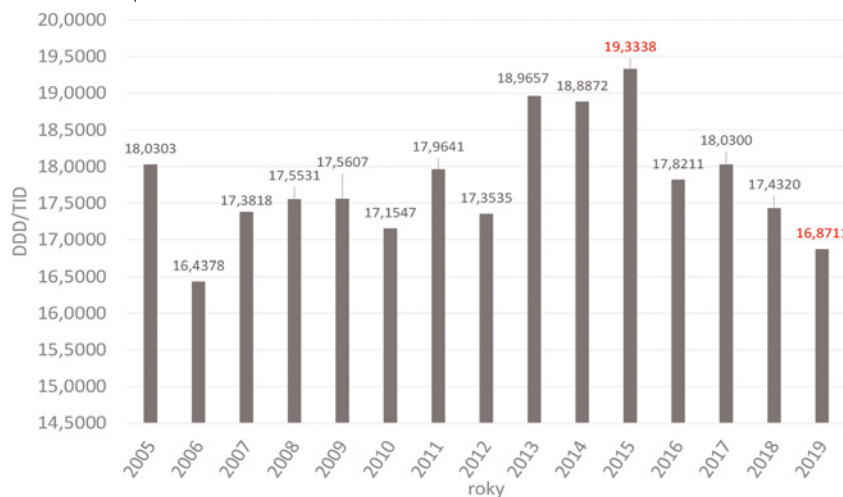
### Podíly spotřeb skupin penicilinů

V průběhu celého sledovaného období byly nejpoužívanější skupinou ATB J01 peniciliny. V roce 2019 jejich spotřeba činila 6,0003 DDD/TID. Graf 5 zobrazuje průběh spotřeb jednotlivých skupin penicilinů během sledovaného období. Mezi J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů β-laktamázy) patří ampicilin/sulbaktam, amoxicilin/kyselina klavulanová, tikarcilin/kyselina klavulanová, piperacilin/tazobaktam. Mezi J01CE (peniciliny citlivé k působení β-laktamázy) patří penamecilin, fenoxymethylpenicilin, benzylpenicilin, benzathin-fenoxypenicilin, benzathin-benzylpenicilin a prokain-benzylpenicilin. Mezi peniciliny se širokým spektrem patří amoxicilin a ampicilin a mezi peniciliny rezistentní k působení β-laktamázy oxacilin (16).

### Vývoj spotřeby jiných β-laktamových antibiotik

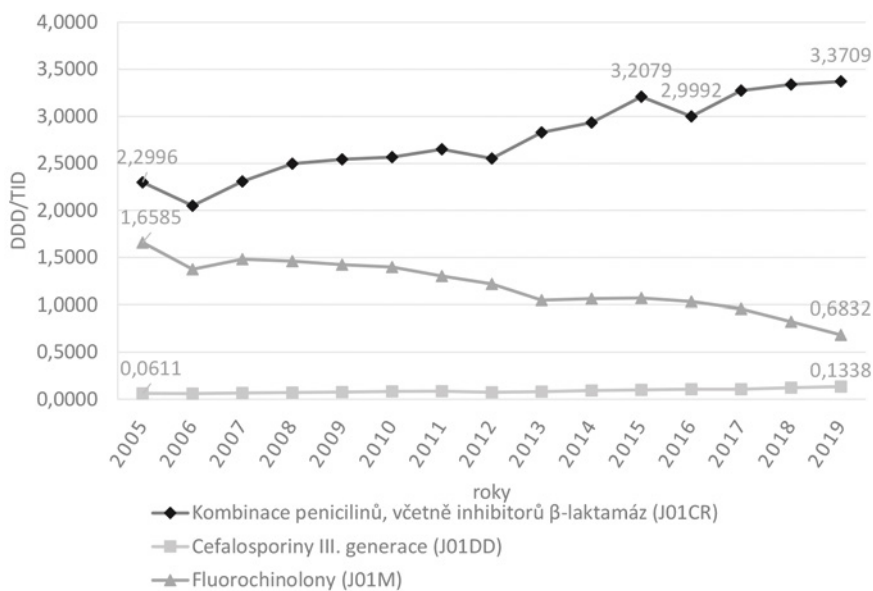
Spotřeba cefalosporinů vzrostla z 1,3326 DDD/TID v roce 2005 na 2,4609 DDD/TID v roce 2019. V této skupině došlo k prudkému nárůstu spotřeby perorální formy cefuroxim-axetilu z 0,7390 DDD/TID v roce 2005 na 2,0092 DDD/TID v roce 2019. Nejpoužívanějším parenterálním

**Graf 1.** Celková spotřeba ATB J01 v ČR v letech 2005–2019



ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den

**Graf 2.** Hlavní sledované skupiny ATB J01



ATB – antibiotikum, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den

cefalosporinem byl cefazolin. V roce 2019 byla jeho spotřeba 0,0750 DDD/TID. Z karbapenemů byla nejvyšší spotřeba identifikována u meropenemu, jehož spotřeba v roce 2019 dosáhla až hodnoty 0,0661 DDD/TID. Vývoj spotřeby jiných β-laktamových ATB pro intravenózní podání je uveden v grafu 6.

### Spotřeba fluorochinolonů a jejich porovnání se spotřebou nitrofurantoinu

Ve skupině fluorochinolonů je viditelný zejména trend prudkého poklesu spotřeby norfloxacinu, který nastal v roce 2013. V roce 2012 byla jeho spotřeba 0,4505 DDD/TID, ale v roce 2013 už jen 0,1904 DDD/TID. Od roku

2017 docházelo k mírnému nárůstu spotřeby levofloxacinu a moxifloxacinu. Porovnání s nitrofurantoinem je uvedeno v grafu 7.

### Relativní indikátory kvality spotřeb antibiotik

Do roku 2019 docházelo v ČR k nárůstu spotřeby ATB se širokým spektrem vůči spotřebě ATB s úzkým spektrem. V roce 2005 byl poměr 2,7. Poté rostl po celou sledovanou periodu až na hodnotu 5,2 v roce 2019. Poměr spotřeby ATB J01CE k celkové spotřebě ATB J01 klesal a v roce 2019 činil 10,01 %. Naopak poměr spotřeby ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů β-laktamázy) k celkové spotřebě ATB J01 kontinuálně stoupal až na hodnotu 19,98 %

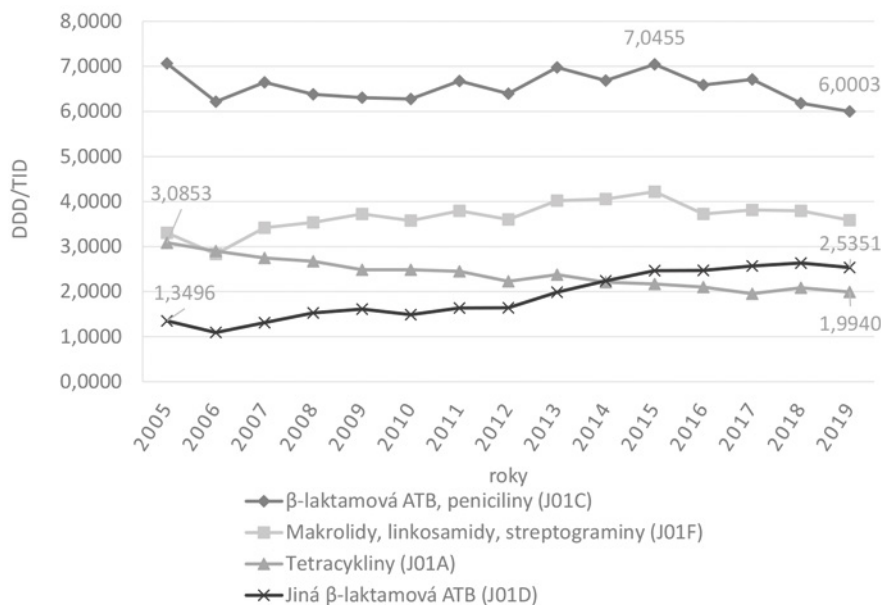
v roce 2019. Poměr spotřeby cefalosporinů III. generace a IV. generace k celkové spotřebě ATB J01 v analyzovaném období vzrůstal a v roce 2019 dosáhl hodnoty 0,83 %. V grafu 8 je uveden poměr spotřeby vybraných penicilinů k celkové spotřebě ATB J01.

### Diskuze

Spotřeba ATB koreluje s mírou nárůstu rezistence, proto lze považovat redukci neracionální spotřeby většiny skupin ATB jako jedno z vhodných opatření prevence vzniku a šíření ATB rezistence (9, 13). Nejvyšší spotřeba ATB byla v ČR zaznamenána v roce 2015 (19,3338 DDD/TID) a poté klesala až do roku 2019 (16,8711 DDD/TID). V evropském měřítku se jedná o mírně podprůměrnou hodnotu, jelikož průměrná spotřeba v Evropě v roce 2019 činila 19,4 DDD/TID. Naopak nejvyšší spotřebou dlouhodobě dominovalo Řecko, jehož spotřeba ATB J01 v roce 2019 dosáhla hodnoty 34,1 DDD/TID (17). Zároveň patří Řecko mezi státy s vysokým nárůstem počtu rezistentních bakterií (18). Tento fakt je také zohledněn v práci Cassini et al. 2018 (19), ve které je uvedeno, že odhadnutý počet úmrtí na infekci rezistentních mikroobů v roce 2015 činil ve Švédsku 167, v ČR 486 a v Řecku 1626.

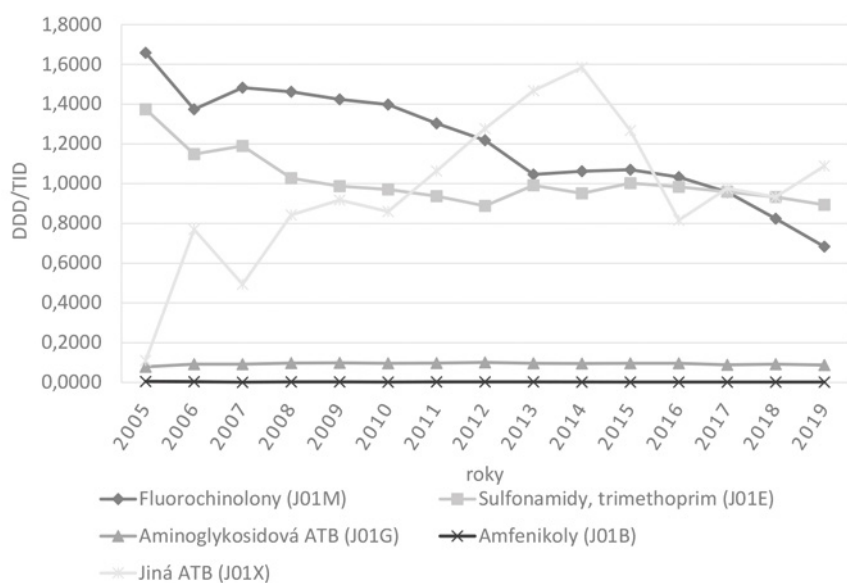
Mimo tyto hlavní sledované trendy byla identifikována nejvýznamnější změna spotřeby ve skupině fluorochinolonů. Jedná se tedy pravděpodobně o reakci na konsenzu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně týkající se používání fluorochinolonů vydané v roce 2006 a 2019. Tyto konsenzy upozorňovaly na jejich závažné nežádoucí účinky a připomínaly, že se jedná o skupiny ATB, která by měla být používána pouze jako záložní ATB. Vedle toho v roce 2017 Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučila omezení používání fluorochinolonů kvůli rostoucí rezistenci a častějšímu výskytu závažných nežádoucích účinků (20–23). V roce 2012 byla omezena úhrada pefloxacinu, levofloxacinu a moxifloxacinu. Na spotřebě levofloxacinu a moxifloxacinu se to významně neprojevilo. Mírný pokles pefloxacinu mohl být způsoben jeho nevýhodnými farmakokinetickými vlastnostmi a vyšší četností výskytu nežádoucích účinků (21). Pokud se dále zaměříme na norfloxacin, prudký pokles jeho spotřeby nastal v roce 2013, kdy došlo k omezení

Graf 3. Další nepoužívanější skupiny ATB J01 v ČR v letech 2005–2019



ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den

Graf 4. Spotřeba ostatních skupin ATB J01 ČR v letech 2005–2019



ATB – antibiotikum, ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, J01 – antibiotikum pro systémové podání, TID – tisíc obyvatel za den

jeho úhrady a možnosti preskripce. Jeho výdej je od té doby vázán na souhlas ATB střediska (24). Naopak nárůst spotřeby nitrofurantoinu v roce 2014 může mít spojitost s omezením používání norfloxacinu. Pokles spotřeb fluorochinolonů by měl korespondovat se změnami jejich indikací.

Makrolidy, linkosamidy a streptograminy byly hojně používány z důvodu širšího spektra a nízké incidence nežádoucích účinků. Je ovšem nutné myslet na rizika farmakokinetických a farmakodynamických lékových interakcí především klarithromycinu, a to zejména u pacientů s polyfarmakoterapií (1). Ovšem

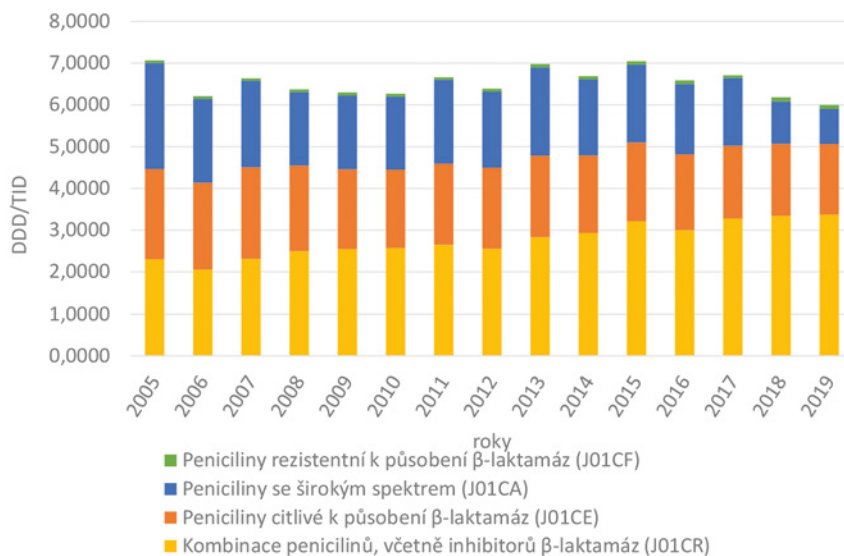
v některých zemích se spotřeba této skupiny přibližuje spotřebě penicilinů. Například ve Slovensku dosahovala spotřeba penicilinů 4,8 DDD/TID a spotřeba makrolidů, linkosamidů a streptograminů 4,6 DDD/TID. V klinickém důsledku lze pak konstatovat, že zde lze vidět korelaci mezi spotřebou ATB a narůstající rezistencí. Slovensko je zemí, kde rezistence *Streptococcus pneumoniae* k makrolidům v roce 2018 dosáhla 45 %. V ČR byla tato hodnota kolem 10,1 % (15, 18).

Ve skupině tetracyklinů došlo v rámci sledovaného období k poklesu spotřeby. Trend klesající

spotřeby v této skupině trvá již od roku 2005. Pokles jejich spotřeby může být vysvětlen i přes jejich výhodu stran účinnosti i proti intracelulárním patogenům širokou škálou kontraindikací těchto ATB a četnými nežádoucími účinky, mezi které patří zejména gastrointestinální potíže (například epigastrická bolest, nauzea, zvracení, anorexie, klostridiová kolitida) a fototoxicita (1). Klesající trend trvající s mírnými výkyvy od roku 2005 lze sledovat i ve skupině trimethoprimu a kotrimoxazolu. V případě trimethoprimu byla hlavním faktorem poklesu jeho častá nedostupnost na českém trhu (25). U kotrimoxazolu docházelo k poklesu především z důvodu jeho bezpečnostního profilu (například kontraindikace pro gravidní ženy, kojící ženy, novorozence, omezení u snížené funkce eliminačních orgánů, závažné nežádoucí účinky zejména u starších pacientů) (1). Opomenout nelze ani narůstající rezistenci *Escherichia coli* na kotrimoxazol v komunitní i nemocniční sféře (26). Stejně odůvodnění lze přisuzovat i poklesu spotřeby chloramfenikolu, který začal v roce 2007. Zejména omezení indikací, výskyt závažných nežádoucích účinků (převážně agranulocytózy) a vysokou cenu lze považovat za faktory způsobující tento výrazný pokles spotřeby a omezení užívání chloramfenikolu. Navíc v analyzované době bylo obchodováno pouze minimum léčivých přípravků s touto léčivou látkou (27, 28). V rámci sledovaného období došlo také skoro až ke 4násobnému zvýšení spotřeby vankomycinu. Tento nárůst může souviset s nárůstem rezistence a zároveň využití vankomycinu v terapii nozokomiálních multirezistentních patogenů. Navíc se vankomycin začal podávat i perorálně k léčbě infekcí způsobených *Clostridioides difficile* (1, 29).

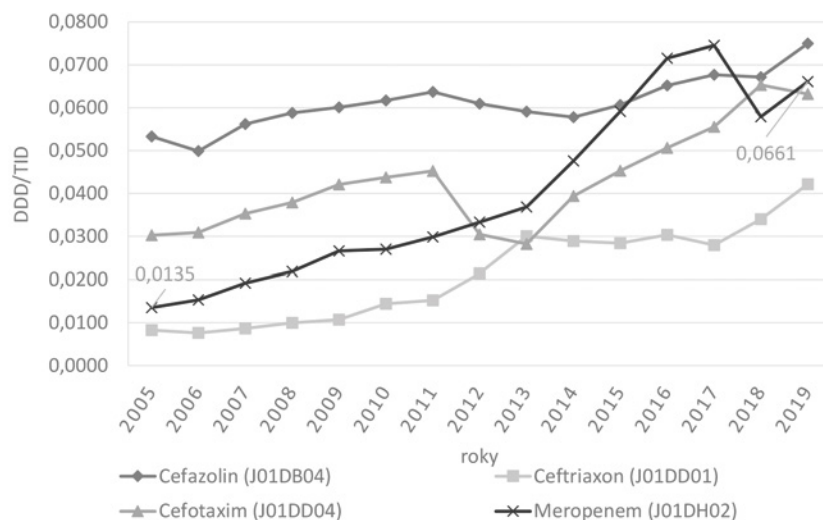
Nejpoužívanější skupinou ATB J01 za sledované období byly peniciliny. Jejich spotřeba v ČR činila 6,0003 DDD/TID v roce 2019. Peniciliny jsou stále lékem volby u mnoha bakteriálních infekcí. Oproti tomu průměrná spotřeba penicilinů v Evropě byla v roce 2019 8,0 DDD/TID (17). V evropském měřítku se tedy jedná o mírně podprůměrnou hodnotu. Bohužel největší spotřebu penicilinů tvořila skupina ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů β-laktamázy). Ve sledovaném období spotřeba skupiny ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů β-laktamázy) v ČR pokračuje v mírném nárůstu. Největší podíl na tomto trendu měl nárůst spotřeby kombinace

**Graf 5.** Podíly spotřeb skupin penicilinů v ČR v letech 2005–2019



ČR – Česká republika, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den

**Graf 6.** Vývoj spotřeby jiných β-laktamových ATB pro intravenózní podání



ATB – antibiotikum, DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den

amoxicilinu/kyseliny klavulanové. Stále se jednalo o nejpoužívanější perorálně i parenterálně podávaný penicilin. Poměr jednotlivých skupin penicilinů je ale za sledované období přibližně stejný. Země s celkově nízkou spotřebou ATB, které současně preferují používání základních penicilinů (fenoxymethylpenicilinu, amoxicilinu), mají celkově velmi nízkou frekvenci výskytu ATB rezistence (18). Celková spotřeba penicilinů poslední dva roky (2018–2019) klesala. Naopak spotřeba cefalosporinů III. generace v průběhu sledovaného období narůstala. Může se jednat o signál zvyšování podílu rezistentních patogenů (30). Celkově spotřeba cefalosporinů od roku 2005 stoupá. V evropském měřítku se jedná o nadprůměrnou hodnotu, jelikož průměrná spotřeba cefalosporinů v Evropě v roce 2019 či-

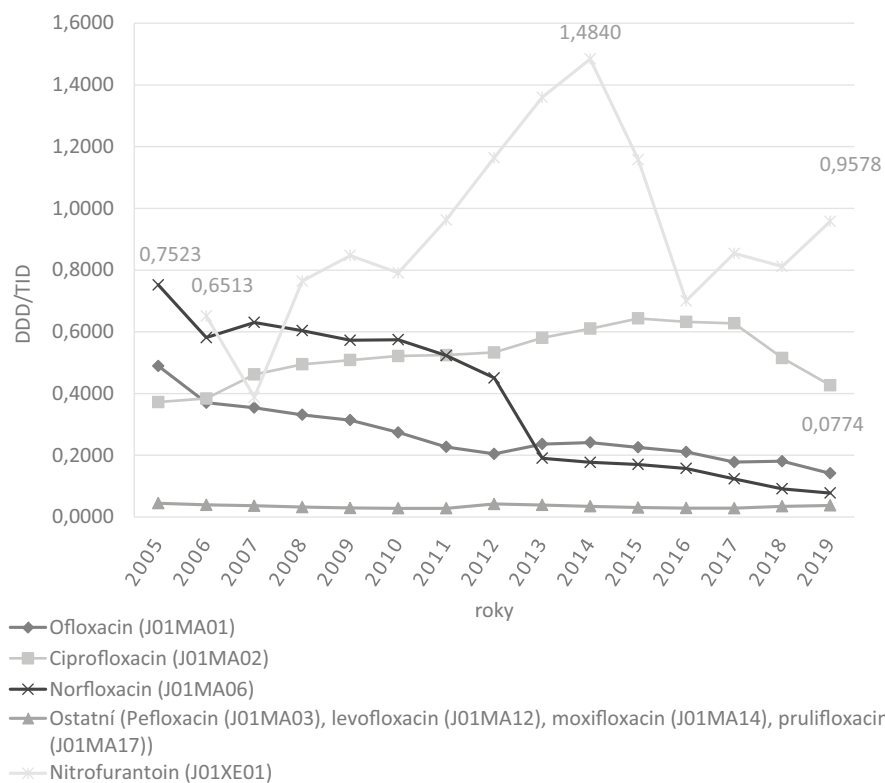
něla 2,0 DDD/TID (17). Největší nárůst byl pozorován u perorálně podávaného cefuroxim-axetilu. Lze předpokládat, že ke zvýšení spotřeby došlo v důsledku jeho používání jako náhrady fenoxymethylpenicilinu a amoxicilinu při léčbě respiračních infekcí. Navíc k největšímu zvýšení spotřeby cefuroxim-axetilu docházelo v letech 2013 až 2015, kdy mohl být nevhodně používán jako náhrada za norfloxacin, nitrofurantoin a kotrimoxazol při terapii infekcí močových cest (22). Nitrofurantoin mohl být nahrazen zejména z důvodu jeho omezené dostupnosti (opakované výpadky na trhu a dlouhodobě pouze v režimu specifického léčebného programu), častý a obtěžující výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků či nutnost četnějšího dávkování (například po 6 hodinách).

Problematika nahrazování některých  $\beta$ -laktamových ATB může být dále více prohloubena i tím, že tato ATB se považují za léčiva, která nejčastěji způsobují lékovou alergii. Přitom alergologická vyšetření následně prokazují alergii na  $\beta$ -laktamová ATB pouze u malé části pacientů. Dokonce se předpokládá, že špatně diagnostikováno je až 9 z 10 pacientů. Je také potřeba mít na paměti riziko zkřížené alergie mezi peniciliny a  $\beta$ -laktamy, která je nižší než 10 % (2). Tito pacienti jsou následně zbytečně léčeni ATB druhé volby, která mohou být méně účinná, působit více nežádoucích účinků a obvykle zvyšují náklady na léčbu pro obvykle vyšší cenu. Proto je důležité, aby do budoucna zdravotníci u pacienta maximálně dbali na správnou diagnostiku alergie na  $\beta$ -laktamová ATB (31).

Z karbapenemů měl nejvyšší spotřebu meropenem, který s menšími výkyvy od roku 2005 výrazně stoupá. Karbapenemy jsou širokospektrá ATB s odolností proti působení většiny  $\beta$ -laktamáz. Díky těmto vlastnostem by měly být používány jako záložní ATB pro terapii závažných infekcí. Bohužel vzhledem k nárůstu rezistenčních nozokomiálních kmenů v prostředí nemocniční péče je potřeba tato ATB stále častěji podávat i v méně obvyklých situacích/indikacích (1, 2).

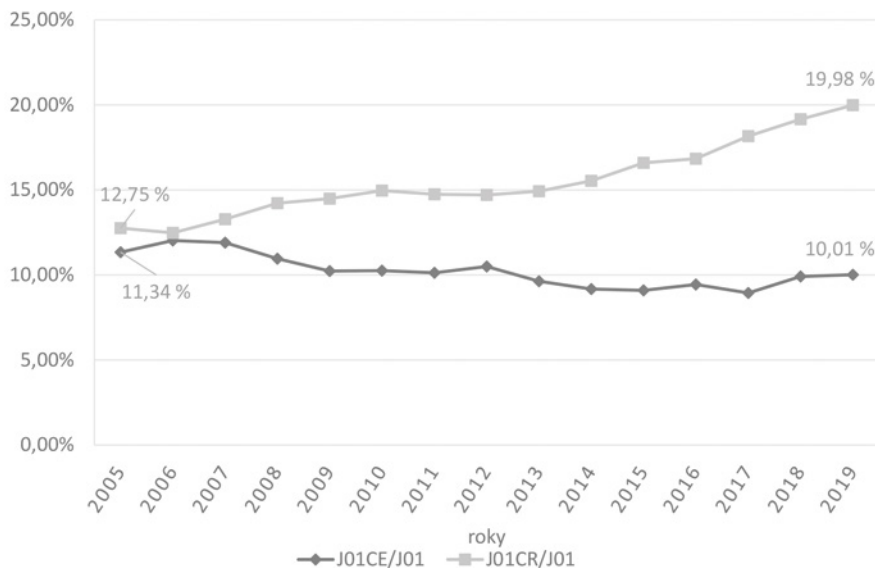
V případě relativních indikátorů kvality spotřeb byl v roce 2019 poměr spotřeby širokospektrých ATB ke spotřebě úzkospektrých ATB 5,2. Tento ukazatel kvality spotřeb v Evropě v roce 2019 činil průměrně 2,8 (15). Bylo by vhodné se zaměřit na nevhodné a nežádoucí záměny úzkospektrých ATB za širokospektrá ATB, což může v důsledku vést ke zvyšování podílu rezistentních patogenů. V ČR mohl být tento nárůst způsoben zejména nadužíváním makrolidů, cefalosporinů II. generace a aminopenicilinů. Poměr spotřeby skupiny ATB J01CE (peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz) k celkové spotřebě ATB J01 dlouhodobě klesá již od roku 2005. Oproti tomu poměr spotřeby skupiny ATB J01CR (kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamázy) k celkové spotřebě ATB J01 kontinuálně stoupal. Jedná se o nepříznivý trend, protože například při léčbě nekomplikovaných respiračních infekcí by měly být upřednostňovány ATB skupiny J01CE (peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz) nebo aminopeniciliny bez inhibitorů  $\beta$ -laktamáz (32). Kupříkladu ve Švédsku byl v roce 2019 poměr skupiny ATB

Graf 7. Spotřeba fluorochinolonů a její porovnání se spotřebou nitrofurantoinu



DDD – definovaná denní dávka, TID – tisíc obyvatel za den

Graf 8. Poměr spotřeby J01CE k celkové spotřebě ATB J01 a poměr spotřeby J01CR k celkové spotřebě ATB J01



ATB – antibiotikum, J01 – antibiotikum pro systémové podání, J01CE – peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz, J01CR – kombinace penicilinů, včetně inhibitorů  $\beta$ -laktamáz

J01CE (peniciliny citlivé k působení  $\beta$ -laktamáz) k celkové spotřebě ATB J01 26,7 % a v Dánsku 25,2 %. Podíl penicilinů s inhibitory  $\beta$ -laktamáz ve Švédsku dosahoval 2,2 % a v Norsku pouze 0,2 % (15). Takto velký rozdíl naproti tomu není viditelný ve skupině J01DD+DE (cefalosporiny III. a IV. generace), kdy její poměr k celkové spo-

třebě ATB J01 v analyzovaném období stoupal v roce 2019 až na hodnotu 0,82 %. Daný růst není pozitivním ukazatelem, ovšem prozatím se jedná o relativně nízkou hodnotu. V Evropě se v roce 2019 však nacházely i země s téměř nulovou hodnotou tohoto poměru. Patřily mezi ně Belgie, Dánsko, Estonsko, Finsko a další (15).

Limitujícím faktorem předložené studie byla použitá metodologie ATC/DDD, která může u některých ATB přispívat ke zkeslení výpovědní hodnoty výsledků. Zároveň byla jako další limitující faktor identifikována skutečnost, že některé naše výsledky se liší od dat publikovaných SÚKL v roce 2020 v rámci měsíčníku Farmakoterapeutické informace (33). Jednalo se zejména o relativní indikátory kvality spotřeb, které byly spočítány jinou metodikou, než která byla použita v této studii. Dále mírné odchylky hodnot zapříčinila změna DDD z 1,0 g na 1,5 g u kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová v roce 2018 (včetně). Tato změna musela být korigována i pro předchozí sledované roky. Mimo výše uvedené mohou být nepatrné rozdíly v hodnotách způsobeny i skutečnostmi, že

některá hlášení spotřeb distributorů za určitý rok jsou zřejmě doručena až s odstupem. V neposlední řadě pak v této práci byla analyzována pouze skupina ATB J01. Prezentované výsledky dále neodrážejí reálnou spotřebu ATB v populaci, protože nelze v souvislosti s použitou metodikou ověřit skutečné podání pacientovi a klinický efekt ATB terapie. Rovněž nebyla k dispozici konkrétní mikrobiologická data týkající se rezistence na ATB.

## Závěr

V celkovém hodnocení ČR nepatřila mezi státy s extrémně vysokou spotřebou ATB, ale ani mezi státy, kde je možno považovat výši i strukturu spotřeb ATB za racionální. V některých segmentech byly nalezeny nepříznivé výsledky

relativních indikátorů kvality spotřeb ATB. V ČR docházelo k možné neracionální náhradě některých ATB, například základních penicilinů ostatními peniciliny, popřípadě cefuroxim-axetilem. Cefuroxim-axetil byl také více používán zejména v letech 2013 až 2015 jako možná náhrada za norfloxacin a nitrofurantoin. Dále lze jako nepříznivý trend označit vzestup spotřeby chráněných penicilinů, vzestup spotřeby cefalosporinů II. a III. generace a vankomycinu. V rámci pozitivních trendů lze vyzdvihnout zejména pokles spotřeby ciprofloxacinu od roku 2015 a pokles spotřeby norfloxacinu od roku 2012. V této skupině také nastala nejvýraznější změna spotřeb ATB.

*PharmDr. Petr Domecký byl podpořen grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551).*

## LITERATURA

- Beneš J. Antibiotika – systematika, vlastnosti, použití. Prague (CZ): Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
- Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. Prague (CZ): Mladá fronta, 2014. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2815-8.
- Antibiotická politika ČR [internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/antibioticka-politika-cr>.
- Šturma J. Činnosti a funkce NAP [internet]. Státní zdravotní ústav 2010. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <http://www.szu.cz/tema/cinnosti-a-funkce>.
- Akční plán antibiotického programu České republiky (AP NAP) na období 2019–2022 [internet]. Ministerstvo zdravotnictví ČR 2019. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/7725/36701/Ak%C4%8Dn%C3%AD%20pl%C3%A1n%20NAP%202019-22.pdf>.
- Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019: 50 Years: 1969–2019. Sperryville (USA). Antimicrobial Therapy, Incorporated, 2019. 978-1-944272-09-8.
- Shamna M, Dilip C, Ajmal M et al. A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in tertiary care hospital. Saudi Pharm J. 2014 Sep; 22(4): 303-308.
- Paterová P, Králíčková P, Vávrová P et al. Principy racionální léčby antibiotiky (část II). Interv Akut Kardiol. 2016; 15(2): 90–93.
- Antibiotic resistance [internet]. World Health Organization 2018 [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
- Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. Int J Med Microbiol. 2013 Aug; 303(6-7): 287–292.
- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016 Apr; 4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. Clin Microbiol Infect. 2016 May; 22(5): 416–422.
- Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf. 2014 Dec; 5(6): 229-241.
- Počet a pohyb obyvatelstva [internet]. Český statistický úřad. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/index.jsf?page=statistiky&catalog=30845#catalog=33155>.
- Quality indicators for antibiotic consumption in the community [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>.
- Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: [https://www.sukl.cz/modules/medication/atc\\_tree.php?current=J01C#J01C](https://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=J01C#J01C).
- Antimicrobial consumption – Annual Epidemiological Report for 2019 [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: \*Antimicrobial consumption in the EU and EEA: Annual Epidemiological Report 2019 (europa.eu).
- Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018 [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019 Jan; 19(1): 56–66.
- Nýč O, Urbášková P, Marešová V a kol. Konsensus používání antibiotik III. Chinology. Prakt Lék 2006; 86(10): 570–574.
- Konsensus používání antibiotik: Fluorochinolonů 2019 [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>.
- Vachek J, Zakiyanov O, Adámková V et al. Infekce dolních a horních močových cest. Kardiol Rev Int Med 2014; 16(1): 74–77.
- Důležitá upozornění – nežádoucí účinky léčiv [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 24-08-2021]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/chinolono-a-fluorochinolono-antibiotika-omezeni?highlightWords=fluorochinolono-v%C3%A1>
- Detail léčivého přípravku [internet]. GyraBlock. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0044087>.
- Přijatá oznámení o zahájení, přerušení, obnovení nebo ukončení uvádění léčivého přípravku na trh [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/mr.html#/>.
- Antibiotika musí být používána s rozmyslem. Pediatr. praxi 2015; 16(5): 355–356.
- Souhrn údajů o přípravku [internet]. Chloramphenicol Vuab. VUAB Pharma, a. s., Vltavská 53, 252 63 Roztoky, Česká republika. Datum revize textu: 14-05-2021. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC172235.pdf&type=spc&as=chloramphenicol-vuab-spc>.
- EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. Chloramphenicol [internet]. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <http://www.adrreports.eu/en/search.html>.
- Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané Clostridium difficile (červen 2014) [internet]. Společnost infekčního lékařství. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/dpCDI14.htm>.
- Konsensus cefalosporiny 2016 [internet]. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>.
- Sedláčková L. Alergie na beta-laktamová antibiotika dnes. Med. praxi 2017; 14(4): 193–195.
- Polanecký V, Göpfertová D. Manuál praktické epidemiologie – díl 1. Prague (CZ): IPVZ, 2015. ISBN 978-80-87023-37-2.
- Farmakoterapeutické informace – měsíčník pro lékaře a farmaceuty [internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Farmakoterapeutické informace 2/2020. [cit. 14-07-2021]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/sukl/2020>.

# Léčba pacientů přípravkem buněčné terapie axikabtagen ciloleucel

František Folber<sup>1</sup>, Marcela Cermanová<sup>1</sup>, Jan M. Horáček<sup>2,3</sup>, Tomáš Kupsa<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

<sup>2</sup>Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

<sup>3</sup>IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Pacienti s opakovaně relabujícími nebo refrakterními agresivními non-hodgkinskými B lymfomy představují skupinu nemocných s výrazně omezeným přežitím. T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) přináší atraktivní moderní léčebný přístup, kterým je použití buněčné terapie pomocí geneticky modifikovaných autologních imunokompetentních buněk. Mezi jejich nesporné výhody patří dobrý léčebný efekt, krátká a předvídatelná toxicita a zlepšení přežití. V tomto přehledovém článku jsou shrnuty probíhající studie s přípravkem axikabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta), jejich publikované výsledky a zkušenosti z klinické praxe ze zahraničí i z České republiky.

**Klíčová slova:** hematologie, lymfomy, buněčná terapie, T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T), axikabtagen ciloleucel.

## Cellular therapy with axicabtagene ciloleucel

Patients with relapsed/refractory non-Hodgkin B-cell lymphomas suffer from a very poor survival. Chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) offer an attractive treatment approach using autologous genetically modified immune-effector cells. Main advantages include good treatment response, short-term and predictable toxicity profile, and prolonged survival. This review summarizes clinical trials with axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta), published results, and real-world experience including first Czech data.

**Key words:** hematology, lymphoma, cellular therapy, chimeric antigen receptor (CAR) T-cells, axicabtagene ciloleucel.

## Úvod

Současná medicína nepřináší více frustrující momenty, než když nedokážeme vyléčit pacienta s onemocněním, které je potenciálně kurabilní. Jednou z takových situací v hematologické onkologii jsou opakovaně relabující nebo refrakterní non-hodgkinské B lymfomy (B-NHL). Mezi jejich nejčastější zástupce patří difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) a primární mediastinální B lymfom (PMBCL), obecně velkobuněčné B lymfomy (LBCL). Přestože v první linii léčby jsme často úspěšní a dokážeme vyléčit až dvě třetiny nemocných (1), v případě

relapsu nebo refrakterního onemocnění je to méně než pětina (2).

Existují sice již některé nové možnosti v oblasti cílené léčby, například (v abecedním pořadí) blinatumomab, lenalidomid, moxetumomab pasudotox, obinutuzumab, polatuzumab vedotin nebo tafasitamab (3), ne všechny jsou ale v ČR běžně k dispozici a vždy je jejich cílem dovedení pacienta k autologní nebo alogenní transplantaci krvetvorných buněk (4). Toto ale není možné, pokud není dosaženo kompletní nebo alespoň parciální remise onemocnění nebo se objeví jiné kontraindikace.

Jednu z nových nadějných cest přináší buněčná terapie pomocí autologních T lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T), která může dosahovat obdobných výsledků jako transplantace, nevyžaduje remisi onemocnění a nepřináší s sebou zásadní krátkodobou ani závažnou dlouhodobou toxicitu (5).

## CAR-T lymfocyty

Začátkem procesu výroby CAR-T lymfocytů jsou autologní T lymfocyty, vlastní danému pacientovi. Pomocí leukaferézy, přístrojového odběru leukocytů, se odebere z periferní krve

nemocného suspenze mononukleárních buněk, kde jsou zastoupeny i T lymfocyty. Tento buněčný produkt se odesílá v chlazené nebo zmražené podobě výrobci, farmaceutické firmě.

Ve výrobním závodě je provedena selekce T lymfocytů a do nich je pomocí virového vektoru vložen gen pro chimerický antigenní receptor (CAR), určující cíl, proti kterému jsou tyto „vycvičené“ imunokompetentní buňky zaměřeny. Jeho struktura obsahuje také kostimulační a aktivační doménu, případně i další součásti, jak ilustruje obrázek 1.

Dále jsou tyto buňky kultivovány, pročištěny a procházejí kontrolou kvality. Takto vyrobené CAR-T lymfocyty jsou zamrazeny a vzniká výsledný léčivý přípravek moderní terapie (LPMT), který je poté odeslán zpět do certifikovaného centra.

Vlastnímu podání předchází několikadenní lymfodepleční přípravná chemoterapie, která obvykle obsahuje kombinaci fludarabinu a cyklofosfamidu (FluCy). Přípravek CAR-T je rozmražen přímo u lůžka pacienta a podán intravenózně cestou centrální žilní kanyly.

Nejčastější nežádoucí reakce zahrnují pokles parametrů krevního obrazu (neutropenie, trombocytopenie), jednak v důsledku podané chemoterapie, ale také imunitního působení buněk. Po podání totiž dochází k aktivaci podaných CAR-T lymfocytů, jejich přihojení a množení (expansi). Výsledná žádoucí aktivace imunitního

systému může být ale i přehnaná, projevující se jako syndrom z uvolnění cytokinů (CRS). Při této komplikaci se objevuje zvýšená teplota až febrilie, může ale také docházet k hypotenzi nebo hypoxii (6). Léčba spočívá v tlumení febrilií antipyretiky, podpoře oběhu katecholaminy v případě hypotenze a podávání kyslíku brýlemi nebo maskou a v nejtěžších případech i umělé plicní ventilaci. Efektivní řešení CRS zahrnuje také podávání kortikoidů (dexametazonu) a tocilizumabu (monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6), a to nejlépe v časných stádiích jeho rozvoje (7).

Druhým specifickým nežádoucím účinkem je syndrom neurotoxicity (ICANS). Projevuje se zpočátku mírnými poruchami koordinace jemných pohybů (např. psaní), poruchami paměti, vybavování slov (expresivní afázie), orientace nebo počítání. Může vyústit i v závažnější formy s epileptickými křečemi, poruchou hrubé motoriky (paréza), otokem mozku nebo bezvědomím (6). Léčba je symptomatická a zahrnuje antiepileptika a kortikoidy (dexametazon nebo metylprednisolon) (7).

Po léčbě pomocí CAR-T následuje ambulantní sledování. Z častých dlouhodobých nežádoucích účinků lze zmínit depleci B lymfocytů a s ní spojenou hypogamaglobulinemii. Rovněž je prováděno zhodnocení stavu základního onemocnění a léčebné odpovědi, obvykle pomocí PET/CT v tříměsíčních intervalech. U více než

poloviny nemocných bohužel dojde k relapsu základního onemocnění, jehož léčba je velmi svízelná a omezená víceméně jen na zopakování infuze CAR-T (pokud je druhá dávka ještě k dispozici) nebo podání chemoterapie (spíše v paliativním přístupu). Selhání terapie CAR-T je spojeno s velmi nepříznivou prognózou.

## Indikace

Všechny v současné době registrované přípravky CAR-T shrnuje tabulka 1.

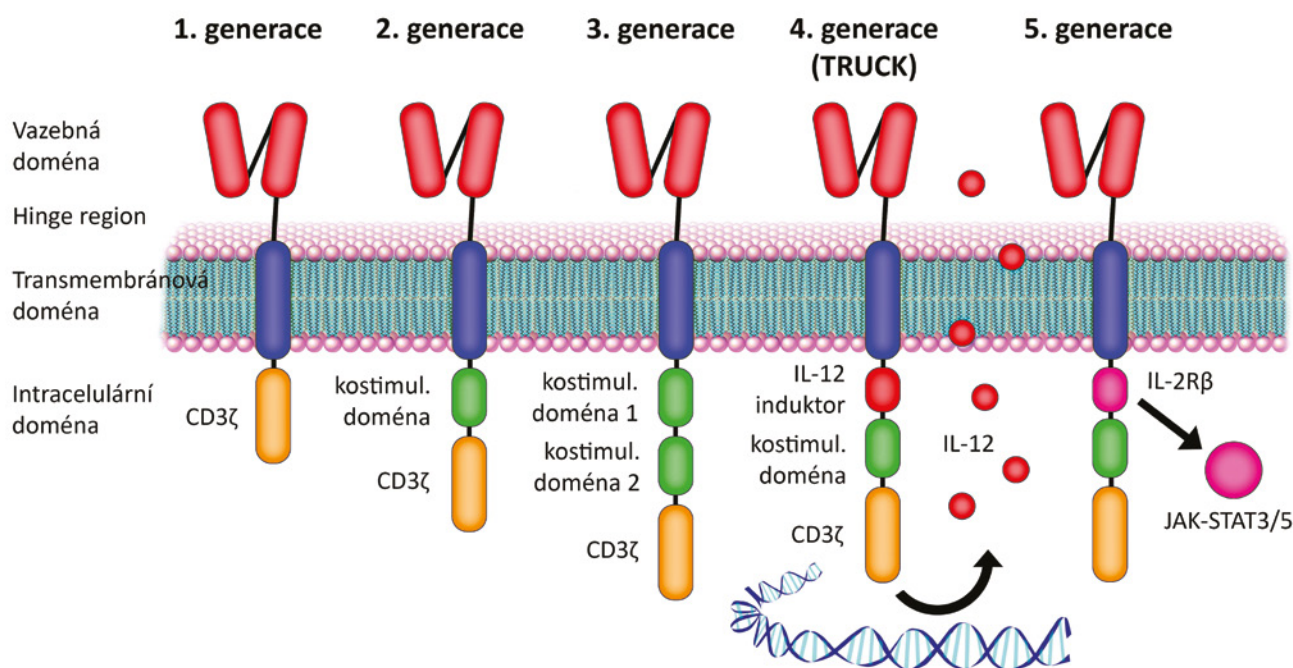
Axikabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta) patří mezi CAR-T přípravky druhé generace. Extracelulární vazebná doména je cílena proti antigenu CD19, přítomnému na povrchu B lymfocytů. Kostimulační a aktivační doménu tvoří část CD28 a CD3zeta fyziologického T lymfocytu. Registrovanou indikací je DLBCL nebo PMBCL, který je relabovaný nebo refrakterní po minimálně dvou liniích systémové léčby (8).

## Klinické studie

Bezpečnost a účinnost přípravku axi-cel byla nebo stále ještě je vyhodnocována v následujících klinických studiích:

**ZUMA-1** (9, 10): Registrační multicentrická studie fáze 1/2, ve které bylo léčeno celkem 108 pacientů s DLBCL, PMBCL a DLBCL transformovaným z folikulárního lymfomu. Všem pacientům byl podán axi-cel po standardním přípravném režimu FluCy. Ve sledování s mediánem

**Obr. 1.** Struktura jednotlivých generací chimerických antigenních receptorů (poskytl MUDr. Štěpán Hrabovský, IHOK FN Brno)



27 měsíců byla dosažena celková léčebná odpověď (ORR) u 83 % a kompletní remise (CR) u 58 % nemocných. Medián trvání odpovědi byl 11 měsíců. Medián celkového přežití (OS) nebyl dosažen (u křivky přežití bylo pozorováno plateau těsně nad hranici 50 %), medián přežití bez progresu (PFS) byl 5,9 měsíce. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší byly pozorovány u 48 % hodnotitelných pacientů, 11 % tvořil CRS a 32 % neurotoxicita. Při prodlouženém sledování se nevyskytly žádné závažné pozdní nežádoucí účinky nebo nejasná úmrtí.

**ZUMA-5 (11):** Multicentrická studie fáze 2, ve které bylo léčeno celkem 146 pacientů s indolentními B-NHL (folikulární lymfom grade 1–3a nebo lymfom marginální zóny) ve 3. a další linii. Ve sledování s mediánem 17,5 měsíce byla dosažena ORR u 92 % a CR u 76 % nemocných. Mediány PFS a OS nebyly dosaženy. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší byly pozorovány u 86 % pacientů, nejčastěji šlo o neutropenii a anémii, 7 % tvořil CRS a 19 % neurotoxicita. V celém souboru se vyskytlo pouze jedno úmrtí související s léčbou (multiorgánové selhání v rámci CRS). Větší expanze CAR-T lymfocytů byla asociována s lepší léčebnou odpovědí a vyšší toxicitou.

**ZUMA-6 (12):** V této studii fáze 1/2 byl pacientům s DLBCL ve 3. a další linii po podání axi-cel aplikován opakovaně nebo jednorázově atezolizumab, monoklonální protilátka proti ligandu PD-L1. Ve sledování s mediánem 10 měsíců byla dosažena ORR u 75 % a CR u 46 % nemocných. Mediány PFS a OS nebyly dosaženy. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší byly pozorovány u 86 % pacientů, 4 % tvořil CRS a 29 % neurotoxicita. Expanze CAR-T lymfocytů byla obdobná jako ve studii ZUMA-1. Kombinace axi-cel s atezolizumabem nevedla ke zvýšení počtu ani změně charakteru nežádoucích účinků, léčebný efekt byl obdobný jako v režimu bez atezolizumabu.

**ZUMA-7 (13):** Randomizovaná studie fáze 3 srovnávající axi-cel oproti standardní dostupné léčbě u pacientů s DLBCL ve 2. linii. Plánováno je zařadit celkem 350 pacientů s randomizací 1:1. Standardní léčba může obsahovat běžně používané chemoterapeutické režimy (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP nebo R-GDP) následované autologní transplantací. Předběžné výsledky ukazují signifikantní efekt axi-cel na prodloužení přežití bez události (EFS) o 60 %, zlepšení ORR a trend k lepšímu OS (5).

**ZUMA-9 (14):** Do této analýzy byli zařazeni pacienti léčení přípravkem axi-cel v rámci

zvláštního přístupu před registrací (skupina C1) a dále pacienti, u nichž nebyla splněna všechna kritéria kvality na výrobu přípravku (zejména viabilita vyrobených CAR-T buněk a jejich množství, skupina C2). Ve skupině C1 nebyly pozorovány žádné významné rozdíly oproti studii ZUMA-1. Ve skupině C2 byl pozorován nižší výskyt dosažení ORR (53 %) a CR (36 %), pravděpodobně v důsledku nižší expanze CAR-T buněk. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách podobný.

**ZUMA-11 (15):** V této multicentrické studii fáze 1/2 byl pacientům s LBCL po podání axi-cel aplikován opakovaně utomilumab, monoklonální protilátka aktivující kostimulační dráhu 4-1BB. Výsledky studie u 27 pacientů zatím nebyly publikovány.

**ZUMA-12 (16):** Multicentrická studie fáze 2, kdy je pacientům s DLBCL ve vysokém riziku (definováno jako double nebo triple hit lymfom nebo IPI 3 a vyšší a současně pozitivní interim PET) podáván axi-cel již v 1. linii léčby. Součástí protokolu je i standardní chemoterapie. Publikovány byly zatím předběžné výsledky léčby 15 pacientů, u kterých byla dosažena ORR v 93 % a CR v 80 %. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší byly pozorovány u 80 % nemocných,

Tab. 1. Registrované přípravky CAR-T (v abecedním pořadí)

název	název zkrácený	název registrovaný	výrobce	generace	cíl	diagnóza	registrace FDA	registrace EMA
axikabtagen ciloleu cel	axi-cel	Yescarta	Kite Gilead	2	CD19	DLBCL PMBCL	2017	2018
brexukabtagen ciloleu cel	brexu-cel	Tecartus	Kite Gilead	2	CD19	MCL	2020	2020
lisokabtagen maraleu cel	liso-cel	Breyanzi	Bristol Myers Squibb	2	CD19	DLBCL	2021	2021 (předpoklad)
tisagenleku cel	tisa-cel	Kymriah	Novartis	2	CD19	DLBCL B-ALL	2017	2018

FDA = Food and drug administration, EMA = European medicines agency, CD = cluster of differentiation, DLBCL = difuzní velkobuněčný B lymfom, PMBCL = primární mediastinální B lymfom, MCL = mantle cell lymfom, B-ALL = akutní B lymfoblastická leukemie

Tab. 2. Klinické studie s přípravkem axi-cel

citace	studie	fáze	indikace	linie	kombinace	stav
Neelapu, 2017 (9) Locke, 2019 (10)	ZUMA-1	1/2	LBCL	3+	ne	publikována
Jacobson, 2020 (11)	ZUMA-5	2	iNHL	3+	ne	sledování
Jacobson, 2020 (12)	ZUMA-6	1/2	DLBCL	3+	atezolizumab	sledování
Oluwole, 2018 (13)	ZUMA-7	3	DLBCL	2	ne	sledování
Jacobson, 2020 (14)	ZUMA-9	1/2	LBCL	3+	ne	nábor
Reshef, 2019 (15)	ZUMA-11	1/2	LBCL	3+	utomilumab	sledování
Neelapu, 2020 (16)	ZUMA-12	2	DLBCL vysoké riziko	1	ne	sledování
Neelapu, 2019 (17)	ZUMA-14	2	LBCL	3+	rituximab nebo lenalidomid	sledování
Catlett, 2021 (18)	ZUMA-19	1/2	LBCL	3+	lenzilumab	sledování

LBCL = velkobuněčný B lymfom, iNHL = indolentní non-hodgkinský B lymfom, DLBCL = difuzní velkobuněčný B lymfom

zejména neutropenie a anémie, CRS ve 20 % a neurotoxicita u 27 %. Medián expanze CAR-T lymfocytů byl přibližně o řád vyšší než ve studii ZUMA-1, nejspíše vlivem lepšího funkčního profilu autologních T lymfocytů.

**ZUMA-14** (17): V této multicentrické studii fáze 2 je u pacientů s LBCL podání axi-cel doplněno o rituximab (monoklonální protilátka proti CD20) nebo lenalidomid (imunomodulační lék ze skupiny imidů). Výsledky studie u 60 pacientů zatím nebyly publikovány.

**ZUMA-19** (18): Multicentrická studie fáze 1/2 kombinující podání axi-cel a lenzilumabu, monoklonální protilátky proti růstovému faktoru granulocytů a makrofágů (GM-CSF). Dle očekávání došlo ke snížení výskytu CRS a neurotoxicity, kdy nebyl zaznamenán žádný případ jejich závažných forem. Po vyhodnocení prvních 6 pacientů byla studie bohužel ukončena, protože výrobce lenzilumabu se rozhodl iniciovat vlastní, randomizované klinické hodnocení tohoto přípravku.

Všechny uvedené studie jsou přehledně shrnuty v tabulce 2.

## Zkušenosti z reálné klinické praxe

**USA** (19, 20): Do této retrospektivní multicentrické studie (7 center) bylo zařazeno celkem 122 pacientů léčených pomocí axi-cel. Během sledování s mediánem 10 měsíců byla dosažena ORR u 70 % a CR u 50 % nemocných. Ze závažných nežádoucích účinků stupně 3 a vyšších se CRS vyskytl ve 13 % a neurotoxicita ve 35 % případů. Medián PFS byl 4,5 měsíce, medián OS nebyl dosažen. Pacienti, kteří by splňovali indikační kritéria studie ZUMA-1 (tedy

přísněji vybraná podskupina), měli statisticky významně lepší CR, PFS a OS.

**USA** (21): Do této retrospektivní multicentrické studie (17 center) bylo zařazeno celkem 275 pacientů léčených pomocí axi-cel. Během sledování s mediánem 12,9 měsíců byla ORR dosažena u 82 % a CR u 64 % nemocných. Závažné nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší charakteru CRS se vyskytly u 7 % a neurotoxicita u 31 % pacientů. Nerelapsová mortalita činila 4 %. Medián PFS byl 8,3 měsíce, medián OS nebyl během sledování dosažen. Pacienti s horším výkonostním stavem dle ECOG a vyšší hladinou laktátdehydrogenázy (LDH) měli přežití zkrácené.

**Francie** (22): Tato retrospektivní studie analyzovala výsledky léčby u 116 pacientů, kterým byl podán axi-cel nebo tisa-cel. Během sledování s mediánem 8 měsíců došlo téměř u poloviny pacientů k selhání léčby a u poloviny z nich k časné progresi (do 1 měsíce od infuze CAR-T lymfocytů). PFS ve 12 měsících činilo 47 % a OS 67 %. Jako rizikový faktor pro časnou progresi byla v multivariční analýze vyhodnocena zvýšená hladina LDH, přítomnost více než jednoho extranodálního postižení a metabolicky aktivní nádor větší než 80 ml.

**Německo** (23): Do této retrospektivní analýzy bylo zařazeno celkem 203 pacientů léčených pomocí axi-cel a tisa-cel. ORR byla dosažena u 60 % a CR u 29 % nemocných. Závažný CRS stupně 3 a vyšší se vyskytl v 10 % a neurotoxicita v 7 % případů. Nerelapsová mortalita činila pouze 3 %. Jednoleté přežití bez známek nemoci (DFS) bylo stanoveno na 20 %, jednoleté OS pak na 53 %.

**Česká republika** (24): Fakultní nemocnice Brno je zatím jediné centrum certifikované pro léčbu pomocí přípravku axi-cel, a to již od roku 2019. Zkušenosti na prvních 15 léčených paci-

entech s PMBCL a DLBCL ukazují dosažení ORR v 69 % a CR v 46 %, dobrý bezpečnostní profil se zvladatelnou toxicitou (stupeň 3 a více CRS 0 %, ICANS 20 %) a dobrým přežitím (6měsíční PFS 69 % a OS 74 %).

Dostupné výsledky klinických studií a reálné praxe jsou shrnuty v tabulce 3.

## Výhled do budoucna

V nejbližší době se pravděpodobně dočkáme dalších praktických zkušeností a výsledků probíhajících klinických studií. Zejména včasná a správná indikace pacientů je jedním z hlavních předpokladů úspěchu této moderní léčby (22).

Již v roce 2021 by měl být i v České republice dostupný **brexukabtagen autoleucel** (brexu-cel, Tecartus), lišící se oproti axi-cel pouze jednou změnou v procesu výroby (odstranění potenciálních lymfomových nebo leukemických buněk v odebraném produktu). Očekáváme, že přinese zlepšení také pro pacienty s lymfomem z pláštových buněk (25) nebo akutní lymfoblastickou leukemií (26).

## Závěr

Buněčná terapie pomocí CAR-T lymfocytů přináší naději pro pacienty s opakovaně relabujícími non-hodgkinskými B lymfomy, kteří jsou jinak jen obtížně léčitelní jinými metodami. Moderní terapie s sebou přináší nové spektrum toxicity, která je však dobře zvladatelná a obvykle nezávažná. Včasná indikace a správný výběr pacientů mohou výsledky léčby ještě dále zlepšit.

*Práce byla podpořena dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011 (FVZ UO). / The work was supported by a long-term organization development plan 1011 (FMHS).*

**Tab. 3.** Publikované léčebné výsledky přípravku axi-cel

citace	indikace	linie	N	ORR	CR	PFS	OS
Locke, 2019 (10)	LBCL	3+	108	83 %	58 %	2R: 38 %	2R: 50 %
Jacobson, 2020 (11)	iNHL	3+	146	92 %	76 %	1R: 74 %	1R: 93 %
Jacobson, 2020 (12)	DLBCL	3+	28	75 %	46 %	6M: 50 %	6M: 71 %
Jacobson, 2020 (14)	LBCL	3+	61	76/53 %	64/36 %	NA	1R: 76/62 %
Neelapu, 2020 (16)	DLBCL vysoké riziko	1	15	93 %	80 %	NA	NA
Jacobson, 2020 (20)	LBCL	3+	122	70 %	50 %	1R: 40 %	1R: 67 %
Nastoupil, 2020 (21)	LBCL	3+	275	82 %	64 %	1R: 47 %	1R: 68 %
Vercellino, 2020 (22)	LBCL	3+	49 (ze 116)*	NA	NA	1R: 47 %	1R: 67 %
Bethge, 2021 (23)	LBCL	3+	98 (z 203)*	60 %	29 %	1R: 20 %	1R: 53 %
Folber, 2021 (24)	LBCL	3+	14	69 %	46 %	6M: 69 %	6M: 74 %

\* uvedeny jsou souhrnné výsledky pacientů léčených preparáty axi-cel i tisa-cel

N = počet pacientů, ORR = celková léčebná odpověď, CR = kompletní remise, PFS = přežití bez progresu, OS = celkové přežití, LBCL = velkobuněčný B lymfom, iNHL = indolentní non-hodgkinský B lymfom, DLBCL = difúzní velkobuněčný B lymfom, 2R = 2leté, 1R = 1leté, 6M = 6měsíční, NA = neuvedeno

Literatura

1. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011(1): 498–505.
2. Crump M, Neelapu SS, Faraoo U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800–1808.
3. Polgárová K, Trněný M. Imunoterapie v léčbě lymfomů. *Postgraduální medicína* 2020; 22(1): 9–18.
4. Agresivní lymfomy. In: Belada D, Trněný M (editoři). *Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s lymfomy*, XI. vydání. KAP CZ Brno 2020: 97–102.
5. Ross J, Carver ML. MediaKite announces Yescarta® CAR T-cell therapy improved event-free survival by 60% over chemotherapy plus stem cell transplant in second-line relapsed or refractory large B-cell lymphoma [online]. 2021 [cit. 2021-10-11]. Dostupné z: <https://www.businesswire.com/news/home/20210628005449/en/>
6. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 625–638.
7. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European society for blood and marrow transplantation (EBMT) and the Joint accreditation committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020; 105(2): 297–316.
8. Yescarta, Souhrn údajů o přípravku, verze z 22. 6. 2020.
9. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531–2544.
10. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 31–42.
11. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR et al. Primary analysis of Zuma-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 40–41.
12. Jacobson CA, Westin JR, Miklos DB et al. Phase 1/2 primary analysis of ZUMA-6: Axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in combination with atezolizumab (Atezo) for the treatment of patients (Pts) with refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Cancer Res* 2020; 80(16 Suppl): Abstract nr CT055.
13. Oluwole OO, Bishop MR, Gisselbrecht C et al. ZUMA-7: A phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (R/R DLBCL). *J Clin Oncol* 2018; 36(15\_suppl): TPS7585.
14. Jacobson CA, Locke FL, Miklos DB et al. Outcomes of patients (Pts) in ZUMA-9, a multicenter, open-label study of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) in relapsed/refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL) for expanded access and commercial out-of-specification (OOS) product. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 2–3.
15. Reshef R, Miklos DB, Timmerman JM et al. ZUMA-11: A phase 1/2 multicenter study of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) + utomilumab patients with refractory large B cell lymphoma. *Blood* 2019; 134(Supplement\_1): 4084.
16. Neelapu SS, Dickinson M, Urickson ML et al. Interim Analysis of ZUMA-12: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) as first-line therapy in patients (Pts) with high-risk large B cell lymphoma (LBCL). *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 49.
17. Neelapu SS, Kharfan-Dabaja MA, Oluwole OO et al. A phase 2, open-label, multicenter study evaluating the safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel in combination with either rituximab or lenalidomide in patients with refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-14). *Blood* 2019; 134(Supplement\_1): 4093.
18. Catlett G, Lada A. Humanigen reports positive data with lenzilumab in the ZUMA-19 CAR-T phase 1 b study in DLBCL and plans to initiate a potential registrational study [online]. 2021 [cit. 2021-10-11]. Dostupné z: <https://www.businesswire.com/news/home/20210419005250/en/>
19. Jacobson CA, Hunter B, Armand P et al. Axicabtagene ciloleucel in the real world: outcomes and predictors of response, resistance and toxicity. *Blood* 2018; 132(Supplement 1): 92.
20. Jacobson CA, Hunter BR, Redd R et al. Axicabtagene ciloleucel in the non-trial setting: outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3095–3106.
21. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3119–3128.
22. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(22): 5607–5615.
23. Bethge WA, Holtick U, Wagner-Drouet EM, et al. Standard-of-care CAR-T cell therapy for large B-cell lymphoma: real world data Germany. EBMT annual meeting 2021, abstract AA2–2.
24. Folber F. Update ZUMA-1 (4leté sledování) a dlouhodobé zkušenosti s léčbou přípravkem Yescarta v ČR a v zahraničí. II. Český hematologický a transfuziologický sjezd, 13. 9. 2021, Olomouc.
25. Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1331–1342.
26. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO et al. End of phase I results of ZUMA-3, a phase 1/2 study of KTE-X19, anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in adult patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J Clin Oncol* 2019; 37(15\_suppl): 7006.

# Současné trendy v léčbě akutní myeloidní leukemie – od indukční chemoterapie „7+3“ po cílenou léčbu

Martin Čerňan, Tomáš Szotkowski

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Akutní myeloidní leukemie je nádorové onemocnění krvetvorby postihující hlavně starší nemocné. Základem kurativní léčby je již několik desítek let indukční chemoterapie podle protokolu „7+3“ následovaná konsolidační léčbou. Dlouhá léta byla strategie zlepšení výsledků léčby zaměřená na kombinaci a optimalizaci dávek „klasických“ cytostatik. Pokračující výzkum umožňující lepší pochopení biologie akutní myeloidní leukemie a drah zapojených do procesu leukemogeneze odhalil nové potenciální terapeutické cíle. Perspektivou moderní léčby akutní myeloidní leukemie je molekulárně cílená terapie, která bude v kombinaci s chemoterapií či dalšími skupinami léků schopna eradikovat populaci nádorově změněných hematopoetických buněk v kostní dřeni a navodit dlouhodobou remisi onemocnění bez nutnosti podstoupení alogenní transplantace krvetvorných buněk. Přehledový článek přináší sumář současných terapeutických možností i nových trendů na poli léčby akutní myeloidní leukemie.

**Klíčová slova:** akutní myeloidní leukemie, indukční chemoterapie, cílená terapie, klinická studie.

## Current trends in treating acute myeloid leukaemia: from „7+3“ induction chemotherapy to targeted therapy

Acute myeloid leukaemia is a cancer of haematopoietic cells, particularly affecting elderly patients. The „7+3“ induction chemotherapy protocol, followed by consolidation therapy, has been the mainstay of curative treatment for several decades. The strategy for improving treatment outcomes has long been focused on combining and optimizing the doses of classic cytostatic drugs. The ongoing research allowing a better understanding of the biology of acute myeloid leukaemia and the pathways involved in the process of leukaemogenesis has discovered new potential therapeutic goals. Molecularly targeted therapy is a promising modern treatment method of acute myeloid leukaemia which, in combination with chemotherapy or other drug groups, will be capable of eradicating the population of tumour-altered haematopoietic cells in the bone marrow and inducing long-term disease remission with no need to undergo allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. The review article presents a summary of the current treatment options as well as of new trends in the field of acute myeloid leukaemia treatment.

**Key words:** acute myeloid leukaemia, induction chemotherapy, targeted therapy, clinical trial.

## ÚVOD

### Charakteristika onemocnění

Akutní myeloidní leukemie (AML) představují heterogenní skupinu nádorových onemocnění krvetvorby vznikajících maligní transformací krvetvorné kmenové buňky. Klinický obraz AML

vyplývá z akumulace nezralých bílých krvinek (blastů) v organismu, zejména v kostní dřeni, s útlakem fyziologické krvetvorby a nedostatkem zralých, funkčních krvinek v cirkulaci. AML tvoří až 80 % akutních leukemií dospělých. Medián věku při diagnóze je přibližně 65–70 let, přičemž incidence onemocnění s věkem stoupá (1, 2).

### Prognostické faktory a výsledky léčby

Neléčená AML vede k úmrtí nemocného během několika týdnů či dnů. I když terapeutické možnosti se neustále vyvíjí, k vyléčení dospěje jen přibližně 35–40 % nemocných mladších 60 let, a pouze 5–15 % starších nemocných

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Čerňan, martin.cernan@fnol.cz  
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2021; 35(3): 61–69  
Článek přijat redakcí: 30. 8. 2021  
Článek přijat k publikaci: 6. 10. 2021

(≥60 let) (3). Na základě výsledků cytogenetického a molekulárně-biologického vyšetření aktuálně platná evropská doporučení ELN 2017 (European Leukemia Net) pro terapii AML stratifikují nemocné do 3 prognostických skupin, predikujících pravděpodobnost dosažení kompletní remise (KR) i dlouhodobého přežití (4). Zásadní vliv na prognózu i výběr vhodného léčebného přístupu má věk nemocných v době diagnózy. Mladší nemocní (<60 let) mají pravděpodobnost dosažení KR 70–80 %, starší nemocní (≥ 60 let) přibližně 50 %, následně však až 85 % z nich prodělá do 3 let relaps, celkové přežití tak nadále zůstává neuspokojivé (5). Na obecně horších výsledcích léčby AML u starších nemocných má kromě výskytu komorbidit limitujících intenzivní léčebné přístupy významný podíl i odlišná biologie základního onemocnění s častějším výskytem nepříznivých cytogenetických prognostických markerů (6). Nepříznivou prognózu mají i pacienti s onemocněním primárně rezistentním k indukční léčbě nebo relapsem onemocnění (R/R AML) (7). Léčba nemocných s AML představuje pro hematology nadále velkou výzvu, kdy na jedné straně musí být zvolena terapie dostatečně intenzivní k eradikaci nádorové buněčné populace, na druhé straně však nesmí léčba vést k poškození či dokonce úmrtí nemocného v důsledku přílišné toxicity. Navzdory pokračujícímu výzkumu na poli molekulární biologie a genetiky umožňujícímu lepší pochopení biologie nádorového onemocnění, snahy o inovaci základní léčebné strategie (indukční a konsolidační chemoterapie) zatím nepřinesly zásadní průlom v léčbě AML. Cílem přehledového článku je přiblížit současné terapeutické přístupy i nové léčebné modalit v managementu nemocných s AML široké skupině zdravotníků, kteří se na péči o nemocné přímo či nepřímo podílejí. Akutní promyelocytární leukemie (AML M3) není vzhledem k odlišné patogenezi a terapii v článku diskutována.

## STANDARDNÍ TERAPIE AML

### Výběr léčebné strategie

Akutní myeloidní leukemie je považována za potenciálně vyléčitelné onemocnění. Kurativní terapie AML je však velmi náročný proces zatížený četnými komplikacemi, zejména u starších nemocných. Terapeutická rozvaha proto vždy předchází výběru léčebné strategie, zdali bude

nemocný léčen s kurativním záměrem (intenzivní chemoterapie ± cílené léky ± transplantace krvetvorných buněk) nebo non-intenzivně, paliativně (hypometylační látky, nízkodávkovaný cytosinarabosid – Ara-C, nejlepší podpůrná péče) či v rámci klinické studie, pokud je dostupná. Pečlivé zhodnocení faktorů na straně pacienta (věk, komorbidit, celkový stav i osobní preference) a charakteristiky základního onemocnění (cytogenetika, molekulární biologie, předcházející protinádorová léčba pro solidní tumor či klonální hematologické onemocnění) umožňuje optimální výběr léčebného přístupu, maximalizujícího šanci na dosažení kompletní remise a dlouhodobého přežití při akceptovatelné toxicitě terapie (4).

### Kurativní léčba

Základním principem kurativní léčby AML nadále zůstává indukce remise onemocnění (tj. eliminace dominantní populace nádorově změněných krvetvorných buněk), následovaná několika cykly udržovací (konsolidační) terapie a/nebo transplantací krvetvorných buněk (TKB). Standardem pro indukční léčbu je protokol „7+3“ složený ze 7denní aplikace Ara-C v dávce 100–200 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu kontinuální infuzí na 24 hodin a 3 dávek antracyklinu (nejčastěji daunorubicin 60–90 mg/m<sup>2</sup>, případně idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) (4). Indukční terapie je následována konsolidační léčbou, jejímž cílem je eradikace zbytkové nemoci, což je předpoklad navození dlouhodobé remise a vyléčení onemocnění. Existují 2 základní konsolidační strategie – chemoterapie ± cílené léky a TKB. Obě mohou být použity samostatně nebo v kombinaci, v závislosti na charakteristice základního onemocnění (prognostická skupina dle ELN 2017, dosažení odpovědi po předchozí terapii), stavu nemocného (komorbidit, věk) a dostupnosti vhodného dárce kmenových buněk. Základem post-indukční léčby u nemocných s příznivou genetickou prognózou jsou 3–4 cykly chemoterapie složené z vysokodávkovaného Ara-C (1,5–3,0 g/m<sup>2</sup> tělesného povrchu podávaného 1., 3. a 5. den cyklu) (8–10). Ve vybraných případech mohou být součástí indukční a konsolidační léčby i cílené léky, vždy však v kombinaci s „klasickými“ cytostatiky. Podmínkou jejich použití je přítomnost vhodného cíle na leukemických buňkách. Pro nemocné se středním a vysokým cytogenetickým rizikem předsta-

vuje alogenní transplantace nejefektivnější typ post-remisní léčby. Principem efektu alogenní TKB je reakce štěpu proti leukemii (graft versus leukemia, GvL) s imunitně navozenou kontrolou remise onemocnění. Efektivita alogenní TKB je však zatížena vysokou transplantační mortalitou (tzv. transplant related mortality), a proto je indikace vždy pečlivě zvažována. Udržovací terapie po dokončení „intenzivní“ léčby není v současnosti standardní součástí terapie AML (4, 11). Výjimkou je použití midostaurinu jako udržovací monoterapie u nemocných s mutací genu FLT3 (12, 13).

### Primárně refrakterní a relabovaná AML

Základem terapie pro nemocné s refrakterním (nedosažení remise po standardní indukční léčbě) a relabovaným onemocněním je tzv. záchranná (salvage) terapie následována alogenní TKB (7). Úkolem salvage chemoterapie je dosažení remise či alespoň redukce poolu blastů, následná alogenní TKB pak kombinuje „cytoredukční“ efekt přípravného režimu a imunitní mechanismy GvL. Záchranná léčba zvykle obsahuje vysokodávkovaná cytostatika, která nebyla (alespoň zčásti) použita v prvním cyklu indukční léčby. Vzhledem k tomu, že zatím není dostupná efektivní standardizovaná léčba pro nemocné s relapsem/refrakterním onemocněním, by vždy v případě dostupnosti měla být nabídnuta účast v klinické studii, umožňující přístup k inovativním lékům a postupům. Při selhání výše uvedených postupů je indikována paliativní léčba.

### Non-intenzivní a paliativní léčba

Léčebné možnosti u pacientů, kteří nemohou podstoupit intenzivní léčbu (věk, komorbidit, performance status) nebo při selhání konvenčních kurativních postupů a nemožnosti zařazení do klinické studie jsou omezené na nízkodávkovaný cytarabin (LDAC, low-dose Ara-C), hypometylační látky a nejlepší podpůrnou péči – best supportive care (BSC) – skládající se z cytoredukce hydroxyureou (HU), léčby infekčních komplikací a podávání transfuzí. Použití LDAC vedlo k dosažení řádově několik měsíců trvající KR u 10–20 % nemocných v publikovaných souborech. U pacientů s nepříznivou cytogenetikou nebylo podání LDAC účinné (14, 15). Azacitidin, hypometylační látka, je vzhle-

# XOSPATA

## CÍLENÁ LÉČBA<sup>2</sup>

pro pacienty R/R FLT3m+ AML

Od 1. 6. 2021  
**ÚHRADA**

Podmínky úhrady  
naleznete na  
[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

### INDIKACE:

Monoterapie v léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3.<sup>1</sup>

**XOSPATA**<sup>™</sup>  
gilteritinib 40mg  
tablets

AML – akutní myeloidní leukemie  
FLT3m+ – FLT3 pozitivní mutace

### ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

#### Xospata (gilteritinibum)

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje gilteritinibum 40 mg (ve formě gilteritinibi fumaras). **Indikace:** Přípravek Xospata je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3. **Dávkování a způsob podání:** Před podáním musí být u pacientů potvrzena mutace FMS-podobné tyrozinkinázy 3 (FLT3) (interní tandemová duplikace [ITD] nebo tyrozinkinázová doména [TKD]) pomocí validovaného testu. Počáteční dávka je 120 mg gilteritinibu (tři 40mg tablety) jednou denně. Léčba má pokračovat, dokud má pacient klinický prospěch z přípravku Xospata nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita. Nedojde-li k odpovědi na léčbu [pacient nedosáhl kompozitní kompletní remise (CRc)] po 4 týdnech léčby, může být dávka zvýšena na 200 mg (pět 40mg tablet) jednou denně. **Úpravy dávkování:** Léčbu gilteritinibem ukončete, objeví-li se příznaky posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu. Léčbu gilteritinibem přerušete v následujících případech: přetrvávající závažné známky a/nebo příznaky diferenciačního syndromu déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů; QTcF interval > 500 ms; objeví-li se příznaky pankreatitidy či jiná toxicita stupně 3a nebo vyššího, která se považuje za související s léčbou; u plánované transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) jeden týden před podáním přípravného režimu před HSCT. U pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s mírným nebo středně těžkým renálním poškozením a pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Xospata se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Xospata u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Polykají se vcelku, zapíjejí se vodou a nemají se lámat ani drtit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Diferenční syndrom:** Gilteritinib byl spojen s diferenčním syndromem. Diferenční syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u diferenčního syndromu zahrnují horečku, dyspnoe, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci. Existuje-li podezření na diferenční syndrom, je nutné zahájit terapii kortikosteroidy spolu s hemodynamickým monitorováním, dokud příznaky neodezní. Pokud závažné známky a/nebo příznaky přetrvávají déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů, má se podávání přípravku Xospata přerušit, dokud se známky a příznaky nezmírní. Po odeznění příznaků lze kortikosteroidy postupným snižováním dávky vysadit a mají být podávány minimálně 3 dny. Předčasné ukončení léčby kortikosteroidy může vést k návratu příznaků diferenčního syndromu. **Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom:** U pacientů léčených přípravkem Xospata byl hlášen výskyt posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (posterior reversible encephalopathy syndrom, PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími závrat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy spojenými s hypertenzí

a změněným duševním stavem nebo bez nich. Existuje-li podezření na PRES, je třeba jej potvrdit zobrazením mozku, pokud možno magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se rozvine PRES, se doporučuje léčbu přípravkem Xospata ukončit. **Prodloužený QT interval:** Gilteritinib byl spojen s prodloužením repolarizační srdeční komory (QT interval). Prodloužení QT lze pozorovat po dobu prvních tří měsíců léčby gilteritinibem. Proto se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby gilteritinibem, 8. a 15. den léčby a před zahájením léčby v dalších třech následujících měsících. U pacientů s relevantní anamnézou kardiologických onemocnění je nutná zvýšená opatrnost. Hypokalemie nebo hypomagnezémie mohou zvýšit riziko prodloužení QT intervalu. Proto je nutné před léčbou a během léčby přípravkem Xospata korigovat hypokalemii či hypomagnezémii. Léčba přípravkem Xospata se má přerušit u pacientů, kteří mají QTcF > 500 ms. Rozhodnutí o znovuzahájení léčby gilteritinibem po nález prodlouženého QT intervalu má být založeno na pečlivém zhodnocení přínosů a rizik. Je-li podávání přípravku Xospata znovu zahájeno na snížené dávce, je třeba provést EKG vyšetření po 15 dnech podávání a před zahájením tří následujících měsíců léčby. V rámci klinických studií mělo 12 pacientů hodnotu QTcF > 500 ms. Tři pacienti přerušili a znovu zahájili léčbu bez opakovaného výskytu prodloužení QT. **Pankreatitida:** Byly hlášeny případy pankreatitidy. Pacienti, u kterých se rozvinou známky a příznaky nasvědčující pro pankreatitidu, mají být vyšetřeni a sledováni. Léčba přípravkem Xospata se má přerušit a lze ji znovu zahájit na nižší dávce po odeznění známek a příznaků pankreatitidy. **Interakce:** Současné podávání induktorů CYP3A/P-gp může vést ke snížené expozici gilteritinibu a následně k riziku nedostatečné účinnosti. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání gilteritinibu se silnými induktory CYP3A4/P-gp. Při předepisování gilteritinibu spolu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo proteinů rezistence karcinomu prsu (BCRP) (jako je mimo jiné vorikonazol, itrakonazol, posakonazol a klaritromycin), je zapotřebí obezřetnosti, neboť mohou zvyšovat expozici gilteritinibu. Mají být zváženy alternativní léčivé přípravky, které neinhibují silně aktivitu CYP3A, P-gp a/nebo BCRP. V situacích, kdy neexistují uspokojivé terapeutické alternativy, mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na toxicitu během podávání gilteritinibu. Gilteritinib může snižovat účinky léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT<sub>2B</sub> nebo na nespecifické receptory sigma. Proto je třeba se vyvarovat současnému podávání gilteritinibu s těmito přípravky, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta. **Embryofetální toxicita a antikoncepce:** Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod. Ženám ve fertilním věku se má doporučit provedení těhotenského testu během sedmi dnů před zahájením léčby přípravkem Xospata a používání účinné antikoncepce během léčby přípravkem Xospata a po dobu alespoň 6 měsíců po ukončení léčby. Ženy užívající hormonální antikoncepci musí doplnit bariérovou metodu antikoncepce. Mužům s partnerkami ve fertilním věku se má doporučit používání účinné antikoncepce během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po poslední dávce přípravku Xospata. **Významné interakce:** Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Xospata spolu se silnými induktory CYP3A/P-gp, neboť mohou snižovat plazmatické koncentrace

gilteritinibu. Silné inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo BCRP mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. Při současném podání gilteritinibu a substrátů P-gp, BCRP a OCT1 (např. metformin) je nutná opatrnost, neboť gilteritinib je *in vitro* inhibitorem P-gp, BCRP a OCT1. Vyvarujte se současného podávání léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT2B nebo nespecifický receptor sigma s přípravkem Xospata, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta. **Těhotenství, kojení:** Gilteritinib může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Podávání přípravku Xospata se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje. Kojení má být během léčby přípravkem Xospata a po dobu nejméně dvou měsíců po poslední dávce přerušeno. **Nežádoucí účinky: Souhrn bezpečnostního profilu:** Bezpečnost přípravku Xospata byla hodnocena u 319 pacientů s relabující nebo refrakterní AML, kterým byla podána alespoň jedna dávka 120 mg gilteritinibu. Nejčastějšími nežádoucími účinky gilteritinibu byly zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (82,1 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (80,6 %), zvýšená

alkalická fosfatáza v krvi (68,7 %), zvýšená kreatinofosfokináza v krvi (53,9 %), průjem (35,1 %), únava (30,4 %), nauzea (29,8 %), zácpa (28,2 %), kašel (28,2 %), periferní otok (24,1 %), dyspnoe (24,1 %), závrať (20,4 %), hypotenze (17,2 %), bolest v končetině (14,7 %), astenie (13,8 %), artralgie (12,5 %) a myalgie (12,5 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly akutní poškození ledvin (6,6 %), průjem (4,7 %), zvýšená ALT (4,1 %), dyspnoe (3,4 %), zvýšená AST (3,1 %) a hypotenze (2,8 %). Další klinicky významné závažné nežádoucí účinky zahrnovaly diferenciační syndrom (2,2 %), prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (0,9 %) a posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (0,6 %). **Tabulkový přehled nežádoucích účinků:** Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinek léku	Všechny stupně (%)	Stupně $\geq 3$ (%)	Kategorie frekvence
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
Anafylaktická reakce	1,3	1,3	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Závrať	20,4	0,3	Velmi časté
Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom	0,6	0,6	Méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>			
Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu	8,8	2,5	Časté
Perikardiální výpotek	4,1	0,9	Časté
Perikarditida	1,6	0	Časté
Srdeční selhání	1,3	1,3	Časté
<b>Cévní poruchy</b>			
Hypotenze	17,2	7,2	Velmi časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
Kašel	28,2	0,3	Velmi časté
Dyspnoe	24,1	4,4	Velmi časté
Diferenciační syndrom	3,4	2,2	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Průjem	35,1	4,1	Velmi časté
Nauzea	29,8	1,9	Velmi časté
Zácpa	28,2	0,6	Velmi časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
Zvýšená alaninaminotransferáza*	82,1	12,9	Velmi časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza*	80,6	10,3	Velmi časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
Zvýšená kreatinofosfokináza v krvi*	53,9	6,3	Velmi časté
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi*	68,7	1,6	Velmi časté
Bolest v končetině	14,7	0,6	Velmi časté
Artralgie	12,5	1,3	Velmi časté
Myalgie	12,5	0,3	Velmi časté
Muskuloskeletální bolest	4,1	0,3	Časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
Akutní poškození ledvin	6,6	2,2	Časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Únava	30,4	3,1	Velmi časté
Periferní otok	24,1	0,3	Velmi časté
Astenie	13,8	2,5	Velmi časté
Malátnost	4,4	0	Časté

**Popis vybraných nežádoucích účinků:** **Diferenciační syndrom:** Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 11 (3 %) vyskytl diferenciační syndrom. Diferenciační syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u diferenciačního syndromu u pacientů léčených přípravkem Xospata zahrnovaly horečku, dyspnoe, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, vyrážku a renální dysfunkci. Některé případy měly současně akutní febrilní neutrofilní dermatózu. Diferenciační syndrom se objevil již jeden den a až 82 dnů po zahájení léčby přípravkem Xospata a byl pozorován se souběžnou leukocytózou nebo bez ní. Z 11 pacientů, u kterých se vyskytl diferenciační syndrom, se 9 (82 %) zotavilo po léčbě nebo po přerušení podávání dávek přípravku Xospata. Doporučení v případě podezření na diferenciační syndrom viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití. **PRES:** Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 0,6 % vyskytl posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími

příznaky zahrnujícími záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy spojenými s hypertenzí nebo bez ní. Po ukončení léčby příznaky odezněly. **QT prodloužení:** Ze 317 pacientů léčených v klinických studiích gilteritinibem v dávce 120 mg s hodnotou QTC měřenou po výchozím stavu měli 4 pacienti (1 %) QTcF > 500 ms. Dále, u všech dávek, mělo 12 pacientů (2,3 %) s relabující/refrakterní AML maximální interval QTcF interval měřený po výchozím stavu > 500 ms. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek). **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/19/1399/001. **Datum poslední revize textu:** 06/2021. **Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o léčivém přípravku.**

**Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.**

**Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).**

#### Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku; datum poslední revize textu: 06/2021
2. Peri AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. N Engl J Med 2019;381:1728–1740

Astellas Pharma s.r.o.,  
Rohanské nábřeží 678/29  
186 00 Praha 8 – Karlín

tel. +420 221 401 500

[www.astellas.com](http://www.astellas.com)

XOS\_2021\_0026\_CZ



dem k jinému mechanismu účinku než „klasická“ cytostatika diskutován v následujícím odstavci. Nejlepší podpůrná péče je indikována u nemocných, kteří nemohou podstoupit jinou léčbu nebo při selhání ostatních léčebných modalit včetně klinických studií. Cílem BSC je prodloužení života při zachování jeho přijatelné kvality. Obrázek č. 1 shrnuje terapii nemocných s AML.

## NOVÉ TRENDY A PERSPEKTIVY V TERAPII AML

### Polychemoterapie a eskalace dávek cytostatik

Chemoterapie podle protokolu „7+3“ kombinující Ara-C a antracyklin je standardem indukční terapie AML, od zavedení do praxe v 70. letech 20. století, více než 40 let. Snaha o dosažení vyššího počtu KR vedla historicky přes eskalaci dávek stávajících cytostatik, případně přidáváním dalších chemoterapeutik do kombinace. Například dávka daunorubicinu 90 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu v indukci byla ve studii publikované Fernandez HF. et al spojena se signifikantně vyšším počtem dosažených KR a delším celkovým přežitím ve srovnání s 45 mg/m<sup>2</sup> (70,6 % vs. 57,3 %, p < 0,001 resp. 23,7 vs. 15,7 měsíce, p = 0,003) (16). Zvyšování toxicity terapie však zejména u starších a komorbidních nemocných,

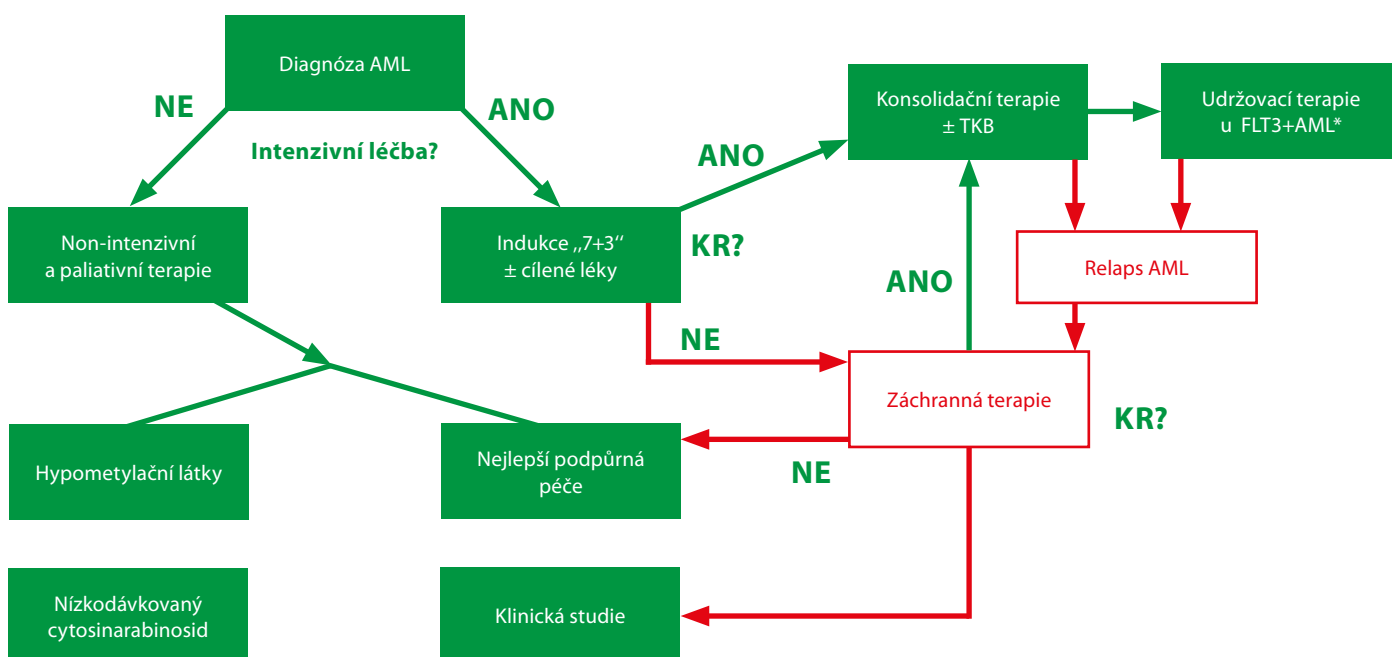
v důsledku mortality asociované s terapií, již nevedlo k dalšímu prodloužení celkového přežití (4, 17). Proto se pozornost odborníků, souběžně s pokračujícím výzkumem a pochopením biologie onemocnění, soustředila na hledání jiných léčebných strategií.

### Potenciální terapeutické cíle a nové léky

AML představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s podobným „fenotypovým“ projevem, ale značně rozdílným genetickým pozadím. Analýza genomu u 200 nemocných s de novo AML odhalila průměrně 13 mutací u jednoho nemocného, přičemž téměř každý nemocný měl aspoň jednu non-rekurentní mutaci v genech hrajících roli v patogenezi onemocnění (18). Slibným terapeutickým cílem pro nové léky se jeví mutace v protoonkogenech – FLT3, NPM1, c-KIT, IDH1, IDH2 či CEBPA (7, 19). Dalším potenciálním terapeutickým cílem je indukce apoptózy inhibicí antiapoptického proteinu BCL-2, kterého nadexprese byla popsána i u AML a je asociována s rezistencí k cytostatikům (20). Venetoclax, perorální BCL-2 inhibitor, vedl v monoterapii k dosažení 19% KR/KRi (kompletní remise s neúplnou regenerací krvetvorby) u nemocných s R/R AML nebo nezpůsobitelných k intenzivní léčbě (21). Ještě slibnější výsledky

pak byly dosaženy při kombinaci venetoclaxu s hypometylačními látkami nebo LDAC, zvláště u nemocných s mutacemi IDH1/2 a NPM1, kde počet dosažených KR/KRi dosahoval 71–91 % (22–25). Modifikovaná indukční a konsolidační chemoterapie kombinovaná s venetoclaxem (včetně udržovací léčby) vedla k dosažení KR/KRi u 97 % nemocných s de novo AML, avšak jen ke 43 % celkové léčebné odpovědi u sekundární AML (26). Další klinické studie nadále probíhají, včetně možných kombinací venetoclaxu s jinými cílenými léky. Alterace genu TP53 je prognostický marker asociovaný s komplexním karyotypem, který je spojený s velmi nepříznivou prognózou onemocnění (27). APR-246 (eprenetapopt) představuje zástupce nové skupiny léků indukujících apoptózu u nádorových buněk s mutací TP53. Ve skupině neléčených nemocných s TP53 mutovanou AML a 20–30 % blastů v kostní dřeni vedla kombinace APR-246 a azacitidinu k dosažení 50 % KR. U nemocných s izolovanou mutací TP53 bylo dosaženo dokonce 61 % KR (28). Imunitní mechanismy jsou využívány v terapii AML zejména v rámci GvL efektu při alogenní TKB, mohou však být uplatněny i u tzv. checkpoint inhibitorů blokací drah CTLA-4 a PD1/PD-L1 nebo v případě imunoterapie pomocí CAR (chimeric antigen receptor) T-lymfocytů, které prokázaly efektivitu v terapii

Obr. 1. Strategie terapie nemocných s AML.



KR – kompletní remise, TKB – transplantace krvetvorných buněk, \* midostaurin aktuálně nemá úhradu v indikaci udržovací terapie; červeně je označena terapie primárně rezistentního a relabovaného onemocnění

nemocných s maligními lymfomy a akutní lymfoblastickou leukemií. Jako potenciální cíle pro CAR-T na povrchu leukemických blastů jsou intenzivně zkoumány znaky CD33 a CD123 (C). Mezi další možnosti imunoterapie u AML se řadí magrolimab, anti-CD47 protilátka, bránící nádorovým buňkám uniknout fagocytóze makrofágů (30). Není v možnostech, a ani cílem, tohoto textu obsáhnout konečný výčet všech testovaných molekul u AML. Tabulka č. 1 tak přináší alespoň přehled vybraných léčebných modalit, rozšiřujících konvenční možnosti terapie AML. Vzhledem k výrazné genetické variabilitě AML je však nepravděpodobné, že by cílená terapie zasahující jen jednu patologickou dráhu mohla být dlouhodobě efektivní, v důsledku přirozené nebo získané rezistence – aktivace paralelní signální dráhy nebo mutace cílového genu. Obecně se tedy nabízí 2 přístupy: přidání nových léků ke standardní chemoterapii, nebo kombinace cílených léků se synergickým účinkem k prevenci vývoje rezistence (29). Vybrané léky, rozšiřující možnosti „klasické“ chemoterapie, registrované pro terapii nemocných s AML v České republice, které mají úhradu z veřejného zdravotního pojištění, jsou detailněji popsány níže.

### Azacitidin

Předpokládá se, že antineoplastické účinky tzv. hypometylačních látek se uskutečňují pomocí mechanismů zahrnujících cytotoxicitu na abnormální hematopoetické buňky v kostní dřeni či hypometylaci DNA s ovlivněním genů regulujících buněčný cyklus. Azacitidin (AZA) u pacientů (≥ 65 let) s nově diagnostikovanou AML s více než 30 % blastů v kostní dřeni (KD) vedl ve studii AZA-AML-001 k prodloužení celkového přežití ve srovnání s konvenčními léčebnými postupy (10,4 vs. 6,5 měsíce,  $p = 0,1009$ ). Kompletní remise (včetně KRi) dosáhlo ve skupině s AZA 27,8 % a v kontrolní skupině 25,1 % ( $p = 0,5384$ ) nemocných (31). AZA u nemocných s 20–30 % blastů v KD, kteří nebyli indikováni k intenzivní léčbě, vedl k signifikantně delšímu celkovému přežití (24,5 vs. 16,0 měsíců,  $p = 0,005$ ) a celkově kratší době strávené v nemocnici (26,0 vs. 50,9 dní/rok,  $p < 0,001$ ) (32). Další zkoumanou možností využití azacitidinu je udržovací terapie u nemocných v kompletní remisi onemocnění, kteří nejsou kandidáti alogenní TKB. Ve studii QUAZAR AML-001 vedlo podávání orální formy AZA 300 mg denně po dobu 14 dní ve

28denním cyklu k signifikantnímu prodloužení celkového přežití (24,7 vs. 14,8 měsíce,  $p < 0,001$ ) a času do relapsu – relapse free-survival (10,2 vs. 4,8 měsíce  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem (33). Kombinace AZA ve standardním dávkování (75 mg/m<sup>2</sup>/den, celkem 7 dní ve 28denním cyklu) s venetoclaxem prokázala velmi slibné výsledky, když u nemocných (≥75 let) s dříve neléčenou AML vedla k signifikantně vyššímu počtu kompletních remisí (36,7 % vs. 17,9 %,  $p < 0,001$ ) a delšímu celkovému přežití (14,7 vs. 9,6 měsíce,  $p < 0,001$ ) ve srovnání s kontrolním ramenem, kde nemocní dostávali AZA + placebo (22). Venetoclax je v kombinaci s hypometylační látkou v České republice (ČR) registrován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukemií, kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii. Aktuálně však v této indikaci nemá úhradu ze systému veřejného zdravotního pojištění (34). V ČR je nyní AZA (subkutánní forma) hrazen v první linii léčby dospělých pacientů s AML, s 20–30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, se stavem výkonnosti dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2, kteří nejsou způsobilí k transplantaci hematopoetických kmenových buněk a jejichž klinický stav umožňuje léčbu (35). Dalším zástupcem ze skupiny hypometylačních látek je decitabin, který také nemá úhradu.

### Gemtuzumab ozogamicin

Gemtuzumab ozogamicin (GO) je humanizovaná monoklonální anti-CD33 protilátka konjugovaná s kalicheamicinem (protinádorové antibiotikum izolované z *Micromonospora calichensis*). Po internalizaci komplexu antigen-protilátka do leukemické buňky (80–90 % je CD33 pozitivních na rozdíl od hematopoetických prekurzorů)

se intracelulárně uvolní proteolyticky a DNA-destruktivně působící kalicheamicin a indukuje apoptózu. FDA (Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) schválil v roce 2000 GO pro léčbu prvního relapsu AML u nemocných ≥60 let, kteří nejsou schopni podstoupit jiný typ re-indukční terapie. Celkem 2 podání GO v dávce 9 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu v 2hodinové infuzi v odstupu 14 dní vedla k dosažení KR u 16 % a KRi u 13 % nemocných s prvním relapsem AML (36). Studie srovnávající efektivitu indukční léčby „7+3“ (Ara-C 7 × 100 mg/m<sup>2</sup> + daunorubicin 3 × 45 mg/m<sup>2</sup>) s přidáním GO v dávce 6 mg/m<sup>2</sup> 4. den indukce referovala u de novo AML ve srovnání s kontrolní skupinou (Ara-C 7 × 100 mg/m<sup>2</sup> + daunorubicin 3 × 60 mg/m<sup>2</sup>) shodný podíl dosažených KR (69 % vs. 70 %,  $p = 0,59$ ). Ve skupině s GO byla popsána signifikantně vyšší mortalita indukční terapie (5 vs. 1 %,  $p = 0,0062$ ). Celkově tedy přidání GO neprokázalo pozitivní efekt na dosažení KR ani celkové přežití (37). Ve studii byly však v obou ramenech použity rozdílné dávky daunorubicinu (45 vs. 60 mg/m<sup>2</sup>), jehož efekt na dosažení léčebné odpovědi byl prokázán i v jiných studiích, a proto potenciální efektivita přidání GO mohla být zkreslená (16, 38). Očekávaný přínos proti alternativním léčebným postupům se však neprokázal, navíc v kombinované terapii vedl GO k významnému vzestupu celkové toxicity léčby, a proto byl v roce 2010 stažen z trhu. Ve studii ALFA-0701 byl GO podáván celkem v 5 dávkách (3 mg/m<sup>2</sup> ve dnech 1., 4. a 7. v průběhu indukce a 1. den ve 2 cyklech konsolidace). Ve srovnání s kontrolní skupinou byla po indukční léčbě častěji dosažená kompletní remise s/bez úplné regenerace trombocytů (81 % vs. 75 %,  $p = 0,25$ ) a signifikantně vyšší přežití ve 2 letech (53,2 % vs. 41,9 %,  $p = 0,0002$ ) (39).

**Tab. 1.** Přehled vybraných léčebných modalit, rozšiřujících konvenční možnosti terapie AML (volně upraveno podle Sanz et al, 2016, a Daver et al, 2020) (29, 45)

Skupina léčiv	Léčiva
Cytostatika	cladribin, clofarabin, sapacitabin, lomustin, laromustin, vosaroxin, CPX-351
Hypometylační látky	azacitidin, decitabin
IDH1/IDH2 inhibitory	ivosidenib, enasidenib
Inhibitory FLT3	midostaurin, sorafenib, quizartinib, lestaurtinib, gilteritinib
Inhibitory farnesyl transferázy	tipifarnib
Kinázy buněčného cyklu	volasertib, barasertib
Checkpoint inhibitory	ipilimumab, nivolumab, durvalumab
Inhibitory BCL-2	venetoclax
Inhibitory TP53	eprenetapopt
Monoklonální protilátky	gemtuzumab ozogamicin, magrolimab
CAR-T	přípravky aktuálně v klinických studiích

$p = 0,0368$ ). Hematologická toxicita, dominantně trombocytopenie, byla signifikantně častější ve skupině s GO (16 % vs. 3 %,  $p < 0,0001$ ), avšak bez vlivu na mortalitu. Použití frakcionovaných „nižších“ dávek GO umožnilo ve výsledku podání vyšších kumulativních dávek s akceptovatelnou toxicitou a zlepšením výsledků terapie u nemocných s neléčenou AML. Analýzou podskupin ve studii ALFA-0701 se zjistilo, že přidání přípravku GO do standardní kombinované chemoterapie nezlepšilo EFS (event-free survival, přežití bez příhody) v podskupině pacientů s nepříznivým rizikem dle cytogenetiky (39). Na základě výsledků studie byl GO opětovně schválen FDA pro 1. linii terapie CD33+ AML v roce 2017 a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA, European Medicines Agency) pak v dubnu 2018 (40). V ČR je GO hrazen plátcí péče u nemocných starších 15 let s CD33-positivní dříve neléčenou de novo AML v kombinaci s cytarabinem a daunorubicinem, kteří mají příznivé nebo střední cytogenetické riziko a stav výkonnosti 0–1 dle ECOG. Přípravek je hrazen během 1. indukční fáze terapie a u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, následně pak maximálně ve dvou fázích konsolidační terapie (41).

### Midostaurin a gilteritinib

FLT3 (FMS-like tyrosin kináza-3) je receptorová tyrozinkináza s vysokou mírou exprese v hematopoetických a progenitorových buňkách. Mutace (nejčastěji ITD – internal tandem duplication) se vyskytuje přibližně u 40 % AML (hlavně u nemocných s normálním ka-

ryotypem). Přítomnost FLT3-ITD mutace je asociována s nepříznivou prognózou a vysokým rizikem relapsu, potřeba vývoje efektivního FLT3 inhibitoru se tak stává urgentní (42). Zástupcem inhibitorů 1. generace s širokým spektrem antitumorózní aktivity je midostaurin. In vitro vykazuje inhibiční aktivitu nejen u ITD a D835Y mutací, ale také u nemutované varianty (WT – wild type) FLT3. Kombinace midostaurinu (50 mg 2x denně) se standardní indukční a konsolidační léčbou následovaná 12měsíční udržovací terapií vedla u nemocných <60 let s de novo diagnostikovanou FLT3 pozitivní AML ve studii RATIFY k vyššímu počtu KR (59 % vs. 54 %,  $p = 0,18$ ) a signifikantně delšímu celkovému přežití (74,7 vs. 25,6 měsíců,  $p = 0,007$ ) ve srovnání se standardní léčbou (12). Vzhledem k tomu, že midostaurin byl použit v průběhu indukce i konsolidace, je obtížné zhodnotit efekt udržovací terapie na celkové přežití nemocných (11). Midostaurin je indikovaný a hrazen u pacientů s nově diagnostikovanou AML ve stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG s mutací genu FLT3-ITD/FLT3-TKD v kombinaci se standardní indukční chemoterapií (jeden až dva cykly chemoterapie s daunorubicinem a cytarabinem) a konsolidační chemoterapií (až čtyři cykly vysokodávkovaného cytarabinu) s kurativním záměrem. Udržovací terapie midostaurinem aktuálně nemá úhradu (13). Základním problémem terapie FLT3 inhibitory je vznik sekundární rezistence (nové bodové mutace, globální změny v genové expresi) se ztrátou léčebné odpovědi. Gilteritinib, selek-

tivní orální FLT3 inhibitor 2. generace, prokázal v dávce 120 mg denně efektivitu u nemocných s FLT3+ R/R AML ve srovnání s konvenční terapií zahrnující LDAC, AZA a „intenzivní“ záchrané režimy. Medián délky celkového přežití byl ve skupině s gilteritinibem signifikantně delší (9,3 vs. 5,6 měsíce,  $p < 0,001$ ). Účinnost byla dále podpořena mírou dosažení kompletní remise v porovnání s kontrolní skupinou (21,1 % vs. 10,5 %) (43). Gilteritinib je indikován a hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů (ECOG 0–1) s relabující akutní myeloidní leukemií s mutací FLT3-ITD nebo FLT3-TKD, v prvním relapsu onemocnění (44). Tabulka č. 2 přináší přehled léčebných schémat a dávkování u vybraných léků popsaných v textu.

### SHRNUTÍ

Navzdory pokrokům v pochopení biologie a genetického pozadí AML prognóza většiny nemocných zatím zůstává nepříznivá a dlouhodobé výsledky léčby neuspokojivé. Vzhledem ke stárnutí populace pacientů s AML neustále přibývá a výzvou se stává terapie nemocných ve vyšším věku s významnými komorbiditami, kteří nejsou schopni podstoupit intenzivní chemoterapii s alogenní transplantací krvetvorných buněk. Základní principy léčby AML zaznamenaly výraznější změny až v posledních letech, a to zejména v důsledku dostupnosti nových léků, které rozšířily dosavadní terapeutické přístupy. I když jsou neustále testovány další potenciální molekuly, jen malá část z nich se dostane z in vitro studií ke klinickému použití. Terapeutickou vý-

**Tab. 2.** Přehled léčebných schémat a dávkování u vybraných léků v terapii AML (upraveno podle SÚKL) (13, 34, 35, 41, 44)

Lék (forma podání)	Dávkování
<b>Azacitidin</b> (subkutánní injekce)	28denní léčebný cyklus: 75 mg/m <sup>2</sup> /den celkem 7 dní, následovaných 21 dny bez podání <sup>1</sup>
<b>Gemtuzumab ozogamicin</b> (infuzní roztok)	<b>Indukce</b> <sup>2</sup> : GO 3 mg/m <sup>2</sup> /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1., 4. a 7. den + DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /den 1. až 3. den + Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> /den v 1. až 7. den <b>1. konsolidace</b> <sup>3</sup> : GO 3 mg/m <sup>2</sup> /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1. den + DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /den 1. den + Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> /každých 12 hodin 1. až 4. den <b>2. konsolidace</b> <sup>3</sup> : GO 3 mg/m <sup>2</sup> /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1. den + DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /den 1. až 2. den + Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> /každých 12 hodin 1. až 4. den
<b>Gilteritinib</b> (tableta)	Počáteční dávka: 120 mg (3x 40 mg tbl.) jednou denně s navýšením na 200 mg (5x 40 mg tbl.) nedojde-li k odpovědi na léčbu po 4 týdnech <sup>4</sup>
<b>Midostaurin</b> (tableta)	<b>Indukce a konsolidace</b> : 50 mg 2x denně 8.–21. den cyklu <b>Udržovací terapie</b> : 50 mg 2x denně v 28denním cyklu <sup>5</sup>
<b>Venetoclax</b> (tableta)	<b>Venetoclax</b> : 1. den 100 mg, 2. den 200 mg, 3. a další dny: 400 mg + <b>HMA</b> : azacitidin 75 mg/m <sup>2</sup> /den intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu nebo decitabin 20 mg/m <sup>2</sup> /den intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu.

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv, GO – gemtuzumab ozogamicin, DNR – daunorubicin, Ara-C – cytosinarabinosid, HMA – hypometylační látka, tbl. – tableta, <sup>1</sup>doporučené je podání minimálně 6 cyklů terapie, <sup>2</sup>GO se nesmí podávat během 2. indukce (pokud je indikována), <sup>3</sup>konsolidační terapie jen pro nemocné dosahující kompletní remise po indukci, <sup>4</sup>pacient nedosáhl kompozitní kompletní remise (CR), <sup>5</sup> u pacientů s kompletní odpovědí každý den jako udržovací monoterapie do relapsu po dobu až 12 cyklů

Od indukce přes udržovací léčbu: RYDAPT® zabraňuje relapsu a prodlužuje přežití pacientů<sup>2</sup>



# PRODLOUŽENÍ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S FLT3+ AML JE REÁLNÉ!

## INDIKACE:

Přípravek RYDAPT® je indikován v kombinaci se standardní indukční chemoterapií daunorubicinem a cytarabinem a konsolidační chemoterapií vysokodávkovým cytarabinem a u pacientů s kompletní odpovědí následně jako udržovací monoterapie dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací genu FLT3.

**RYDAPT®**  
midostaurin

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Rydapt® 25 mg měkké tablety

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

**Složení:** Léčivá látka: midostaurin 25 mg. **Indikace:** Přípravek Rydapt je indikován • v kombinaci se standardní indukční chemoterapií daunorubicinem a cytarabinem a konsolidační chemoterapií vysokodávkovým cytarabinem a u pacientů s kompletní odpovědí následně jako udržovací monoterapie dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací genu FLT3 (viz bod 4.2) • jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s agresivní systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s dalším hematologickým onemocněním (SM-AHN) nebo mastocytární leukémií (MCL). **Dávkování:** Před užíváním midostaurinu musí být u pacientů s AML potvrzena mutace FLT3 genu (interní tandemová duplikace [ITD] nebo mutace tyrosinkinázové domény [TKD]) pomocí validovaného testu. Přípravek Rydapt se užívá perorálně dvakrát denně s časovým odstupem přibližně 12 hodin. Tablety se užívají s jídlem. **AML:** Doporučená dávka přípravku Rydapt je 50 mg perorálně dvakrát denně. Přípravek Rydapt se užívá ve dnech 8-21 cyklu indukční a konsolidační chemoterapie a následně u pacientů s kompletní odpovědí každý den jako udržovací monoterapie do relapsu po dobu až 12 cyklů, přičemž 1 cyklus má 28 dní. U pacientů, kteří podstupují transplantaci krevetvorných kmenových buněk (SCT), má být léčba přípravkem Rydapt přerušena 48 hodin před přípravným režimem SCT. U pacientů starších 60 let má být přípravek Rydapt podáván pouze u těch, kteří jsou vhodní pro intenzivní indukční chemoterapii s odpovídajícím výkonostním statusem a bez významných komorbidit. Přípravek Rydapt se nedoporučuje u pacientů s akutní promyeloctární leukémií. **ASM, SM-AHN a MCL:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Rydapt je 100 mg perorálně dvakrát denně. Přípravek Rydapt není určen pro použití u pediatrických pacientů s AML v kombinaci s intenzivní chemoterapií zahrnující antracykliny, fludarabin a cytarabin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Souběžné podávání silných induktorů CYP3A4, např. rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, enzalutamid, fenytoin. **Zvláštní upozornění/opatření:** Při zahájení léčby by u pacientů měly být pravidelně sledovány počty leukocytů. U pacientů, kteří dostávají přípravek Rydapt jako monoterapii a v kombinaci s chemoterapií se mohla objevit neutropenie. U pacientů s nevysvětlitelnou závažnou formou neutropenie má být léčba přípravkem Rydapt přerušena, dokud ANC nedosáhne hodnoty  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Léčba přípravkem Rydapt má být přerušena u pacientů s recidivující nebo déle trvající závažnou neutropenií, u kterých je podezření, že tato porucha souvisí s užíváním přípravku Rydapt. Před zahájením léčby přípravkem Rydapt v monoterapii má být pod kontrolou jakákoliv aktivní forma závažné infekce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky infekce, včetně jakýchkoli infekcí spojených se zdravotní pomocí, a pokud je potvrzena diagnóza infekce, musí být okamžitě zahájena vhodná léčba, popřípadě je nutné ukončit léčbu přípravkem Rydapt. V klinických studiích byly zaznamenány srdeční dysfunkce jako je městnavá srdeční selhání (CHF) (zahrnující některá fatální) a přechodné snížení ejekční frakce levé komory (LVEF). Přípravek Rydapt má být u rizikových pacientů užíván s opatrností a pacient by měl být pečlivě sledován hodnocením LVEF, pokud je to klinicky indikováno (na počátku a dále během léčby). Opatrnost je nutná u pacientů s rizikem prodloužení QTc intervalu (např. kvůli souběžně podávaným léčivým přípravkům a/nebo poruchám elektrolytů). Při souběžném podávání přípravku Rydapt a přípravků, které mohou prodloužit QT interval, má být zvažováno monitorování QT intervalu pomocí EKG. U pacientů léčených přípravkem Rydapt v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií se objevily případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD) a pneumonitidy, které byly v některých případech fatální. Pacienti mají být sledováni s ohledem na plicní příznaky svědčící o ILD nebo pneumonitidě a léčba přípravkem Rydapt má být přerušena u pacientů, kteří trpí příznaky svědčící o onemocnění ILD nebo pneumonitidě  $\geq$  stupně 3 (podle NCI-CTCAE). Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod; ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost mít negativní těhotenský test provedený maximálně 7 dní před zahájením léčby přípravkem Rydapt a na nutnost používání účinné antikoncepce během léčby přípravkem Rydapt a ještě nejméně 4 měsíce po ukončení léčby. Ženy užívající hormonální antikoncepci mají současně používat i bariérovou metodu antikoncepce. Při posuzování podávání midostaurinu pacientům s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin nebo v konečném stádiu renálního onemocnění je nutná opatrnost a pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na toxicitu. Přípravek Rydapt obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát, který může vyvolat podráždění žaludku a průjem. Tento léčivý přípravek obsahuje 666 mg alkoholu v každé 200mg dávce, což odpovídá 16,9 ml piva nebo 7,0 ml vína. Alkohol může být škodlivý zejména u pacientů s problémy s alkoholem, epilepsií, jaterním onemocněním nebo u těhotných či kojících pacientek. **Interakce:** Opatrnost je vyžadována při souběžném předepisování midostaurinu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, jako jsou mimo jiné antivirotika (např. ketokonazol), určitá antivirotika (např. rifonavir), makrolidová antibiotika (např. klaritromycin) a nefazodon, protože mohou zvýšit plazmatické koncentrace midostaurinu, zvláště při zahájení/znovuzahájení léčby midostaurinem. Mají být zvaženy alternativní léčivé přípravky, které silně neinhibují aktivitu CYP3A4. V situacích, kdy neexistují dostatečné terapeutické alternativy, mají být pacienti pečlivě monitorováni pro případ toxicity spojené s midostaurinem. Souběžné užívání přípravku Rydapt spolu se silnými induktory CYP3A4 (například karbamazepin, rifampicin, enzalutamid, fenytoin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]) je kontraindikováno. **Těhotenství a kojení:** U těhotných žen může užívání midostaurinu poškodit plod. Podávání přípravku Rydapt se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy by měly být informovány o potenciálním riziku pro plod. Kojení by mělo být během léčby a nejméně po dobu 4 měsíců od poslední dávky přípravku Rydapt přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Rydapt má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravek Rydapt byly hlášeny závratě a točivé hlavy, tato skutečnost by se měla vzít v úvahu při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **AML. Velmi časté:** Infekce související se zdravotní pomocí, febrilní neutropenie, petchie, lymfopenie, hypersenzitivita, insomnie, bolest hlavy, hypotenze, epistaxe, bolest hrtnu, intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida, dyspnoe, nauzea, zvracení, stomatitida, bolest v nadbřišku, hemoroidy, exfoliativní dermatitida, hyperhydróza, bolest v zádech, artralgie, pyrexie, snížená hladina hemoglobinu, snížený ANG, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, hypokalemie, hyperglykemie, hypernatremie, prodloužený QT interval na EKG, prodloužený aktivovaný parciální tromplastinový čas. **Časté:** Infekce horních cest dýchacích, hyperurikémie, synkopa, tremor, oční edém, sinusová tachykardie, hypertenze, perikardiální výpotek, pleurální výpotek, nazofaryngitida, syndrom akutní respirační tísně, anorektální diskomfort, abdominální diskomfort, suchá kůže, keratitida, bolest kostí, bolest končetin, bolest šije, trombóza související s katetrem, hyperkalcemie, zvýšení tělesné hmotnosti. **ASM, SM-AHN a MCL. Velmi časté:** Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, závrat, dyspnoe, kašel, pleurální výpotek, epistaxe, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, periferní otok, únava, pyrexie, hyperglykemie (ne nalačno), snížený absolutní počet lymfocytů, snížený ANG, zvýšená hladina celkového bilirubinu, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina amylázy, prodloužený QT interval na EKG. **Časté:** Pneumonie, sepse, bronchitida, orální herpes, cystitida, sinusitida, erysipel, herpes zoster, febrilní neutropenie, hypersenzitivita, poruchy pozornosti, tremor, vertigo, hypotenze, hematoma, orofaryngeální bolest, intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida, dyspepsie, gastrointestinální krvácení, astenie, zimnice, edém, zvýšení tělesné hmotnosti, konuze, pády. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Balení obsahuje 112 (4 balení po 28) měkkých tabletek. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/17/1218/001-002. **Datum registrace:** 18.9.2017. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.8.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku byla stanovena.**

Reference: 1. SPC Rydapt, datum poslední revize 18.8.2021; 2. Stone R.M., et al.: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):454-464

zvu je nejen výběr vhodných léků, ale i management nových nežádoucích účinků. Další, neméně palčivou problematikou, je i chybějící úhrada u některých léků. Navzdory prvotním slibným výsledkům cílené terapie se zdá být nepravděpodobné, že zasažení jediné patologické

signální dráhy by mohlo vést k dlouhodobému vyléčení. Odhalení molekulárních mechanismů leukemogeneze a rezistence může přispět k lepšímu pochopení signálních drah a vývoji účinnější terapie. Další intenzivní výzkum a vývoj nových léků nadále probíhá, aplikace jejich výsledků do kli-

nické praxe je tak příslibem pro zlepšení prognózy a dlouhodobých léčebných výsledků AML.

*Práce byla podpořena grantem IGA\_LF\_2021\_001 a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).*

## LITERATURA

- Kouchkovsky ID, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016; 6(7): e441.
- Szotkowski T. Akutní myeloidní leukemie. In: Indrák K et al. Hematologie a transfuzní lékařství. Triton 2014: 260–265.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1136–1152.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4): 424–447.
- Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 487–494.
- Tawfik B, Pardee TS, Isom S et al. Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *J Geriatr Oncol* 2016; 7(1): 24–31.
- Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 126: 319–327.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010; 116: 354–365.
- Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58: 4173–4179.
- Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study. *Blood* 1996; 88(8): 2841–2851.
- Molica M, Breccia M, Foa R, Jabbour E, Kadia TM. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future. *Am J Hematol* 2019; 94(11): 1254–1265.
- Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL et al. The multi-kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), high-dose C consolidation (consol), and as maintenance (maint) therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients (pts) age 18–60 with FLT3 mutations (mut): An international prospective randomized (rand) P-controlled double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]). *Blood* 2015; 126: 6.
- SÚKL: Midostaurin–Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_cs.pdf) a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222463&tab=prices>
- Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109(6): 1114–1124.
- Heiblig M, Elhamri M, Tigaud I et al. Treatment with low-dose cytarabine in elderly patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia: A single institution experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8(1): e2016009.
- Fernandez HF, Sun Z, Yao X et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1249–1259.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3360–3368.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2059–2074.
- Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: A concise review. *J Clin Med* 2016; 5: 33.
- Campos L, Rouault JP, Sabido O et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood* 1993; 81(11): 3091–3096.
- Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016; 6(10): 1106–1117.
- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 617–629.
- Wei AH, Montesinos P, Ivanov V et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020; 135(24): 2137–2145.
- DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2018; 133(1): 7–17.
- Tiong IS, Savona M, Lee S et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 1277–1284.
- Chua CC, Roberts AW, Reynolds J et al. Chemotherapy and venetoclax in elderly acute myeloid leukemia trial (CAVEAT): a phase Ib dose-escalation study of venetoclax combined with modified intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 2020; 35: 3506–3517.
- Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood* 2012; 119(9): 2114–2121.
- Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G et al. Phase 2 results of APR-246 and azacitidine (AZA) in patients with TP53 mutant myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 676–676.
- Daver N, Wei AH, Pollyea DA, Fathi AT, Vyas P, DiNardo CD. New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: the next chapter. *Blood Cancer Journal* 2020; 10: 107.
- Chao MP, Takimoto CH, Feng DD et al. Therapeutic targeting of the macrophage immune checkpoint CD47 in myeloid malignancies. *Front Oncol* 2020; 9: 1380.
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30 % blasts. *Blood* 2015; 126(3): 291–299.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 562–569.
- Wei AH, Döhner H, Pocock Ch et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 2020; 383: 526–253.
- SÚKL: Venetoclax – Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_cs.pdf) a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0219166&tab=prices>
- SÚKL: Azacitidin–Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_cs.pdf) a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0500947&tab=prices>
- Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3244–3254.
- Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and post-consolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121(24): 4854–4860.
- Rowe JM, Löwenberg B. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: a remarkable saga about an active drug. *Blood* 2013; 121: 4838–4841.
- Castaing S, Pautas C, Terré Ch et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379(9825): 1508–1516.
- EMA: Mylotarg [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mylotarg-0>
- SÚKL: Mylotarg–Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_cs.pdf) a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222910&tab=prices>
- Gazdová J, Dvořáková D, Ježíšková I, Rážga F, Jurček T, Mayer J. Úloha FLT3 mutací v patogenezi akutní myeloidní leukemie. *Transfuzie Hematol. dnes* 2009; 4: 229–236.
- Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019; 381: 1728–1740.
- SÚKL: Xospata – Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_cs.pdf) a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238673&tab=prices>
- Sanz MA, Iacoboni G, Montesinos P, Venditti A. Emerging strategies for the treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2016; 95(10): 1583–1593.

# Léčba mnohočetného myelomu v roce 2021

**Jiří Minařík**

Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Léčba mnohočetného myelomu (MM) se v posledních letech vyvíjí značným tempem. Za hlavní milníky, které vedly k zásadnímu zlepšení prognózy, jsou považovány: posunutí léčby do časnější (bezpříznakové) fáze onemocnění, důraz na dosažení negativity minimální zbytkové choroby a též rozvoj nových léků s biologickým mechanismem účinku. Mezi nové třídy využívané v léčbě MM patří zejména inhibitory proteasomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), imunomodulační látky (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid) a monoklonální protilátky (daratumumab, elotuzumab, isatuximab).

Nově diagnostikovaní pacienti vhodní k intenzivní léčbě jsou indikováni k indukční immunochemoterapii následované vysokodávkovaným melfalanem s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk a dlouhodobou udržovací terapií lenalidomidem. Léčba doporučovaná pro netransplantabilní nemocné je rovněž dlouhodobá, doporučenými režimy jsou Dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednison), DRD (daratumumab, lenalidomid, dexametazon) a VRD (bortezomib, lenalidomid, dexametazon). Pro nemocné s relabujícím a refrakterním onemocněním jsou k dispozici nové léčebné kombinace, opírající se o algoritmy odvozené od předchozí léčby a refrakterity k podaným lékům. Mezi zásadní určující faktory patří zejména agresivita relapsu, předešlá léčba a její efekt a celkový stav pacienta. Nejlepší účinek mají v současnosti kombinované režimy s lenalidomidem. Při refrakteritě na lenalidomid či při léčbě vyšší linie je obecným pravidlem volba léku/lékové skupiny, která dosud nebyla v předešlých fázích použita. V pozdních multirefrakterních fázích onemocnění je prognóza nepříznivá a volba léčebného přístupu je výzvou. Velkou naději přináší vývoj nových léků a zejména imunoterapie.

**Klíčová slova:** mnohočetný myelom, léčba, nová diagnóza, relaps, biologická léčba, imunoterapie.

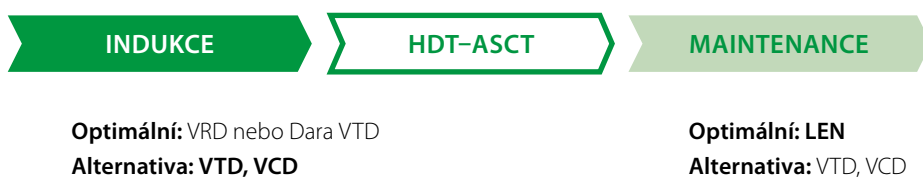
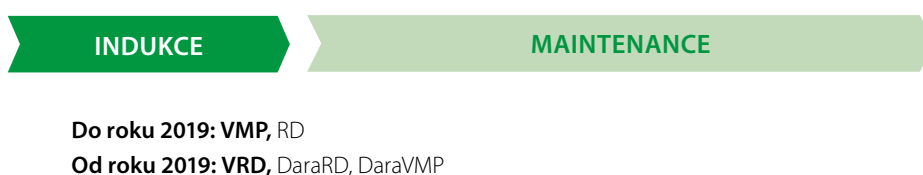
## Treatment of multiple myeloma in 2021

The treatment of multiple myeloma (MM) has evolved significantly in the recent years. The following are considered to be the major milestones which have led to a substantial improvement in prognosis: a shift of treatment to early (asymptomatic) disease stage, an emphasis on achieving negativity of minimal residual disease as well as the development of novel drugs with a biological mechanism of action. The novel drug classes used in the treatment of MM particularly include proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide), and monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab, isatuximab).

Newly diagnosed patients eligible for intensive treatment are indicated to receive induction immunochemotherapy followed by high-dose melphalan supported by autologous stem cell transplantation and long-term maintenance therapy with lenalidomide. The treatment recommended in non-transplantable patients is long-term as well; the regimens recommended are Dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone), DRD (daratumumab, lenalidomide, dexamethasone), and VRD (bortezomib, lenalidomide, dexamethasone). For patients with relapsed and refractory disease, novel treatment combinations are available, based on algorithms derived from the previous treatment and refractoriness to the drugs administered. The key determining factors particularly include relapse aggressiveness, previous treatment and its effect, and the patient's general condition. Combination regimens with lenalidomide currently have the best efficacy. In the case of refractoriness to lenalidomide or higher-line treatment, the general rule is the choice of a drug / drug group which has not been used in previous treatment phases.

In late, multirefractory disease stages, the prognosis is unfavourable and the choice of therapeutic approach is challenging. The development of novel drugs and, in particular, immunotherapy brings great promise.

**Key words:** multiple myeloma, treatment, new diagnosis, relapse, biological therapy, immunotherapy.

**Obr. 1.** Obecné schéma léčby nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu**Transplantabilní nemocní****Netransplantabilní nemocní**

VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon  
 DaraVTD – daratumumab, bortezomib, thalidomid, dexametazon  
 VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon  
 VCD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon  
 LEN – lenalidomid  
 Ixa – ixazomib  
 BTZ – bortezomib  
 VMP – bortezomib, melfalan, prednison  
 RD – lenalidomid, dexametazon  
 DaraRD – daratumumab, lenalidomid, dexametazon  
 DaraVMP – daratumumab, bortezomib, melfalan, prednison

Černě zvýrazněné kombinace jsou používány (mají úhradu) v době sepsání článku v podmínkách ČR.

**Úvod**

Léčba mnohočetného myelomu (MM) prodělala od počátku 21. století několik zásadních proměn. I nadále jsou vstupně nemocní rozlišováni na tzv. „transplantabilní“, tedy jedince schopné podstoupit vysokodávkovanou terapii s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (HDT-ASCT), a nemocné tzv. „netransplantabilní“, kteří z důvodu věku (obvykle > 70 let), přidružených onemocnění či celkového stavu nejsou vhodnými kandidáty intenzivní léčby.

Díky novým doporučením je k léčbě indikováno kromě aktivního onemocnění s příznaky orgánového postižení (CRAB – hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, kostní léze) také onemocnění v rizikové, ale dosud bezpříznakové fázi (které dosud bylo jen sledováno), na podkladě přítomnosti tzv. biomarkerů malignity, jež zahrnují infiltraci kostní dřevě  $\geq 60\%$  klonálních plazmocytů, poměr dominantního a nedominantního volného lehkého řetězce v séru  $\geq 100$  a také > 1 léze (nad 5 mm) při vyšetření magnetickou rezonancí (1). V současnosti též probíhají

klinické studie cílící na možnost léčby rizikového doutnajícího myelomu.

Značný posun v prognóze nemocných spočívá především v nových možnostech vstupní (indukční) terapie, zařazení léčby udržovací a též v širokém spektru nových působků, které lze použít v relapsu onemocnění. Konečně novým cílem již není dosažení jakékoli léčebné odezvy, ale pokud možno negativitu minimální zbytkové choroby (minimal residual disease, MRD) v co nejhlubší míře, tedy nepřítomnosti klonálních plazmocytů na úrovni citlivosti alespoň  $10^{-5}$  (2).

K léčbě mnohočetného myelomu můžeme v současnosti využít sedm různých tříd schválených léků: alkylační látky, kortikosteroidy, inhibitory proteasomu (PI), imunomodulační léky (IMiD), inhibitory histonové deacetylázy, monoklonální protilátky (MoAb) a selektivní inhibitory jaderného exportu (SINE) (Tab. 1). K těmto možnostem se ještě přidávají kombinované chemoterapeutické režimy, nové léky testované v klinických hodnoceních a velký rozvoj se očekává od tzv. imunoterapie, která i u multirefrakterních nemocných v pozdní fázi choroby dosahuje významného léčebného účinku.

**Transplantabilní nemocní**

Obecné schéma léčby transplantabilních pacientů s nově diagnostikovaným MM (obvykle do 70 let a bez limitujících komorbidit) je založeno na 3–6 cyklech indukční terapie, následné vysokodávkované léčbě a léčbě udržovací (Obr. 1). V rámci vstupního vyšetření jsou nemocní stratifikováni podle přítomnosti vysoce rizikových cytogenetických změn na jedince s vysokým rizikem a nemocné se standardním rizikem. Za vysoce rizikové cytogenetické změny jsou v současnosti považovány t(4; 14), t(14; 16), t(14; 20), del17p, gain 1q, mutace p53 (3).

**Indukce**

Indukční léčba spočívá na troj či čtyřkombinaci léků (4, 5). Základem je obvykle proteasomový inhibitor bortezomib spolu s kortikosteroidem dexametazonem s přidáním alespoň jednoho dalšího léku z jiné skupiny (6, 7).

Za optimální kombinace se v současnosti považují režimy VRD (bortezomib, lenalidomid, dexametazon), případně Dara-VTD (daratumumab, bortezomib, thalidomid a dexametazon). Alternativami jsou pak trojkombinace VTD (bortezomib, thalidomid a dexametazon), případně VCD (bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon). Z randomizovaných klinických studií je zřejmé, že režim VTD má vyšší léčebnou odezvu než režim VCD, a přidání monoklonální protilátky daratumumabu vede k dalšímu prodloužení doby bez progresu (progression free survival, PFS) (8, 9). Samotný režim VRD dosahuje vyšší léčebnou odezvu i PFS než kombinace VTD, tyto režimy však nebyly nikdy přímo srovnávány, pouze na podkladě retrospektivních analýz (10). V současnosti probíhají klinická hodnocení, která posuzují možný přínos dalších nových léků a kombinací v indukční terapii MM, jako velmi perspektivní se jeví např. režim Dara-VRD (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexametazon) (11).

**Vysokodávkovaná léčba a transplantace krvetvorných buněk**

Vlastní vysokodávkovaná léčba s následnou podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (HDT-ASCT) se od svého zavedení v 80. letech 20. století příliš nezměnila. Základem je podání vysoké dávky melfalanu (200 mg/m<sup>2</sup> – MEL200), který navozuje nejvyšší procento kompletních remisí (12). Přidání dal-

# PVd\* - účinný triplet pro léčbu relabujících pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli v první linii léčby léčením lenalidomidem<sup>1,2,3</sup>

## OPTIMISM

První studie provedená u pacientů 100% předléčených lenalidomidem, která zahrnovala i pacienty s pouze jednou předcházející linií léčby<sup>3</sup>

# 22,01

medián PFS u pacientů léčených PVd v prvním relapsu a předléčených lenalidomidem<sup>2</sup>



**Imnovid**  
(pomalidomide)

Prokázaná účinnost po Revlimidu<sup>2</sup>

# 17,84

medián PFS u pacientů léčených PVd v prvním relapsu, kteří byli refrakterní na lenalidomidem<sup>2</sup>

## IMiD® Foundation

<sup>1</sup> SPC přípravku Innovid. <sup>2</sup> Dimopoulos et al., Leukemia, Published online ahead of print, September 7, 2020, doi:10.1038/s41375-020-01021-3. <sup>3</sup> Dimopoulos M, et al. ASH 2018. Abstract no 3278. \*PVd = Pomalidomide, Velcade, dexametazon.

### 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 přípravku:** IMNOVID 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tobolka obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 mg pomalidomidu. **Indikace:** Innovid je v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid, tak i bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání\*:** V kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem: Doporučená počáteční dávka přípravku Innovid činí 4 mg perorálně jednou denně 1. až 14. den opakovaných 21denních cyklů. V kombinaci s dexamethasonem: Doporučená počáteční dávka přípravku Innovid je 4 mg jednou denně perorálně v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Dávkování je třeba udržovat a upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů. Při progresi onemocnění je nutné léčbu přerušit. **Zvláštní skupiny pacientů:** Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Innovid u dětí ve věku 0-17 let v indikaci mnohočetného myelomu. Úprava dávky pomalidomidu u starších pacientů není nutná. Nebyly provedeny žádné studie pomalidomidu u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater. Pacienti se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 45 ml/min) a pacienti s celkovým sérovým bilirubinem > 2,0 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti s poruchou funkce ledvin je nutné důkladně sledovat pro případ výskytu nežádoucích účinků. Poškození jater má mírný vliv na farmakokinetiku pomalidomidu. Úprava výchozí dávky pomalidomidu u pacientů s poškozením jater dle kritérií Child-Pugh není vyžadována. Pacienti s poruchou funkce jater je však nutné důkladně sledovat pro případ výskytu nežádoucích účinků a v případě potřeby dávkování pomalidomidu upravit nebo léčbu přerušit. **Kontraindikace:** Těhotenství. Ženy, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí. Pacienti muži, kteří nejsou schopni dodržovat požadovaná antikoncepční opatření. Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC. **Upozornění\*:** Jsou očekávány teratogenní účinky pomalidomidu. Všechny pacientky i pacienti musí splňovat podmínky Programu prevence početí (PPP), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena. Více informací viz bod 4.4 SPC. Vzácně byla pozorována reaktivace infekce virem hepatitidy B, včetně jaterního selhání. Proto by měl být každý pacient před zahájením léčby vyšetřen na přítomnost infekce virem hepatitidy B, a v případě anamnézy tohoto onemocnění pečlivě sledován ohledně výskytu příznaků onemocnění. Při používání pomalidomidu byly hlášeny případy angioedému a závažných kožních reakcí včetně SJS (Stevens-Johnsonův Syndrom), TEN (toxická epidermální nekrolýza) a DRESS (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky). Byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie, včetně fatálních. **Významné interakce:** Jestliže jsou s pomalidomidem souběžně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacín, enoxacin a fluvoxamin), je nutné snížit dávku pomalidomidu o 50 %. Účinky dexamethasonu na warfarin nejsou známy. Během léčby se doporučuje pečlivě sledovat hladinu warfarinu. **Hlavní nežádoucí účinky\*:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly anémie, neutropenie a trombocytopenie. Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie. Další hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly febrilní neutropenii, neutropenii, trombocytopenii a tromboembolické příhody. Byl hlášen výskyt sekundárních primárních malignit, jako např. nemelanomových nádorů kůže. Zejména u pacientů s vysokým rizikem byly pozorovány krvácivé komplikace. Srdeční poruchy byly hlášeny hlavně u pacientů s předějším srdečním onemocněním. Při léčbě Innovidem byla hlášena intersticiální plicní onemocnění a související nežádoucí účinky (např. pneumonie). **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EELG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/850/001-004. **Poslední revize textu:** 10/08/2021.

**Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC).** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčba pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem a v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jinak pouze na základě schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Podrobné informace jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (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, tel.: +420 221 016 111, [www.b-ms.cz](http://www.b-ms.cz).

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

Kontakty pro nahlášení závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou: [medinfo.czech@bms.com](mailto:medinfo.czech@bms.com)

**About Bristol-Myers Squibb:** Bristol-Myers Squibb is a global biopharmaceutical company whose mission is to discover, develop and deliver innovative medicines that help patients prevail over serious diseases. For more information about Bristol-Myers Squibb, visit us at [BMS.com](http://BMS.com) or follow us on LinkedIn, Twitter, YouTube, Facebook and Instagram. Celgene and Juno Therapeutics are wholly owned subsidiaries of Bristol-Myers Squibb Company. In certain countries outside the U.S., due to local laws, Celgene and Juno Therapeutics are referred to as, Celgene, a Bristol-Myers Squibb company and Juno Therapeutics, a Bristol-Myers Squibb company.

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4

Celgene | Bristol Myers Squibb Company

ších léků (např. busulfan, bortezomib) nevedlo k vyšší účinnosti, ale bylo na vrub vyšší toxicity (4, 13). Díky rozvoji intenzivní podpůrné léčby je HDT-ASCT rutinním postupem u MM s nízkou peritransplantační mortalitou (do 2 %), relativně krátkou dobou hospitalizace (na autorském pracovišti je medián hospitalizace 18 dnů), řada pracovišť provádí výkon i v ambulantním režimu (14–17).

## Konsolidace

Některé práce dokladují přínos konsolidační léčby po HDT-ASCT (18, 19). Obvykle byl použit stejný či modifikovaný režim jako v rámci indukce. Jako konsolidaci lze využít též druhou (tandemovou) autologní transplantaci. Nicméně konsolidační postupy byly obvykle využívány před érou udržovací terapie lenalidomidem a v současnosti je jejich přínos diskutován, stejně jako přínos alogenní transplantace (4, 20–22). Proto také není konsolidační terapie zavedenou rutinní součástí léčebného algoritmu (Obr. 1). Za vhodnou lze zvažovat konsolidační léčbu či tandemovou transplantaci u rizikových pacientů, případně u nemocných, kteří nedosáhli dostatečné léčebné odezvy po samotné HDT-ASCT (alespoň velmi dobré parciální remise, VGPR). Alogenní transplantace v současné době u MM doporučována není, případně je k individuálnímu zvážení u vysoce rizikového onemocnění u velmi mladých jedinců.

## Udržovací léčba

Na rozdíl od konsolidační léčby, která dosud nemá stálou pozici v algoritmu léčby MM, získala zásadní postavení léčba udržovací (maintenance). Byl dokladován přínos udržovací terapie le-

nalidomidem (LEN), který významně prodlužuje parametry přežití. V randomizovaných studiích i v rozsáhlé metaanalýze vedla LEN maintenance oproti placebo k více než zdvojnásobení mediánu PFS (52,8 vs. 23,5 měsíců) a zvyšovala též medián celkového přežití (OS) o 2,5 let (23–25). Diskutován je přínos LEN maintenance u jedinců s vysoce rizikovými cytogenetickými změnami (kde nebyl dokladován jednoznačný prospěch), za současných podmínek je ale léčba doporučována u všech nemocných bez ohledu na cytogenetické riziko. Alternativou u rizikových nemocných (doporučovanou zejména v USA) může být udržovací léčba ixazomibem, bortezomibem, případně kombinací lenalidomidu s některým ze zmíněných inhibitorů proteasomu. Bortezomib i ixazomib prokázaly v klinických studiích významný efekt proti placebo, nebyly však nikdy přímo srovnávány s lenalidomidem a též výsledky mPFS jsou ve zmíněných studiích u bortezomibu i ixazomibu nižší (34 a 26,5 měsíců), byť jde o odlišně definovanou kohortu nemocných (26, 27).

Otázkou zatím zůstává i délka udržovací léčby. V současnosti je indikována „do progresu“ onemocnění, řada autorů ale doporučuje ukončení léčby po 24, resp. 36 měsících, případně při dosažení a udržení negativy MRD. Důvodem je zčásti možná kumulace toxicit při dlouhodobém užívání léků a také nezanedbatelná ekonomická nákladnost léčby.

## Odlišnosti Evropa vs. USA

Výše zmíněný přístup k léčbě transplantabilních nemocných je z velké části společný jak v podmínkách EU, tak i USA, přesto mohou být některé fáze léčby odlišné. Evropská

doporučení se dominantně opírají o výsledky randomizovaných studií fáze III, v USA kromě lokoregionálních úprav často využívají pracoviště nové postupy, které prokázaly svou účinnost ve specifických situacích, dosud ale nemají oporu ve srovnávacích klinických hodnoceních. Jako příklad lze uvést dříve doporučované použití karfilzomibu na místo bortezomibu v indukční léčbě vysoce rizikových pacientů, obdobně je výše zmíněna udržovací léčba založená dominantně na PI. Ve větší míře jsou i v indukčních režimech využívány protilátky (daratumumab), případně polychemoterapeutické režimy, jako VTD-PACE (bortezomib, thalidomid, dexametazon, cis-platina, doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid) u nemocných s plazmocelulární leukémií či ultra-high-risk MM (5). U nemocných se standardním cytogenetickým rizikem je v algoritmu Mayo Clinic volba odsunutí HDT-ASCT do pozdějších fází choroby v případě dobré vstupní léčebné odezvy, na rozdíl od evropských doporučení, která jednoznačně preferují časné provedení transplantace (4, 5). Modifikovaný algoritmus léčby je zachycen na obrázku 2.

## Netransplantabilní nemocní

V posledních třech letech se léčba nově diagnostikovaných netransplantabilních nemocných s MM značně obměnila. Do roku 2019 byly zlatým standardem kombinace VMP (bortezomib, melfalan, prednison) či nověji RD (lenalidomid, dexametazon). Zatímco režim VMP se podával pouze po limitovaný počet cyklů, režim RD měl léčbu neukončenou, do progresu. Recentně však byly publikovány tři klinické studie, které prokázaly vyšší účinnost a prodloužení PFS u nových kombinovaných režimů. Jednalo

**Tab. 1.** Schválené léky v léčbě mnohočetného myelomu

Základní „biologické“ léky	Inhibitory proteasomu (PI)	bortezomib	carfilzomib	ixazomib
	Imunomodulační látky (IMiDs)	thalidomid	lenalidomid	pomalidomid
	Monoklonální protilátky (MoAb)	elotuzumab	daratumumab	isatuximab
Konvenční chemoterapie	Alkylační látky	melfalan	cyklofosfamid	bendamustin
	Kortikosteroidy	dexametazon	prednison	metylprednisolon
	Jiné*	antracykliny, vinca alkaloidy, platinové deriváty...		
Malé molekuly**	Inhibitory histonové deacetylázy (HDAC)	panobinostat		
	Inhibitory jaderného transportu (SINE)	selinexor		

\*méně často užívané, spíše v rámci specifických situací (antracyklinové režimy – u renální insuficience či extramedulární nemoci, polychemoterapeutické kombinace – agresivní onemocnění s periferní leukemizací apod.)

\*\*řada dalších molekul je ve vývoji či ve fázi před schválením indikace

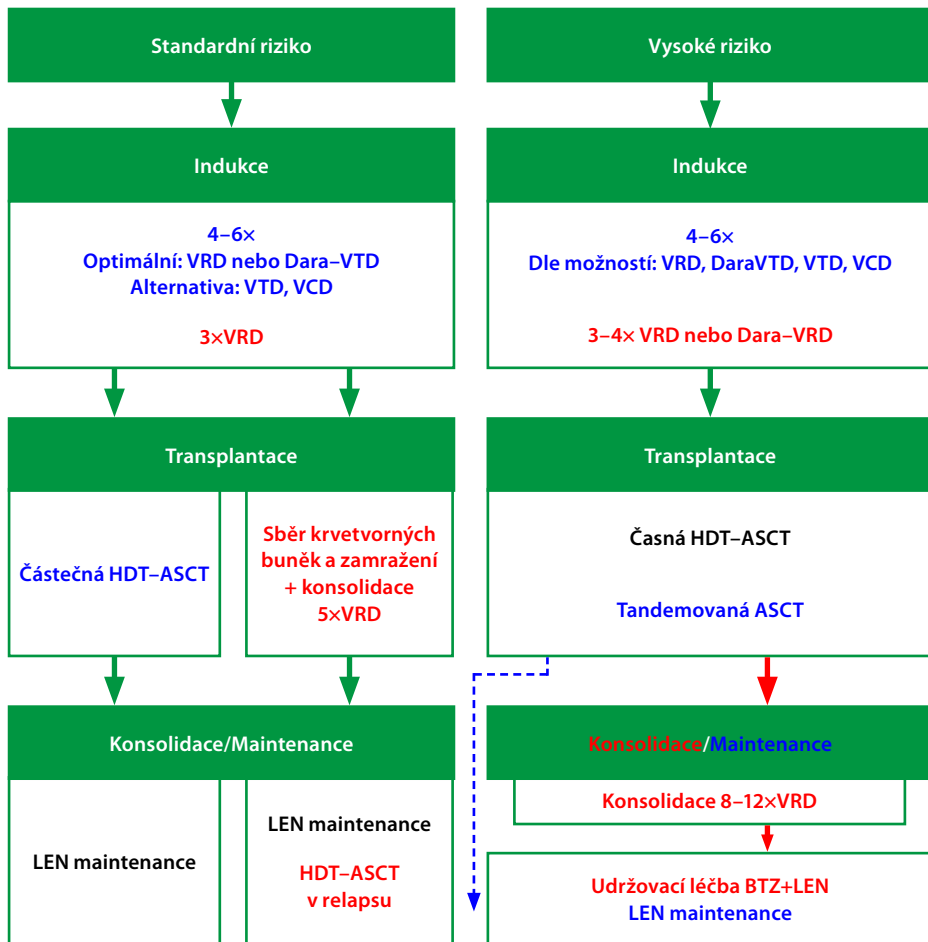
se o studii SWOG, která potvrdila lepší výsledky režimu VRD (bortezomib, lenalidomid, dexame-tazon) oproti dvojkombinaci RD – s mediánem PFS 41 vs. 29 měsíců (28). Podobných výsledků

dosáhla studie ALCYONE, která potvrdila pří-nos přidání daratumumabu ke kombinaci VMP. Režim Dara-VMP dosáhl významně lepšího me-diánu PFS–36,4 vs. 19,3 měsíců (29). Studie MAIA,

kteřá porovnává přidání daratumumabu ke kom-binaci RD, dosud probíhá, zatím bez dosažení mediánu PFS ve zkoumaném rameni DRD i po téměř 5 letech sledování, ale s výrazně lepším průběhem křivek přežití než v kontrolním rameni RD (30, 31). Lze očekávat, že se režim DRD stane novým zlatým standardem, obdobně jako se jím stal již u nemocných s relapsem mnohočetného myelomu (32).

Vstupní léčba se u všech nových kombinací obvykle podává kontinuálně, po několika cyk-lech (obvykle 6–12) dochází k redukcí, případně vypuštění některých léků z kombinace s ply-nulým navázáním léčby udržovací (obrázek 1). Obdobně jako u transplantabilních pacientů však zůstává nevyjasněna otázka délky léčby. Všechny tři doporučované režimy, VRD, DaraVMP i DRD, jsou indikovány „do progresu“, nicméně data z klinických hodnocení i z rutinní klinické praxe dokladují postupnou kumulaci toxicit. Proto je i u těchto režimů zvažováno ukončení léčby po limitovaném počtu cyklů, případně po dosažení a udržení MRD negativity.

**Obr. 2.** Algoritmus léčby u nově diagnostikovaného MM vhodného k transplantaci–Evropa vs. USA\*



Černě – společná doporučení; Červeně – doporučení Mayo Clinic; Modře – doporučení ESMO

**Základní rozdíly mezi doporučeními ESMO a dle Mayo clinic**

**Standardní riziko:**

**Evropská doporučení:** po indukci 4–6 cykly z vybraných léčebných možností následuje časná ASCT s následnou udržovací léčbou lenalidomidem

**Mayo Clinic doporučení:** po indukci 3 cykly VRD lze pokračovat časnou transplantací a udržovací léčbou lenalidomidem (stejně jako v evropských doporučeních), nebo lze u jedinců s nízkým rizikem provést sběr krvevorných buněk a podat konsolidaci 5 cykly VRD s následnou udržovací terapií lenalidomidem (bez provedení transplantace krvevorných buněk, ta je rezervována pro případný relaps).

**Vysoké riziko:**

**Evropská doporučení:** indukce i udržovací léčba je shodná jako u standardního rizika, navíc je doporučena tandemová ASCT.

**Mayo Clinic doporučení:** po indukci 3–4 cykly VRD nebo DaraVRD je doporučena časná transplantace s následnou konsolidací 8–12 cykly VRD a udržovací léčbou bortezomibem (či lépe v kombinaci s lenalidomidem).

VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon

Dara-VTD – daratumumab, bortezomib, thalidomid, dexametazon

VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon

VCD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon

Dara-VRD – daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexametazon

BTZ – bortezomib

LEN – lenalidomid

HDT-ASCT – vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace krvevorných buněk

\* Volně dle Rajkumar et al, 2021, Dimopoulos et al, 2021 (4, 5)

**Léčba relapsu mnohočetného myelomu**

Přestože jsou možnosti léčby relapsu poměrně široké, klíčovou molekulou pro relabovaný MM je v současné době lenalidomid (LEN). Pro nemocné, kteří nejsou LEN refrakterní, je ve většině případů indikována terapie lenalidomidem, dexametazon (Rd) spolu s třetím novým lékem. Řada klinických hodnocení fáze III prokázala účinnost kombinovaných režimů, například s daratumumabem (DRD), karfilzomibem (KRD), ixazomibem (IRD), elotuzumabem (EloRD) či bortezomibem (VRD) (32–35).

Zejména trojkombinace daratumumab, lenalidomid a dexametazon (DRD) zaznamenala mimořádný léčebný účinek s vysokým procentem kompletních remisí (CR–56,6 %) včetně negativy zbytkové choroby (MRD–30,4 %) s významným prodloužením mediánu PFS na 44,5 měsíců, proto je v současnosti upřednostňována u většiny relabujících pacientů (36).

U nemocných refrakterních či jinak nevhodných pro léčbu LEN je zatím volba terapeutického postupu výzvou, protože většina kombinací nedosahuje takové doby bez progresu, jako je tomu u režimů založených na LEN. Trojkombinace s lenalidomidem ve většině případů přesahují medián PFS 20 měsíců, bez

něj obvykle stěžejí dosahují 12 měsíců. Přesto se postupně rozšiřuje spektrum režimů založených na inhibitech proteasomu (bortezomib a karfilzomib), případně kombinace s dalším IMiDem, pomalidomidem. Zásadní posun v léčbě přinesly zejména monoklonální protilátky (daratumumab, isatuximab, elotuzumab), které lze účinně kombinovat s většinou používaných tříd, a u nejnovějších kombinací, jako je režim DKD (daratumumab, karfilzomib, dexametazon) či IsaKD (isatuximab, karfilzomib, dexametazon) lze předpokládat, že hranici mediánu PFS 20 měsíců pokoří (37, 38).

Výběr režimu závisí na řadě přidružených ukazatelů. Za nejdůležitější jsou považovány agresivita relapsu, přežila léčba a její efekt a celkový stav pacienta (5). Mezi další neměně důležité parametry patří cytogenetické riziko, forma aplikace léčby, komorbidita a preference

nemocného. Ve většině případů je ale volba zastíněna mimořádným účinkem režimu DRD, byť vzájemně byly jednotlivé režimy porovnávány jen nepřímo.

Díky posunu nových léků do první linie léčby je v současnosti poněkud složitější vyznat se ve volbě léčby relapsu. Odlišný algoritmus byl recentně publikován v evropských ESMO guidelines i v doporučeních mezinárodní myelomové pracovní skupiny (International Myeloma Working Group, IMWG) (Obr. 3, 4) (4, 39). Při podrobnějším náhledu je však zřejmé, že obě doporučení navrhuji shodné postupy, zásadní je předchozí LEN refrakterita a u ESMO guidelines též zohlednění předpokládané předchozí léčby.

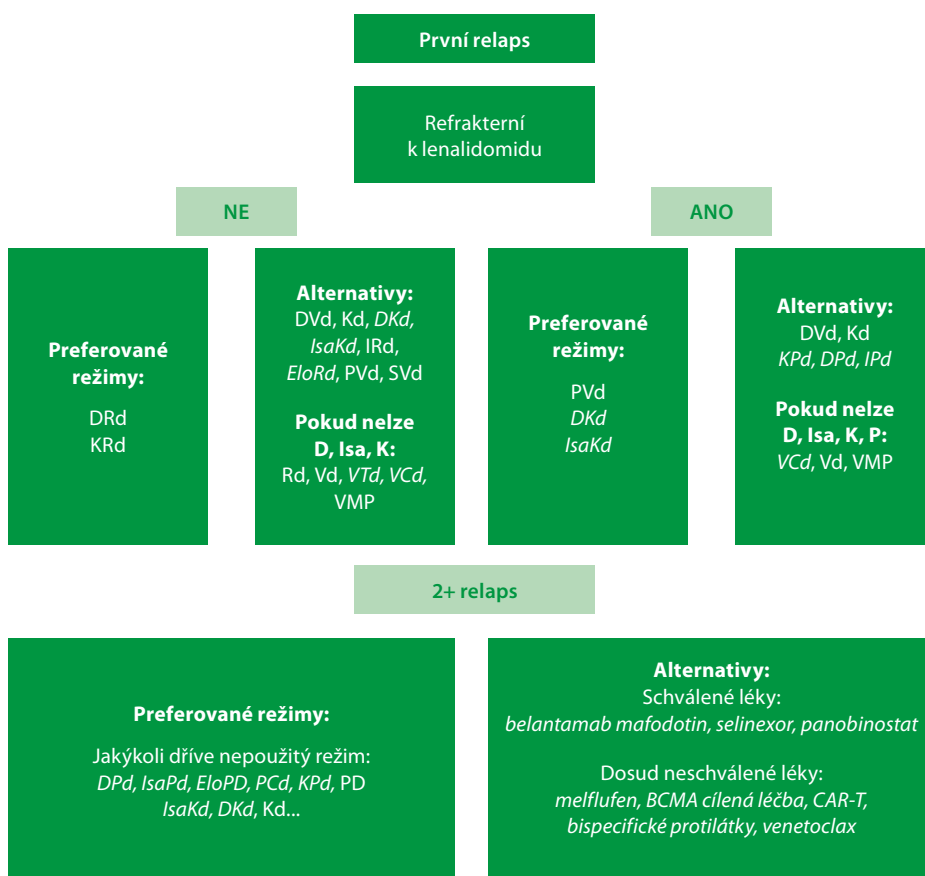
S posunem těch nejúčinnějších kombinací do předních linií se stává hlavní otázkou léčba třetí a vyšší linie, kdy lze předpokládat refrakteritu na tři hlavní třídy, tj. na minimálně jeden lék

ze skupiny PI, IMiDů i MoAb. Takoví nemocní jsou označováni jako tripple-refrakterní (případně multirefrakterní) a jejich prognóza obvykle nepřesahuje 6 měsíců (4). I pro tyto nemocné začíná narůstat spektrum léčebných možností, byť jejich účinky bývají v pozdních liniích limitované. V pozdních fázích MM lze použít např. tzv. „malé molekuly“, které zlepšují účinek dosavadních dvojkombinačních režimů. Mezi ně patří například inhibitor jaderného transportu selinexor, případně inhibitor bcl-2 signalizace venetoclax. Svůj účinek v pozdních fázích léčby prokázal též belantamab mafodotin, který je kombinací účinného cytostatického léku (auristatin F) a monoklonální protilátky, která umožňuje cílené uvolnění cytostatika v nádorové buňce.

Obecně jsou u všech nemocných doporučovány trojkombinace léků, které mají vyšší účinnost. Pro křehké seniory však často bývá léčba příliš toxická, proto může být dostatečný i dvojkombinační režim. Naopak pro vhodné kandidáty je možné využít další (druhé, třetí...) autologní transplantace krvetvorných buněk, zejména při dobrém a dlouhotrvajícím účinku první HDT-ASCT.

V pozdějších fázích léčby již obvykle není hlavním cílem dosažení MRD negativity, kompletní remise či lepší odezvy, ale udržení stability onemocnění a dobré kvality života. Obvykle je strategie založena na podání léků, které dosud nebyly v léčbě použity, případně v nových kombinačních režimech dle individuálního stavu a tolerance nemocného. Dle možností je vhodné využít nabídky klinických hodnocení, případně nově schvalovaných léků. Současný doporučený algoritmus pro léčbu relabovného MM je uveden na obrázku 3 a 4.

**Obr. 3.** Algoritmus léčby relapsu mnohočetného myelomu dle IMWG\*



#### Vysvětlivky:

D = daratumumab, Isa = isatuximab, Elo = elotuzumab, V = bortezomib, K = karfilzomib, I = ixazomib, T = thalidomid, R = lenalidomid, P = pomalidomid, S = selinexor, C = cyklofosfamid, M = melfalan, d = dexametazon (malé písmeno značí preferované podávání 1x týdně)

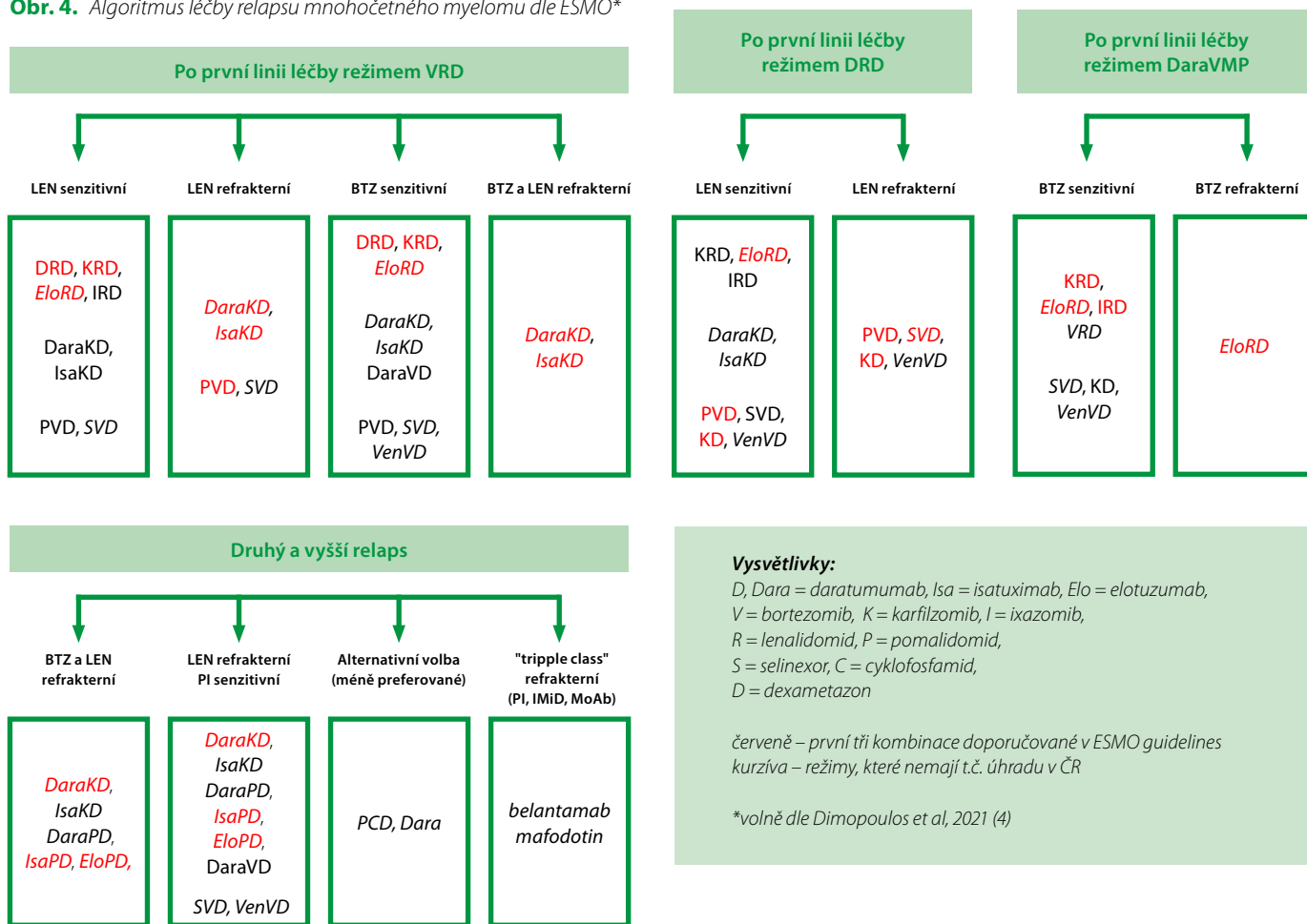
kurzíva – režimy, které nemají t.č. úhradu v ČR

\*volně dle Moreau P. et al, 2021 (38)

## Cílená léčba mnohočetného myelomu

U mnohočetného myelomu zatím neexistuje „cílená léčba“ v pravém slova smyslu. Přesto jsou v určitých případech preferovány konkrétní režimy, které mají vyšší účinnost, případně snižují negativní dopad známých prognostických ukazatelů. Pacienti s přítomností t(4;14) by měli být preferenčně léčeni PI, nemocní s t(11;14) či zvýšenou expresí bcl-2 zase obvykle dobře odpovídají na léčbu IMiDy či venetoclaxem (5). Např. kombinace inhibitoru bcl-2 venetoclaxu s bortezomibem a dexametazonem u nemocných s prokázanou t(11;14) či zvýšenou expresí

Obr. 4. Algoritmus léčby relapsu mnohočetného myelomu dle ESMO\*



bcl-2 je jedna z mála kombinací bez IMiDu, u níž medián PFS přesahuje 20 měsíců (40). V případě vysoce rizikového cytogenetického profilu – tedy přítomnosti alespoň jedné z uvedených aberací – t(4;14), t(14;16), del17p a amplifikace 1. chromozomu – jsou vhodné kombinované režimy PI a IMiDů (5). Otázkou cílené léčby MM na podkladě specifických genetických aberací se zabývá např. probíhající studie MyDRUG (Myeloma-Developing Regimens Using Genomics) (41).

**Imunoterapie**

S příchodem nových léčebných možností je neustále možné posouvat hranice a prodlužovat přežití i nemocných v pozdních fázích MM. Velký posun se očekává zejména od imunoterapie, která zatím není rutinním postupem, dosavadní výsledky klinických hodnocení jí ale předpovídají velmi nadějnou budoucnost. Častým cílem imunoterapie je molekula BCMA (B-cell maturation antigen), případně další povrchové molekuly vyskytující se na povrchu myelomových plazmocyťů. Dva hlavní principy imunoterapie u MM využívají buď tzv. bispe-

cifických protilátek (BiTE, bispecific T-cell engagers), které kromě navázání na nádorovou buňku svým druhým koncem přitahují a aktivují efektorové buňky (primárně T-lymfocyty, dále makrofágy, NK buňky či dendritické buňky) k účinné eliminaci myelomových plazmocyťů; nebo se jedná o tzv. CAR-T buňky (chimeric antigen receptor T), což jsou vlastně uměle geneticky modifikované T-lymfocyty (obvykle přímo od pacientů) tak, aby cíleně rozpoznávaly nádorové buňky a vedly k jejich eliminaci imunitními mechanismy.

Prvotní studie využívající imunoterapii dosahují i v pozdních fázích MM překvapivě vysokou léčebnou odezvu, nezdídku přesahující 80 % včetně vysokého procenta kompletních remisí (nad 30 %), zatím je ale hlavní otázkou dlouhodobý léčebný účinek, neboť u většiny publikovaných prací zatím medián PFS zřídka přesahuje 12 měsíců, jde však o značně předléčené a multirefrakterní sestavy nemocných (42–44). Přesto jde do budoucna o velmi perspektivní léčebný přístup a lze očekávat v případě potvrzení účinnosti jeho širší a zásadní využití zejména v časnějších fázích léčby.

**Shrnutí**

- Transplantabilní nemocní s nově diagnostikovaným MM (věk obvykle do 70 let, v dobrém klinickém stavu, bez limitujících komorbidit) jsou indikováni k indukční terapii s následnou HDT-ASCT a udržovací léčbou.
- Cílem léčby je dosažení a udržení negativy minimální reziduální nemoci (MRD-).
- V indukci je v současnosti zlatým standardem kombinace bortezomibu a dexametazonu s alespoň jedním dalším novým lékem.
- Udržovací léčba lenalidomidem významně prodlužuje PFS i OS.
- Nemocní nevhodní k autologní transplantaci jsou v současnosti indikováni k dlouhodobé léčbě. Mezi doporučované postupy patří režimy VRD, DaraRD či DaraVMP.
- Monoklonální protilátky významným způsobem zlepšují prognózu nemocných s MM a jsou indikovány pokud možno co nejdříve.

- Nemocní s relapsem MM by měli být léčeni s využitím jiných léků než v první linii, volba závisí především na agresivitě relapsu, předešlé léčbě a jejím efektu, a celkovém stavu pacienta.
- Klíčovou molekulou pro léčbu relabovného MM je v současnosti lenalidomid a jeho kombinované režimy, zejména DRD, KRd, IRd či EloRD.

- V případě refrakterity na lenalidomid či při léčbě vyšší linie je obecným pravidlem volba léku/lékové skupiny, která dosud nebyla použita. Cílem je podání pokud možno trojkombinace s alespoň dvěma novými léky.
- Specifické skupiny nemocných – křečcí pacienti, nemocní s rizikovou cytogenetikou, renálním selháním apod. by měli

být léčeni individuálně podle zvláštních pravidel.

- Velkou nadějí budoucí léčby je imunoterapie, spočívající v cílené aktivaci vlastního imunitního systému a jeho zacílení na nádorové buňky.

Za podpory NV18–03–00500, IGA-LF-2021-001.

## LITERATURA

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2014; 15: e538–e548.
- Kostopoulos IV, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M et al. *Front Oncol*, 2020; 10: 860.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*, 2020; 95: 548–567.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2021; 32: 309–322.
- Rajkumar SV. Sequencing of myeloma therapy: Finding the right path among many standards. *Haematol Oncol*, 2021; 39: 68–72.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28: iv52–iv61.
- Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stemcell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3279–3287.
- Moreau P, Hulin C, Macro M et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016; 127: 2569–2574.
- Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 394: 29–38.
- Rosinol L, Hebraud B, Oriol A et al. Integrated analysis of bortezomib/lenalidomide-dexamethasone vs bortezomib-thalidomide-dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(suppl): E1–E2.
- Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020; 136: 936–945.
- Blanes M, Lahuerta JJ, Gonzalez JD et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19: 69–74.
- Blanes M, Lorenzo JL, Ribas P et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019; 98: 2013–2015.
- Minarik J, Faber E, Raida L et al. 20 Years of Transplant Program in Multiple Myeloma – a Single Centre Experience. *Blood*, 2018; 132 (Suppl 1): 5749.
- Kodad SG, Sutherland H, Limvorapitak W et al. Outpatient Autologous Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma: Analysis of Safety and Outcomes in a Tertiary Care Center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019; 19: 784–790.
- Shah N, Cornelison AM, Saliba R et al. Inpatient vs outpatient autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 2017; 99: 532–535.
- Larsen K, Mohan M, Bailey C et al. Feasibility of Outpatient Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma and Risk Factors Predicting Hospital Admission. *Blood*, 2020; 136 (Suppl 1): 44.
- Cavo M, Gay F, Beksac M et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e456–e468.
- Cavo M, Gay F, Patriarca F et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017; 130 (suppl 1): 401.
- Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 589–597.
- Hari P, Pasquini M, Stadtmauer E et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020; 38(suppl 15): 8506.
- Giralt S, Costa LJ, Maloney D et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26: 798–804.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1782–1791.
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1770–1781.
- McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3279–3289.
- Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018; 32: 383–390.
- Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393: 253–264.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 519–527.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518–528.
- Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104–2115.
- Facon T, Kumar SK, Plesner T et al. Overall survival results with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: phase 3 MAIA study. Presented at: European Hematology Association Annual Meeting; June 9–17, 2021; Virtual. Abstract LB1901
- Dimopoulos MA, Oriol A, Hahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016; 375: 1319–1331.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2015; 372: 142–152.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016; 374: 1621–1634.
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D et al. ELOTUZUMAB, lenalidomide, and dexamethasone in RRRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*, 2020; 10: 91.
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*, 2020; 34: 1875–1884.
- Dimopoulos MA, Quach H, Mateos MV et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2020; 396: 186–197.
- Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2021; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
- Moreau P, Kumar SK, San Miguel J et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*, 2021; 22: e105–118.
- Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 1630–1642.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732703>
- Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer J*, 2021; 11: 84.
- Munshi NC, Anderson LD, Shah N et al. Idecabtagene Vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New Engl J Med*, 2021; 384: 705–716
- Madduri D, Usmani S, Jagannath S et al. Results from CARTITUDE-1: A Phase 1 b/2 study of JNJ-4528, a CAR-T cell therapy directed against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). *Blood*, 2019; 134 (Suppl 1): 577.

# Lékové interakce antiepileptik

## Část 3 – interakce s hormonální antikoncepcí

Blanka Kořístková<sup>1,2</sup>, Milan Grundmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Kromě rizika selhání antikoncepce, které hrozí u eslikarbazepinu, felbamátu, fenobarbitalu, fenytoinu, karbamazepinu, oxcarbazepinu, perampanelu, primidonu, rufinamidu a vyšších hladin topiramátu, má klinický význam rovněž vliv antikoncepce na hladinu lamotriginu a případně topiramátu. Estrogenní komponenta výrazně snižuje hladinu lamotriginu s nutností navýšit dávky. V týdnu bez antikoncepce pak stoupá riziko nežádoucích účinků spojených s vysokou hladinou lamotriginu. Podání čistě progesterinové antikoncepce při léčbě lamotriginem může způsobit selhání antikoncepce z důvodu mírného zvýšení clearance progesterinu.

Vliv na hormonální antikoncepci nemají klonazepam, etosuximid, gabapentin, kys. valproová, lacosamid, levetiracetam, pregabalín, retigabín, tiagabín, vigabatrin, zonisamid. Nebylo hodnoceno a nepředpokládá se u klobazamu. U stiripentolu a sulthiamu je předpokládán vzestup hladiny kontraceptiva a možná potřeba redukce dávky.

**Klíčová slova:** lékové interakce, antiepileptika, koncentrace, hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie.

### Drug interactions of antiepileptic drugs. Part 3: interaction with hormonal contraception

The metabolism of contraceptives is enhanced and thereby contraceptive failure might occur in combination with carbamazepine, eslicarbazepine, felbamate, phenobarbital, phenytoin, oxcarbazepine, perampanel, primidone, rufinamide or higher levels of topiramate. Estrogen component considerably declines lamotrigine level with the necessity to increase the dose. Lamotrigine concentrations consequently significantly increase during the hormonal contraceptive washout week and may be associated with intermittent lamotrigine-related toxicity. Lamotrigine produces a modest reduction in the progesterone level which might result in contraceptive failure in patients using the progesterone-only pill.

The metabolism of hormonal contraceptives is not affected with: clonazepam, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, levetiracetam, pregabalin, retigabine, tiagabine, vigabatrin, valproic acid, zonisamid. The effect has not been evaluated in clobazam. A pharmacokinetic interaction would not be anticipated. It is not known whether stiripentol or sulthiame affect hormonal contraception, but they can increase plasma level of hormonal contraceptives and thus necessitate lower doses to be prescribed.

**Key words:** drug-drug interactions, antiepileptics, concentration, hormonal contraception, hormone replacement therapy.

Poslední část naší série je věnována lékovým interakcím antiepileptik s hormonální antikoncepcí.

Kromě rizika selhání antikoncepce má klinický význam vliv antikoncepce na hladinu lamotriginu a případně topiramátu (1).

### Riziko selhání antikoncepce

Riziko selhání antikoncepce hrozí u eslikarbazepinu, felbamátu, fenobarbitalu, fenytoinu, karbamazepinu, oxcarbazepinu, perampanelu, primidonu, rufinamidu. Opatrnosti je třeba u vyšších dávek topiramátu (1).

### K interakci nedochází

Vliv na hormonální antikoncepci nemají klonazepam, etosuximid, gabapentin, kys. valproová, lacosamid, levetiracetam, pregabalín, retigabín, tiagabín, vigabatrin, zonisamid (1).

## Není známo

U klobazamu nebylo hodnoceno, ale interakce se nepředpokládá. U stiripentolu a sulthiamu vliv není znám, avšak je předpokládán spíše vzestup hladiny kontraceptiva a možná potřeba redukce dávky (1).

## Lékové interakce s hormonální antikoncepcí – přehled

### Eslikarbazepin

Vliv na clearance kontraceptiv se zdá být dávkově závislý – eslikarbazepin v dávce 800 mg zvýšil clearance estradiolu o 45 % a snížil AUC o 25 %. Clearance levonorgestrelu zvýšil o 21 %, AUC klesla o 11 %. Dávka eslikarbazepinu 1200 mg zvýšila clearance estradiolu o 70 %, AUC klesla o 32 %. Clearance levonorgestrelu byla zvýšena o 62 % a AUC snížena o 25 % (1).

### Felbamát

Snižuje AUC gestodenu o 42 % a AUC ethinylestradiolu o 13 %, pravděpodobně ovlivněním metabolismu na CYP3A4 (1, 2).

### Fenobarbital

AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu jsou nižší o 40 % vlivem indukce CYP3A4 (1).

### Fenytoin

Fenytoin snižuje hladinu perorálních kontraceptiv (3). Vlivem indukce CYP3A4 snižuje AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu o 50 % (1).

### Karbamazepin

Karbamazepin snižuje AUC ethinylestradiolu o 45 % a AUC levonorgestrelu o 44 % (1).

## LITERATURA

1. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)–Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 1045–1061.  
2. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical guide. 2nd ed. London, UK: Springer, 2013: 437.

**Tab. 1.** Vztah mezi dávkou topiramátu, hladinou ethinylestradiolu a clearance topiramátu

dávkování topiramátu	$c_{max}$ ethinylestradiolu	AUC ethinylestradiolu	clearance topiramátu
0–100 mg/den		↓ 0–12 %	
2 × 100 mg	↓ 15 %	↓ 18 %	↑ 15 %
2 × 200 mg	↓ 18 %	↓ 21 %	↑ 18 %
2 × 400 mg	↓ 25 %	↓ 30 %	↑ 33 %

## Lamotrigin

### Vliv lamotriginu na antikoncepci

Lamotrigin neovlivňuje estrogenní komponentu, způsobuje však mírný 12% pokles koncentrace progesteronu. V případě progestinové antikoncepce může dojít až k selhání terapie (1, 2).

### Vliv hormonální antikoncepce na hladinu lamotriginu

Antikoncepce snižuje hladinu lamotriginu o 40–65 % (1, 2). Pokles je způsoben estrogenní komponentou (4). Mechanismem je indukce UGT1A4 ethinylestradiolem, kterým se obě látky metabolizují. V porovnání s kontrolou byl průměrný C/D poměr lamotriginu v plazmě o 56 % vyšší, poměr N-2-glukuronid/lamotrigin v moči byl o 82 % vyšší. Při změně za placebo poměr N-2-glukuronidu k lamotriginu poklesl o 31 % (5). V průběhu týdne bez medikace naopak může dojít až k dvojnásobnému zvýšení hladiny lamotriginu, což může mít na následek rozvoj nežádoucích účinků. Výrobce proto doporučuje zvážit užívání antikoncepce jejíž režim nezahrnuje týden bez medikace, jako léčba první volby např. kontinuální hormonální antikoncepce, nebo nehormonální metody (6). Pokud je lamotrigin podáván v kombinaci s kys. valproovou, vliv hormonální antikoncepce na hladinu lamotriginu je eliminován (7).

Hladinu lamotriginu rovněž snižuje hormonální substituce v klimakteriu. Pokles hladin o 25–30 % byl popsán při léčbě přípravkem

Prempro®, který obsahuje 0,625 mg konjugovaného estrogenu a 2,5 mg medroxyprogesteronu (1).

### Oxkarbazepin

Oxkarbazepin snižuje AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu o 47 %. Pravděpodobným mechanismem účinku je ovlivnění UGT1A4 (1, 2).

### Perampanel

V dávce 12 mg/den snižuje  $c_{max}$  a AUC levonorgestrelu o 40 %,  $c_{max}$  ethinylestradiolu o 18 %. Dávky 4–8 mg/den byly bez efektu (1).

### Primidon

Snižuje AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu o 40 % (1).

### Rufinamid

Rufinamid v dávce 1,6 g podávané 1x denně snížil  $c_{max}$  ethinylestradiolu o 31 %, AUC o 22 %,  $c_{max}$  noretindronu o 18 % a AUC o 14 %. Mechanismem je zřejmě indukce CYP3A4 a/nebo UGT (1, 2). Podávaná dávka byla však nižší než běžně užívaná, význam v praxi může být proto větší (2).

### Topiramát

Vliv topiramátu na kinetiku ethinylestradiolu je dávkově závislý, viz tabulka 1. U vyšších dávek topiramátu je proto doporučeno použít antikoncepci s úvodní dávkou ethinylestradiolu vyšší než 35 µg. Ethinylestradiol v kombinaci s norethindronem zvyšuje clearance topiramátu (1, 2), viz tabulka.

3. Komárek V. Epileptické záchvaty a syndromy. Galén. Praha 1997.

4. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*. 2005; 46: 1414–1417.

5. Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through

analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure*. 2008; 17: 199–202.

6. SPC Lamictal. www.sukl.cz, datum poslední revize textu 26. 10. 2020.

7. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology*. 2006; 67: 1297–1299.

# Nintedanib v léčbě intersticiálního plicního onemocnění asociovaného se systémovou sklerodermií

**Martina Šterclová**

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Postižení plicního intersticia provází systémovou sklerodermii často – manifestuje se až u poloviny nemocných a zároveň je nejčastější příčinou úmrtí nemocných se systémovou sklerodermií. Progresivním fenotypem by podle literárních údajů mělo trpět 8 % nemocných s intersticiálním plicním postižením při systémové sklerodermii. Poslední roky přinesly výsledky klinických studií SENSICIS a INBUILD, které prokázaly efekt nintedanibu na zpomalení poklesu usilovné vitální kapacity po roce léčby u nemocných s intersticiálním plicním postižením na podkladě systémové sklerodermie a u nemocných s progredujícím fenotypem fibrotizujících intersticiálních plicních procesů včetně těch na podkladě systémové sklerodermie. I když vedlejší účinky léčby nintedanibem (průjem) jsou obvykle zvládnutelné režimovými opatřeními a loperamidem, jsou pro pacienty nepříjemné a u nemocných se systémovou sklerodermií se vyskytují častěji než u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou. Proto je na místě u každého pacienta individuálně posoudit potenciální benefit a rizika léčby a dle toho volit vhodný terapeutický postup.

**Klíčová slova:** intersticiální plicní postižení, systémová sklerodermie, plicní fibróza, nežádoucí účinky.

## Nintedanib in treating interstitial lung disease associated with systemic scleroderma

Interstitial lung disease often accompanies systemic scleroderma and manifests itself in up to half of patients. It is also the most common cause of death in patients with systemic scleroderma. According to the literature, 8 % of patients with interstitial lung involvement due to systemic scleroderma should suffer from a progressive phenotype. Recent years have yielded the results of SENSICIS and INBUILD clinical trials, which demonstrated the effect of nintedanib in slowing the decline in forced vital capacity after one year of treatment in patients with interstitial lung disease due to systemic sclerosis and in patients with a progressive phenotype of fibrotic interstitial lung diseases including those based on systemic sclerosis. Although the side effects of nintedanib treatment (diarrhea) are usually manageable with regimens and loperamide, they are uncomfortable for patients and are more common in patients with systemic sclerosis than in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Therefore, it is appropriate to individually assess the potential benefits and risks of treatment for each patient and to choose the appropriate therapeutic approach accordingly.

**Key words:** interstitial lung disease, systemic scleroderma, pulmonary fibrosis, side effects.

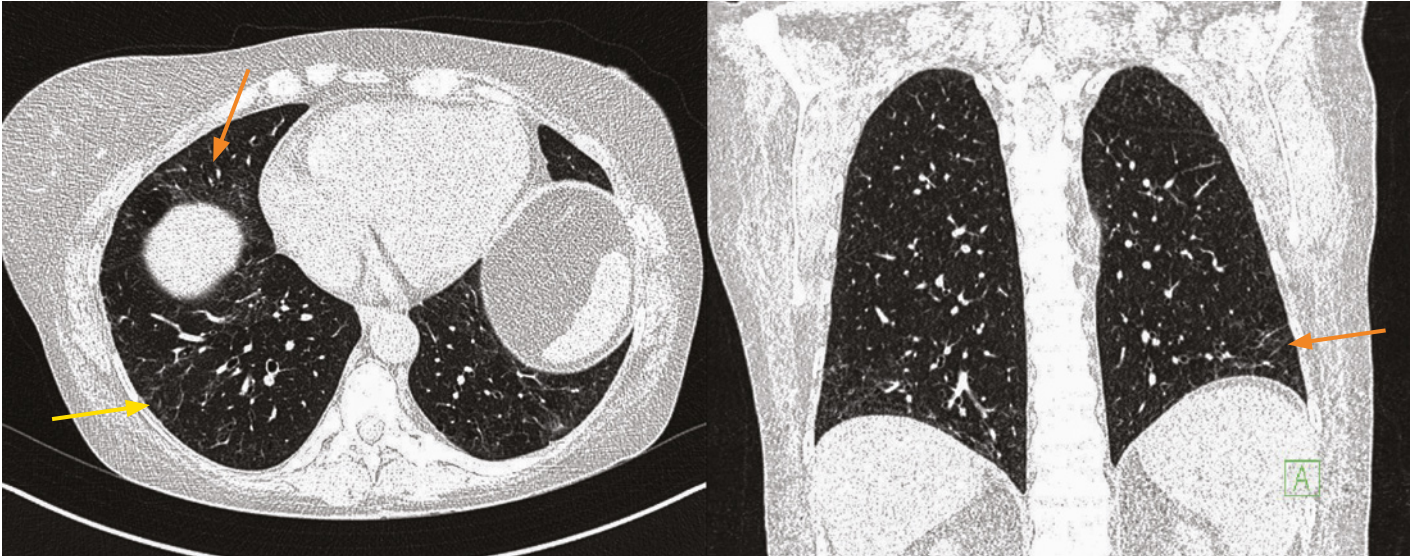
## Plicní postižení u nemocných se systémovou sklerodermií

Postižení plicního intersticia provází systémovou sklerodermii (SSc) často – manifestuje se až u poloviny nemocných se SSc a zároveň je nejčastější příčinou úmrtí nemocných se SSc

(je příčinou 17–35 % úmrtí způsobených SSc). Nejčastějším radiologickým fenotypem intersticiálního plicního postižení (IPP) u nemocných se SSc je obraz nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP) (obrázek 1, 2), následován obvyklou intersticiální pneumonií (UIP) (obrázek 3, 4), di-

fuzním alveolárním poškozením (obvykle na podkladě difuzní alveolární hemoragie při kapilaritidě), organizující se pneumonií nebo lymfocytární intersticiální pneumonií (1).

Proti svým idiopatickým protějškům (idiopatická NSIP a idiopatická plicní fibróza

**Obr. 1.** Fenotyp nespecifické intersticiální pneumonie u nemocné se systémovou sklerodermií

Oranžová šipka – zesílení interlobulárních sept. Žlutá šipka – mlhovité opacity.

Nemocná má anamnézu systémové sklerodermie 28 let, plicní postižení je známo celkem 20 let. Před 11 a 2 lety prodělala exacerbaci plicního postižení, s výborným efektem cyklofosfamidů podávaného pulzně. Aktuální usilovná vitální kapacita je 70 % predikovaných hodnot, transferfaktor 54 % predikovaných hodnot, bez plicní hypertenze.

**Obr. 2.** Fenotyp nespecifické intersticiální pneumonie u nemocné se systémovou sklerodermií

Nemocná se systémovou sklerodermií – limitovanou formou, s postižením jícnu a digitálními ulceracemi iniciálně. Diagnóza sklerodermie stanovena před 14 lety, plicní postižení známo 10 let. Plicní funkce po celou dobu stabilní, radiologický obraz posledních 8 let bez vývoje. Usilovná vitální kapacita 60 % predikovaných hodnot, transferfaktor 35 % predikovaných hodnot, středně těžká plicní hypertenze na léčbě sildenafilem a bosentanem.

(IPF), reprezentovaná právě radiologickým obrazem UIP) je chování intersticiálního plicního postižení (IPP) u SSc benignější. Je pravda, že dat o vývoji idiopatické NSIP příliš nemáme, protože tento fenotyp plicního postižení bývá spíše asociovan se systémovými chorobami pojiva, a pokud je u nemocného diagnostikována NSIP, měl by být bedlivě monitorován,

protože u velké části těchto nemocných v čase k manifestaci systémové choroby pojiva dojde. Průměrné přežívání nemocných s IPF, nejsou-li léčeni antifibrotickou léčbou, je 2–5 let. U nemocných se SSc a fenotypem plicního postižení UIP je pětileté přežití udáváno 82 %, pro fenotyp plicního postižení NSIP dokonce 90 % (2).

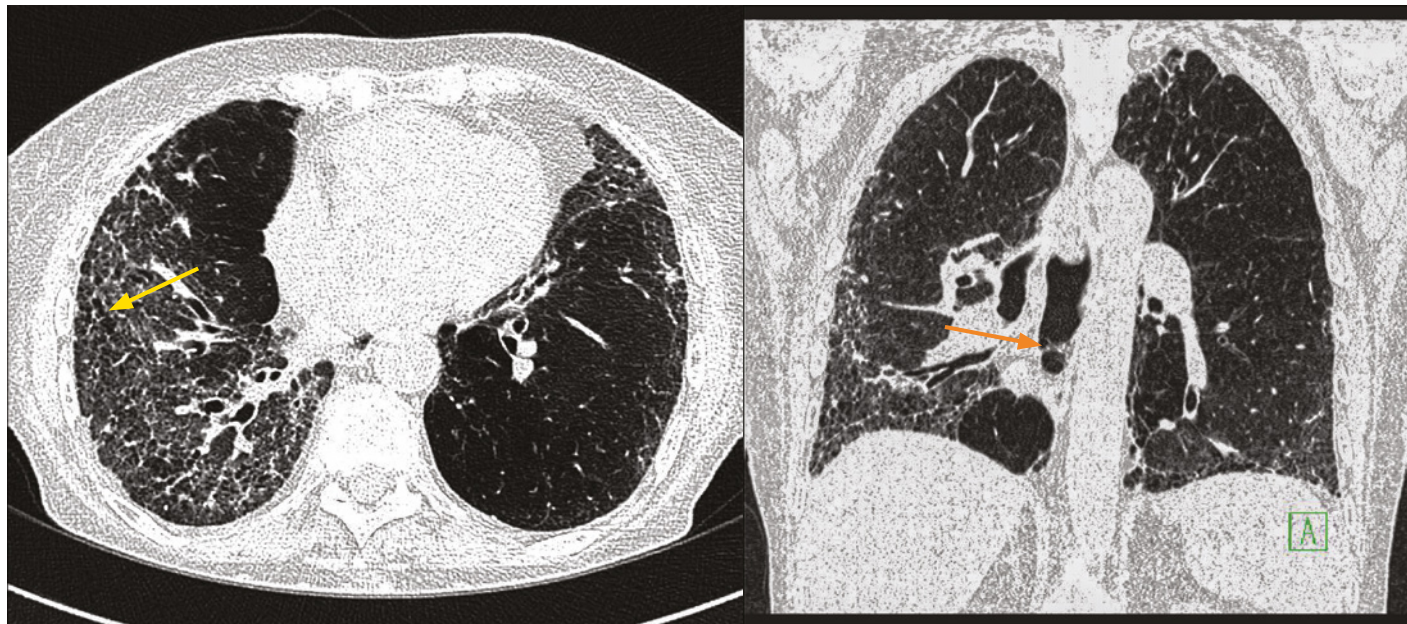
Přesto, že podle výše uvedeného by se průběh IPP u nemocných se SSc jevil spíše jako indolentní, jsou nemocní, u kterých IPP progreduje rychleji. Podle databáze EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research) dochází k progresi plicního postižení v průběhu 1 roku u 27 % nemocných se SSc, ve 12 % případů se jednalo o významnou progresi (3). Významná progresse pro potřeby uvedené studie zahrnovala buď pokles usilovné vitální kapacity (FVC) větší než 10 % (příklad: u pacienta je hodnota FVC 58 % predikovaných hodnot; progresse je definována jako pokles o 10 % této hodnoty) a/nebo pokles FVC o 5–10 % a zároveň pokles difuzní kapacity pro oxid uhelnatý (DLco) o více než 15 %.

Rychlý pokles plicních funkcí během 5 let znamenal v databázi EUSTAR 8 % nemocných s IPP při SSc. Rychlý pokles plicních funkcí byl definován pro potřeby studie jako opakované epizody poklesu FVC, bez jakéhokoliv zlepšení nebo stability nemoci ve sledovaném období.

## Mechanismus účinku nintedanibu

Nintedanib je derivát indolinonu, který byl původně navržen jako kompetitivní inhibitor adenosintrifosfátu (ATP). Molekula brání vazbě ATP v intracelulární části receptoru růstového faktoru pro fibroblasty 1 (FGFR-1) a receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor 2 (VEGFR-2). Inhibuje ještě další receptorovou tyrozin kinázu – receptor pro růstový faktor odvozený od destiček  $\alpha$ ,  $\beta$  (PDGFR- $\alpha$ ,  $\beta$ ). Nintedanib dále inhibuje

**Obr. 3.** Fenotyp obvyklé intersticiální pneumonie u nemocné se systémovou sklerodermií



Žlutá šipka – voština. Oranžová šipka – výrazná dilatace jícnu.

Diagnóza systémové sklerodermie známá 9 let, iniciálně difuzní forma se středně těžkou plicní hypertenzí, postižením jícnu a intersticiálním plicním postižením. Radiologický obraz v čase neměnný. Usilovná vitální kapacita 65 % predikovaných hodnot, transferfaktor 24 % predikovaných hodnot, pro plicní hypertenzi bosentan a sildenafil.

**Ob. 4.** Fenotyp obvyklé intersticiální pneumonie u nemocné se systémovou sklerodermií



Žlutá šipka – voština. Oranžová šipka – trakční bronchiectázie.

Diagnóza systémové sklerodermie známá 2 roky, iniciálně s intersticiálním plicním postižením, plicní hypertenzí se systémovými tlaky v plicnici a dilatovanou dysfunkční pravou komorou, Raynaudovým fenoménem. Rok dlouhodobá domácí oxygenoterapie. Usilovná vitální kapacita 64 % predikovaných hodnot, vyšetření transferfaktoru není nemocná schopna.

FMS – podobnou tyrosinkinázu-3 (Flt-3), která je exprimována na řadě hematopoetických buněk a hraje úlohu v hematopoezi, Src kinázu (podílí se na proliferaci, diferenciaci, motilitě a adhezi) a Lck kinázu (nezbytná pro aktivaci T-lymfocytů prostřednictvím T-lymfocytárního antigenního receptoru). Nintedanib dále ve studiích inhiboval transformaci primárních fibroblastů získaných od

nemocných s idiopatickou plicní fibrózou (IPF) v myofibroblasty, indukovanou transformujícím růstovým faktorem- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) a snižoval TGF- $\beta$  stimulovanou produkci kolageny fibroblasty (4).

Mechanismus účinku nintedanibu byl ověřován na kulturách primárních lidských fibroblastů získaných od zdravých osob a od nemocných s IPF a následně na zvířecích mo-

delech plicní fibrózy indukované podáním bleomycinu a oxidu křemičitého. Výsledky studií TOMORROW a INPULSIS-1 a INPULSIS-2 pak vedly k registraci nintedanibu pro léčbu IPF, protože prokázaly signifikantní zpomalení poklesu FVC u nemocných léčených po dobu 52 týdnů nintedanibem v dávce 2  $\times$  150 mg ve srovnání s placebem.

## POSTAVME SE

# ČELEM

k léčbě intersticiálních plicních procesů s progresivním fenotypem<sup>1</sup>

**OFEV® – první antifibrotická léčba s prokázanou účinností a bezpečností u širokého spektra chronických fibrotizujících IPP s progresivním fenotypem.<sup>1</sup>**

### IPF

**OFEV® (nintedanib) byl schválen pro léčbu pacientů s typickým chronickým fibrotizujícím onemocněním - IPF<sup>1</sup>**

Rok registrace: 2015

### SSc-ILD

**OFEV® (nintedanib) je první antifibrotickou léčbou pro pacienty se systémovou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)<sup>1</sup>**

Rok registrace: 2020

### PF-ILD

**OFEV® (nintedanib) je první antifibrotickou léčbou pro pacienty s jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními s progresivním fenotypem (PF-ILD)<sup>1</sup>**

Rok registrace: 2020

\* IPF: idiopatická plicní fibróza

SSc-ILD (systemic sclerosis-associated interstitial lung disease): systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním

PF-ILD (progressive fibrosing interstitial lung disease): chronické fibrotizující intersticiální plicní procesy s progresivním fenotypem

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku OFEV® – poslední revize textu 18. 8. 2021.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek OFEV® je v indikaci pro léčbu dospělých s IPF hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku, který je dostupný na adrese: [www.boehringer-ingenheim.cz](http://www.boehringer-ingenheim.cz), [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Léčivý přípravek OFEV® nemá stanovenou úhradu ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých se systémovou sklerodermií a přidruženým intersticiálním plicním onemocněním nebo pro léčbu dospělých s jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními (ILD) s progresivním fenotypem. O mimořádnou úhradu lze požádat na základě §16 zák. 48/1997.

Další informace na adrese: Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, tel. 234 655 111, [medinfo.cz@boehringer-ingenheim.com](mailto:medinfo.cz@boehringer-ingenheim.com).

©Boehringer Ingelheim International GmbH. Všechna práva vyhrazena.

**Zkrácená informace o léčivém přípravku OFEV®** - **Název:** Ofev® 100 mg měkké tobolky, Ofev® 150 mg měkké tobolky. **LÉČIVÁ LÁTKA:** Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100 mg nebo nintedanibum 150 mg (ve formě nintedanibi esilas). **LÉKOVÁ FORMA:** Měkká tobolka. **INDIKACE:** Ofev® je indikován k léčbě dospělých s idiopatickou plicní fibrózou (IPF). Ofev® je indikován k léčbě dospělých se systémoveou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD). Ofev® je také indikován k léčbě dospělých s jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními (ILD) s progresivním fenotypem\* **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčbu mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s diagnózou a léčbou onemocnění, k jejichž léčbě je přípravek Ofev schválen. Doporučená dávka je 150 mg nintedanibu 2x denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin. Dávku 100 mg dvakrát denně je doporučeno používat pouze u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg dvakrát denně. Pokud průjem, nauzea a/nebo zvracení přetrvávají navzdory náležité podpoře léčbě (včetně antiemetické léčby), může být nezbytné snížení dávky nebo přerušeni léčby. Léčbu je možné znovu zahájit sníženou dávkou (100 mg dvakrát denně) nebo plnou dávkou (150 mg dvakrát denně). V případě těžkého průjmu, nauzey a/nebo zvracení přetrvávajícího navzdory symptomatické léčbě má být léčba přípravkem Ofev ukončena. Přípravek Ofev je určen k perorálnímu podání. Tobolky je třeba užívat s jídlem, spolknout celé s vodou a nežvýkat. Tobolka se nemá otevírat ani drtit.\* **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** U starších pacientů nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) je doporučená dávka přípravku Ofev 100 mg dvakrát denně v rozmezí přibližně 12 hodin. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) je třeba zvážit přerušeni nebo ukončení léčby jako nástroj ke zvládnutí nežádoucích účinků. Léčba pacientů se středně těžkou (Child Pugh B) nebo těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater přípravkem Ofev se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Ofev® u dětí ve věku 0-18 let nebyla dosud stanovena. **KONTRAINDIKACE:** Těhotenství.\* Hypersenzitivita na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku léčivého přípravku Ofev®. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Průjem byl v klinických hodnoceních nejčastějším GIT nežádoucím účinkem. U většiny pacientů se jednalo o nežádoucí účinek mírné a střední intenzity a objevoval se během prvních 3 měsíců léčby. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné případy průjmu vedoucí k dehydrataci a poruchám rovnováhy elektrolytů. Pacienty je třeba při prvních příznacích léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, např. loperamidem, přičemž může být nutné snížit dávku nebo přerušit léčbu. V léčbě přípravkem Ofev lze pokračovat podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) nebo plné dávky (150 mg dvakrát denně). Pokud těžký průjem přetrvává navzdory symptomatické léčbě, je třeba léčbu přípravkem Ofev ukončit. Nauzea a zvracení byly často hlášenými GIT nežádoucími účinky. U většiny pacientů se jednalo o nežádoucí účinek mírné a střední intenzity. U většiny pacientů byly nauzea a zvracení mírné až střední intenzity. V klinických hodnoceních vedla nauzea k ukončení podávání přípravku Ofev až u 2,1 % pacientů, zvracení vedlo k ukončení podávání přípravku Ofev až u 1,4 % pacientů. Bezpečnost a účinnost přípravku Ofev nebyla studována u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B a C). Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s Child Pugh A může zvýšit riziko nežádoucích účinků. U pacientů s Child Pugh A se doporučuje léčba sníženou dávkou přípravku Ofev. Při léčbě nintedanibem byly pozorovány případy lékem indukovaného poškození jater včetně závažného poškození jater s fatálními následky. K většině případů došlo během prvních tří měsíců léčby. Hladiny jaterních transamináz a bilirubinu je třeba vyšetřit před zahájením léčby a během prvního měsíce léčby. Pacienti mají pak být monitorováni v pravidelných intervalech během následujících dvou měsíců léčby a pravidelně poté (např. při každé kontrole) nebo dle klinické indikace. Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, ALP, GGT) a bilirubinu bylo ve většině případů po snížení dávky nebo přerušeni podávání přípravku reverzibilní. Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (< 65 kg), asijská populace a ženy jsou vystaveny vyššímu riziku zvýšení hladin jaterních enzymů. Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem pacientů, což může také vést ke zvýšenému riziku rozvoje vyšších hladin jaterních enzymů. Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty s těmito rizikovými faktory. Po podání nintedanibu byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin/renálního selhání, v některých případech s fatálními následky. Během léčby nintedanibem je potřeba pacienty sledovat a zvláštní pozornost přitom věnovat pacientům vykazujícím rizikové faktory poruchy ledvin/renálního selhání. Pokud dojde k poruše funkce ledvin/renálního selhání, je potřeba zvážit úpravu léčby. Inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. Pacienti se známým rizikem krvácení, včetně pacientů s dědičnou predispozicí ke krvácení nebo pacientů, kterým byly podávány plné dávky antikoagulační léčby, nebyli do klinických hodnocení zařazeni. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nežádoucí a závažné případy krvácení, z nichž některé byly fatální (bez ohledu na to, zda pacienti užívali nebo neužívali antikoagulantia nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení). Tyto pacienty lze proto přípravkem Ofev® léčit pouze tehdy, jestliže předpokládaný přínos převažuje nad možným rizikem. Pacienti s nedávnou anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody byli z klinického hodnocení vyřazeni. V klinických hodnoceních byly arteriální tromboembolické příhody hlášeny s nízkou četností (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 2,5 % u přípravku Ofev versus 0,7 % u placeba,

v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u přípravku Ofev versus 0,9 % u placeba, v klinickém hodnocení SENCIS o 0,7 % u přípravku Ofev versus 0,7 % u placeba). V klinických hodnoceních INPULSIS došlo ve skupině s přípravkem Ofev k infarktu myokardu u vyššího procenta pacientů (1,6 %) v porovnání se skupinou s placebem (0,5 %), zatímco nežádoucí příhody odrážející ischemickou chorobu srdeční byly mezi skupinami s přípravkem Ofev a placebem vyrovnané. V klinickém hodnocení INBUILD byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí: 0,9 % u přípravku Ofev versus 0,9 % u placeba. V klinickém hodnocení SENCIS byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí ve skupině s placebem (0,7 %), nebyl ale pozorován ve skupině s přípravkem Ofev. Opatnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji příznaků akutní ischemie myokardu, je třeba zvážit přerušeni léčby. V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů s perforací v obou léčebných skupinách až 0,3 %. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu mohou mít pacienti zvýšené riziko gastrointestinálních perforací. Případy gastrointestinálních perforací a ischemické kolitidy, z nichž některé byly fatální, byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.\* Obzvláštní péče je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha, s předchozí anamnézou peptických vředů, divertikulárního onemocnění nebo souběžného podávání kortikosteroidů či nesteroidních antiflogistik (NSAID). Léčbu přípravkem Ofev® je možné zahájit nejdříve 4 týdny po operaci břicha. U pacientů, u kterých dojde ke gastrointestinální perforaci nebo ischemické kolitidě, je třeba léčbu přípravkem Ofev® trvale ukončit. Výjimečně lze přípravek Ofev znovu nasadit po úplném odeznění ischemické kolitidy a pečlivém zhodnocení stavu pacienta a jiných rizikových faktorů. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů nefrotické proteinurie, a to s poruchou funkce ledvin či bez ní. Histologické nálezy v jednotlivých případech odpovídaly glomerulární mikroangiopatii s renálními tromby nebo bez nich. Po vysazení přípravku Ofev bylo pozorováno vymizení příznaků, v některých případech s reziduální proteinurií. U pacientů, u kterých se vyvinou známky a příznaky nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušeni léčby. Inhibitory dráhy VEGF jsou spojovány s trombotickou mikroangiopatií (TMA), což se týká i velmi malého počtu případů hlášených u nintedanibu. Pokud by byly u pacienta léčeného nintedanibem zjištěny laboratorní nebo klinické nálezy poukazující na TMA, má být léčba nintedanibem ukončena a provedeno důkladné vyšetření přítomnosti TMA.\* Podávání přípravku Ofev® může zvýšit krevní tlak. Údaje o použití přípravku Ofev u pacientů s plicní hypertenzí jsou omezené. Pacienti s významnou plicní hypertenzí (srdeční index  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup> nebo parenterální epoprostenol/treprostinil nebo významné pravostranné srdeční selhání) byli z klinické studie u SSc-ILD vyřazeni. Přípravek Ofev nemají užívat pacienti s těžkou plicní hypertenzí. U pacientů s lehkou až středně těžkou plicní hypertenzí se doporučuje pečlivé sledování.\* **LÉKOVÉ INTERAKCE:** Silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol, erythromycin nebo cyklosporin) mohou zvýšit expozici nintedanibu. Potentní induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Společné podávání s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky nezměnilo ve významné míře farmakokinetiku perorálně podávaných antikoncepčních přípravků.\* **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku je třeba poučít, aby se v době, kdy jsou léčeny přípravkem Ofev®, vyhnuly otěhotnění a aby používaly vysoce účinné metody antikoncepce při zahájení léčby, během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Ofev®. Nintedanib nemá významný vliv na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu. Účinnost perorálně podávaných antikoncepčních přípravků může být snížena zvracením a/nebo průjmem či jinými stavy, které ovlivňují absorpci. Ženy, které užívají perorálně podávané antikoncepční přípravky a u nichž se zmíněné stavy objevily, je třeba poučít, aby používaly alternativní vysoce účinné antikoncepční přípravky.\* Před zahájením léčby přípravkem Ofev a v jejím průběhu je nutné podle potřeby provádět těhotenské testy. Jestliže pacientka v průběhu léčby otěhotní, léčba přípravkem Ofev se musí přerušit a pacientka musí být informována o potenciálním nebezpečí pro plod. Kojení má být během léčby přípravkem Ofev® přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s použitím nintedanibu byly průjem, nauzea a zvracení, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti a zvýšené hladiny jaterních enzymů. Mezi méně časté trombocytopenie, dehydratace, infarkt myokardu, hypertenze, pankreatitida, kolitida, lékem indukované poranění jater a hyperbilirubinemie, pruritus, alopecie a proteinurie.\* **VELIKOST BALENÍ NA TRHU:** 60x 1 měkká tobolka. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216, Ingelheim am Rhein, Německo. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/14/979/002, EU/1/14/979/004. **POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 18. 8. 2021. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek Ofev® je v indikaci pro léčbu dospělých s IPF hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Další informace na adrese: Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, tel. 234 655 111, [www.boehringer-ingelheim.cz](http://www.boehringer-ingelheim.cz); [medinfo.cz@boehringer-ingelheim.com](mailto:medinfo.cz@boehringer-ingelheim.com).

\*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

## Nintedanib v léčbě systémové sklerodermie

Studie SENSIS, na jejímž základě byl nintedanib registrován pro léčbu IPP při SSC, použila jako zařazovací kritérium více než 10 % postižení plicního intersticia dle počítačové tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), FVC větší než 40 % predikovaných hodnot a DLco 30–89 % predikovaných hodnot (5). Charakter IPP na HRCT hrudníku nebyl protokolem specifikován, zařazení mohli být nemocní s jakýmkoliv typem IPP. Progrese IPP v čase, jakkoliv definovaná, nebyla inkluzním kritériem této studie. Studie prokázala signifikantní zpomalení poklesu FVC u nemocných užívajících nintedanib po dobu 52 týdnů, je třeba ale poznamenat, že roční pokles % predikovaných hodnot FVC v placebové větvi studie nepřesahoval v průměru 2,6 %.

Nemocní s IPP při SSC byli mimo studie SENSIS zařazení i do studie INBUILD, která prokázala signifikantní efekt na zpomalení poklesu plicních funkcí u nemocných s progresivním fenotypem intersticiálního plicního postižení (6). Design studie byl v tomto případě odlišný – pro zařazení nebylo postačující naplnit kritéria pro IPP (včetně více než 10 % rozsahu postižení dle HRCT hrudníku), bylo nutné naplnit i kritéria progrese. IPP musel být navíc prokazatelně fibrotizující. Nemocní se SSC tvořili 6,9 % studijní populace užívající nintedanib a 4,8 % populace v placebové větvi. Definice progrese využitá v této studii se hodně podobá definici progrese sloužící k analýze databáze EUSTAR, parametr poklesu DLco je ale nahrazen radiologickou progresí na HRCT hrudníku a/nebo subjektivně vnímaným zhoršením tolerance fyzické zátěže. Nemocní s významnou plicní hypertenzí do studie INBUILD zařazování nebyli.

Je důležité si uvědomit, že studie zahrnovaly fenotypově odlišné skupiny nemocných s IPP při SSC a do studie INBUILD, která obsahovala nemocné s prognosticky nepříznivými IPP fenotypy, bylo zařazeno příliš málo pacientů s touto diagnózou. Data týkající se pacientů s progresivním fenotypem IPP při SSC máme od 23 osob z větve s nintedanibem a 16 osob z placebové větve (celková populace pacientů ve větvi s nintedanibem 332, ve větvi s placeboem 331) a analyzovat tuto skupinu zvláště by velmi pravděpodobně přineslo nevalná data.

## Vedlejší účinky a bezpečnost nintedanibu u nemocných se SSC

Populace nemocných s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi včetně IPF se od nemocných s IPP při SSC významně liší, a to nejen charakteristikami obou skupin nemocných (IPF typicky u mužů, bývalých kuřáků, kolem 70 let věku, SSC typicky u žen mezi 45–64 lety věku), ale i léčebným přístupem (7). Předchozí studie prokázaly, že imunosupresní léčba zahrnující systémové kortikosteroidy a azathioprin zhoršuje prognózu nemocných s IPF a negativně ovlivňuje jejich morbiditu i mortalitu (8). U pacientů se systémovou sklerodermií je situace odlišná a předchozí studie naopak prokázaly benefit některých imunosupresiv na průběh plicního postižení, byť se ve všech případech jedná o podání off-label, tedy mimo schválenou indikaci.

Ve studii INBUILD nebyla povolena imunosupresní léčba a systémová kortikoterapie v dávce > 20 mg/den 4 týdny před randomizací, ale v průběhu studie mohla být zahájena, pokud to stav pacienta vyžadoval. Ve studii SENSIS naopak mohl pacient v době zařazení i v průběhu studie užívat mykofenolát mofetil nebo metotrexát a systémovou kortikoterapii v dávce <10 mg/den.

Analýza studie SENSIS ukazuje, že kombinace nintedanibu a mykofenolátu u nemocných se systémovou sklerodermií je bezpečná a nemocní užívající tuto kombinaci léčiv neměli v rámci studie menší benefit z uvedené terapie proti nemocným, kteří byli léčeni pouze nintedanibem (9). Nejčastějšími vedlejšími účinky nintedanibu jsou jednoznačně průjem a nauzea. Průjem byl hlášen u 62,4 % nemocných zařazených do studií INPULSIS 1 a 2 a k ukončení účasti ve studii vedl v 4,5 % případů (10). U nemocných se SSC byly vedlejší účinky vycházející z postižení trávicího traktu častější – průjem hlásili investigátoři u 75,7 % nemocných. Nauzea byla reportována u čtvrtiny nemocných užívajících nintedanib ve studiích INPULSIS a u třetiny nemocných užívajících nintedanib ve studii SENSIS.

Zajímavé je v tomto ohledu ale i srovnání vedlejších účinků v placebové větvi, cca 18 % nemocných s IPF neléčených nintedanibem též udávalo průjem, u pacientů se SSC to bylo nepřekvapivě více – 31,6 %. Trávicí trakt má v určité míře postiženo 90 % pacientů se SSC, i když o klinicky významnou formu se jedná

u 8 % nemocných (11). Střevní dysmikrobie, která není u nemocných se SSC vzácná, může vedlejšími účinkům nintedanibu na trávicí trakt nahrávat (12).

## Postavení nintedanibu v doporučeních

Poslední mezinárodní doporučený postup týkající se léčby systémové sklerodermie, vydaný EULAR (European League Against Rheumatism), pochází z roku 2016 a nemůže tedy vyjádření ohledně postavení nintedanibu v léčbě IPP při SSC obsahovat (13). Stejně tak Britská společnost pro revmatologii (BSR) a Britští odborníci v revmatologii (BHRP) revidovali naposledy své doporučené postupy týkající se managementu pacientů se SSC naposledy v roce 2016 (14). Doporučený postup České revmatologické společnosti se datuje do roku 2017 (15). Poměrně recentně ale byla publikována nová francouzská doporučení týkající se jak managementu SSC obecně, tak léčby SSC. Dokument je definován jako Národní protokol pro diagnostiku a péči. Jako jednu z léčebných možností (a prakticky jediný lék registrovaný pro léčbu IPP při SSC) zmiňuje nintedanib, jeho postavení vůči ostatním chorobu modifikujícím lékům (DMARD) ale nespécifikuje (16). Kromě této novinky dokument obsahuje ještě jedno doporučení týkající se screeningu plicního postižení u nemocných se systémovou sklerodermií – u všech nemocných se SSC je jako iniciační vyšetření k vyloučení plicního postižení doporučeno provést HRCT hrudníku. S ohledem na vysokou prevalenci a závažnost plicního postižení při SSC se toto doporučení jeví jako velmi praktické a společně se vstupním vyšetřením plicních funkcí by se mělo stát standardem péče o nemocné se SSC.

Racionálním se zdá být postup doporučený kolektivem Khanna D. et al – autoři navrhují zvážení léčby nintedanibem (ale třeba i cyklofosfamidem nebo mykofenolátem mofetilu) u nemocných s klinicky významným IPP nebo s progredujícím IPP, a to především tam, kde chybí zásadnější mimoplicní postižení.

U nemocných s mimoplicním postižením navrhuje použití nintedanibu zejména v těch případech, kdy dochází v čase k progresi IPP navzdory zavedené léčbě (17).

Ve světle dat studie INBUILD je na místě skutečně zvážit indikaci zejména u nemocných s progresivním fibrotizujícím fenotypem IPP při

SSc, i když na druhé straně konkrétně těchto nemocných bylo do studie zařazeno velmi málo. I když je nintedanib registrován pro léčbu jakéhokoliv IPP při SSc, je léčba zatížena rizikem vedlejších účinků a lék navíc v žádném ze studií neprokázal zlepšení kvality života pacientů. Možnost jeho použití v terapii progresivní inter-

sticiální plicní fibrózy na podkladě SSc zmiňuje i Poziční dokument Sekce pro intersticiální plicní procesy a doporučený postup Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva – doporučení diagnostiky a léčby (18, 19).

Aktuálně (26. 9. 2021) není v ČR nintedanib hrazen ani pro léčbu IPP při SSc, ani pro léčbu

progredujících fibrotizujících IPP. U obou skupin nemocných je třeba zvážit podání žádosti o úhradu v souladu s paragrafem 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Žádost je smysluplná a odůvodnitelná zejména u nemocných, kteří splňují vstupní kritéria registračních studií SENSISCIS a INBUILD (Tab. 1).

Tab. 1. Základní porovnání studií INBUILD a SENSISCIS

	INBUILD	SENSISCIS
<b>Počet zařazených pacientů celkem</b>	683	576
<b>Δ FVC (52 týdnů) ninte/placebo</b>	-80,8 ml / -187,8 ml	-52,4 ml / -93,3 ml
<b>AE průměr (% pacientů) ninte/placebo</b>	66,9 % / 23,9 %	75,7 % / 31,6 %
<b>Vstupní kritéria</b>	Fibrotizující IPP > 10 % objemu na HRCT FVC > 45 % p. h. DLco 30–80 % p. h. Naplnění kritéria progresu v uplynulých 24 měsících: ■ ↓ FVC o 10 % p. h. ■ ↓ FVC o 5–10 % p. h. + zhoršení symptomů/↑ rozsahu fibrózy na HRCT ■ ↑ symptomů + progresu fibrózy	Fibrotizující IPP > 10 % objemu na HRCT FVC > 40 % p. h. DLco 30–89 % p. h.
<b>Konkomitanti léčba</b>	Nepovolená medikace: azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetilu, takrolimus, rituximab, cyklofosfamid a SKS > 20 mg/den Mykofenolát mofetil baseline 0 %	Povolená medikace: mykofenolát mofetil, metotrexát, SKS < 10 mg/den Mykofenolát mofetil baseline 48,4 %

FVC – usilovná vitální kapacita, AE – nežádoucí událost, IPP – intersticiální plicní proces, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, FVC – usilovná vitální kapacita, DLco – difuzní kapacita pro oxid uhelnatý, p. h. – predikované hodnoty, SKS – systémové kortikosteroidy

## LITERATURA

- Bernstein EJ, Huggins JT, Hummers LK, Owens GM. Systemic sclerosis with associated interstitial lung disease: management considerations and future directions. *Am J Manag Care* 2021; 27(7 Suppl): S138–S146.
- Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(12): 1581–1586.
- Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, Czirják L, Guiducci S, Hachulla E, Li M, Mihai C, Riemekasten G, Sfikakis PP, Kowal-Bielecka O, Riccardi A, Distler O. EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(2): 219–227.
- Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1434–1445.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM. SENSISCIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(26): 2518–2528.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herzeg R, Brown KK. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381(18): 1718–1727.
- Vonk MC, Walker UA, Volkmann ER, Kreuter M, Johnson SR, Allanore Y. Natural variability in the disease course of SSc-ILD:

- implications for treatment. *Eur Respir Rev* 2021; 30(159): 200340.
- McGrath EE, Millar AB. Hot off the breath: triple therapy for idiopathic pulmonary fibrosis—hear the PANTHER roar. *Thorax* 2012; 67(2): 97–98.
- Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, Bourdin A, Denton CP, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Khanna D, Mayes MD, Raghu G, Vonk MC, Gahlemann M, Clerisme-Beaty E, Girard M, Stowasser S, Zoz D, Maher TM. SENSISCIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSISCIS trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(1): 96–106.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herzeg R, Disse B, Collard HR. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071–2082.
- Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(9): 1441–1454.
- Volkmann ER, Hoffmann-Vold AM. Gastrointestinal tract microbiota modifications in systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol* 2020; 7(Suppl 3): S228–S236.
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirják L, Damjanov N, Del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Figelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Hunzelmann N, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Herrick AL, van den Hoogen F, van Laar JM, Riemekasten G, Silver R, Smith V, Sulli A, Turner I, Tyndall A, Welling J, Wigley F, Valentini G, Walker UA, Zulian F, Müller-

- Ladner U. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1327–1339.
- Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, Fligelstone K, Gompels LL, Griffiths B, Herrick AL, Pang J, Parker L, Redmond A, van Laar J, Warburton L, Ong VH. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(10): 1906–1910.
- Bečvář R, Soukup T, Tomčík M, Jansa P. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu systémové sklerodermie. DP\_sklerodermie\_2017.pdf (revmatologicka-spolecnost.cz) navštíveno 21. 8. 2021.
- Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, Berezne A, Bouthors AS, Condetto-Wojtasik G, Constans J, De Groote P, Diot E, Dumas F, Jegou P, Joly F, Launay D, Le Guern V, Le Quintec JS, Lescaille G, Meune C, Moulin B, Nguyen C, Omeish N, Pene F, Richard MA, Rochefort J, Roren A, Sitbon O, Sobanski V, Truchetet ME, Mouthon L. Collaborators. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(Suppl 2): 322.
- Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, Martinez F, Flaherty KR, Denton CP. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: How to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol* 2021 Jul 27. doi: 10.1002/art.41933.
- Šterclová M. Definice progredujících fibrotizujících intersticiálních plicních procesů a přístup k nemocnému. *Guidelines | Pneumologie navštíveno 20. 8. 2021.*
- Doubková M. Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva – doporučení diagnostiky a léčby. *Guidelines | Pneumologie navštíveno 20. 8. 2021.*

# 9. ČESKO-SLOVENSKÁ KONFERENCIA KLINICKEJ FARMAKOLÓGIE

## ABSTRAKTA

30. JUBILEJNÁ KONFERENCIA SSKF SLS

22. ČESKÁ KONFERENCE KLINICKE FARMAKOLOGIE

24. ČESKÁ KONFERENCE DURG

26. ČESKÁ KONFERENCE TDM

KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA 2021: VÝZVY A PERSPEKTÍVY

2.–3. září 2021

### KARDIOVASKULÁRNÍ SYMPOZIUM OTTY MAYERA

Novinky ve farmakoterapii fibrilace síní

**Martin Kolek**

Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita  
a Kardiologické centrum, Fakultní nemocnice Ostrava,  
Česká republika

**Úvod:** Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalá srdeční arytmie u dospělých. Její přítomnost je asociována s významně zvýšenou morbiditou a mortalitou a sníženou kvalitou života nemocných. V rámci tohoto sdělení jsou prezentovány aktuální možnosti farmakoterapie FS.

**Text:** Optimální vstupní management pacientů s FS zahrnuje posouzení rizika cévní mozkové příhody (CMP), závažnosti symptomů, arytmiické zátěže a substrátové závažnosti (komorbidity, kardiovaskulární rizikové faktory a rozsah síňové kardiomyopatie). Cílem vlastní terapie jsou: prevence tromboembolických příhod, kontrola symptomů s využitím strategie kontroly frekvence nebo rytmu a kardiovaskulární a komorbiditní optimalizace.

V rámci antikoagulační léčby jsou preferována NOACs (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) před antagonisty vitamínu K. NOACs v porovnání s warfarinem signifikantně snižují riziko CMP/systémové embolizace (dáno především redukcí hemoragických CMP), při podobné redukcí rizika ischemické CMP, signifikantně snižují celkovou mortalitu.

Klinicky úspěšná dlouhodobá antiarytmická terapie spíše významně redukuje než eliminuje recidivy FS. Mezi možné mechanismy účinku nově vyvíjených antiarytmik patří selektivní působení na K<sup>+</sup> iontové kanály v síních, zásah do dynamiky intracelulárního kalcia nebo ovlivnění elektrické a strukturální remodelace síní.

**Závěr:** Značné úsilí je věnováno výzkumu a hledání účinných způsobů léčby, které by zlepšily klinické výsledky a kvalitu života pacientů s FS.

Existují preference jednotlivých přímých perorálních antikoagulancií při terapii fibrilace síní?

**Karel Urbánek**

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého  
a Fakultní nemocnice Olomouc, Česká republika

Přímá perorální antikoagulancia (DOAC – Direct Oral AntiCoagulants) je společné označení pro dvě farmakologické skupiny látek, které jsou používány ve shodných indikacích. Největší z nich z hlediska počtu léčených pacientů představuje prevence tromboembolických komplikací fibrilace síní. První skupinou jsou přímé inhibitory trombinu, které po selhání prototypové látky (ximelegatranu) reprezentuje pouze dabigatran. Novější přímé inhibitory faktoru Xa tvoří několik látek, z nichž nejpoužívanější jsou rivaroxaban, apixaban a edoxaban.

V doporučených postupech nejsou mezi jednotlivými skupinami či látkami stanoveny preference, neboť v klinických studiích mezi nimi nebyly zjištěny významné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti. Rozdíly mezi látkami spočívají především v jejich farmakologických vlastnostech, zejména farmakokinetice a v dávkovacích režimech. Velmi překvapivé je, že teoreticky jednoznačně výhodnější farmakodynamika inhibitorů faktoru Xa nevede ve studiích k významně lepším klinickým výsledkům léčby. Ve farmakokinetice se jeví jako výhoda především existence více eliminačních cest, která vede k menšímu riziku kumulace při poškození jedné z nich (především renální). Z hlediska pacientovy adherence k léčbě jsou jednoznačně výhodnější látky s jednodávkovým denním režimem. Z tohoto pohledu se jako výhodnější jeví inhibitory faktoru Xa. Jejich nevýhodou je prozatím nemožnost specifické antagonizace jejich účinku.

## TDM amiodaronu po ablační terapii fibrilace síní

Erika Hrudíková<sup>1, 2</sup>, Milan Grundmann<sup>1, 2</sup>, Martin Kolek<sup>3, 4</sup>,  
Romana Uřinová<sup>1, 2</sup>, Ivana Kaciřová<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Česká republika

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

<sup>3</sup>Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Česká republika

<sup>4</sup>Kardiologické centrum, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

**Úvod:** Terapeutické monitorování amiodaronu (AMI) a jeho aktivního metabolitu desethylamiodaronu (DEA) může přispět k určení optimální sérové koncentrace u pacientů s fibrilací síní. Souvislost mezi klinickým účinkem a sérovou koncentrací AMI, resp. DEA u pacientů, kteří podstoupili chirurgickou ablací fibrilace síní (tzv. MAZE), však dosud nebyla sledována.

**Cíl práce:** Cílem bylo objasnit, zda existuje korelace mezi sérovou koncentrací AMI, resp. DEA a udržením sinusového rytmu (SR) u pacientů po chirurgické ablací fibrilace síní.

**Metoda:** Jednalo se o prospektivní, observační, monocentrickou studii zahrnující 68 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou ablací fibrilace síní v období let 2014 až 2017. Udržení SR bylo hodnoceno standardním 12svodovým EKG a 24hodinovým Holterovým EKG monitoringem provedeným v 1., 3., 6. a 12. měsíci po zákroku. Léčba byla optimalizována za pomoci terapeutického monitorování sérových koncentrací AMI, resp. DEA. Dalším sledovaným parametrem byly nežádoucí účinky související s podáváním AMI.

**Výsledky:** Medián sérových koncentrací AMI dosahoval 0,81 mg/l (rozmezí 0,16–2,35 mg/l) a DEA 0,70 mg/l (rozmezí 0,19–2,63 mg/l). Zaznamenali jsme vysokou úspěšnost udržení SR, a to celkově u 83 % pacientů. Co se týká jednotlivých ambulantních kontrol, SR byl detekován při 1. kontrole u 83 % pacientů, při 2. kontrole u 87 % pacientů, při 3. kontrole u 77 % pacientů a při 4. kontrole u 82 % pacientů užívajících AMI. Mezi pacienty se SR a pacienty s perzistující supraventrikulární tachyarytmií však nebyl nalezen signifikantní rozdíl v dávkách AMI, koncentracích AMI a DEA, součtu koncentrací AMI + DEA ani v poměru koncentrací DEA/AMI s výjimkou 2. ambulantní kontroly. V době této kontroly (3 měsíce po chirurgické ablací) byly koncentrace AMI, DEA a součet koncentrací AMI + DEA signifikantně vyšší u pacientů bez SR, poměr koncentrací DEA/AMI byl naopak signifikantně nižší. Významná korelace byla nalezena mezi sérovou koncentrací DEA a tyreotropního hormonu ( $p = 0,0092$ ; korelační koeficient = 0,6464).

**Závěr:** Potvrdili jsme vysokou terapeutickou účinnost AMI a jeho aktivního metabolitu DEA v rámci měřených sérových koncentrací. Samotná analýza těchto koncentrací však nemůže zcela nahradit zhodnocení klinické odpovědi na léčbu. Jako výhodné se zdá být stanovení tzv. individuální sérové koncentrace AMI a DEA, při které je dosaženo optimální terapeutické odpovědi u daného pacienta. Z toho důvodu může být terapeutické monitorování AMI a DEA užitečné v rámci personalizované farmakoterapie v kardiologii.

## EACPT MEETS CLINICAL PHARMACOLOGY(ISTS) IN THE SLOVAK REPUBLIC AND IN THE CZECH REPUBLIC

### Clinical Pharmacology in the Czech Republic in 2021

Karel Urbánek

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Czech Republic

Clinical Pharmacology (CP) in a narrower sense integrates experimental pharmacology with clinical and laboratory disciplines in order to study and evaluate the effect of drugs in both healthy people and patients using objective methods. It combines three basic areas of activity: clinical activity, teaching and research.

In the Czech Republic, CP research gives decent results commensurate with the size of the country and the level of medicine as a scientific discipline. Czech Society of Clinical Pharmacology organizes national, or bi-national, conference every year and also many international conferences. There is also the national Journal of Clinical Pharmacology and Pharmacy, dealing with this topic.

Teaching CP is well established discipline in medical faculties throughout Czechia as a part of the medical student curriculum. It is established also in non-medical healthcare professional curricula. CP is also the long-term focus of postgraduate studies in Medical Pharmacology at many Medical Faculties.

Clinical work, the most important part of every medical specialty, is the weakest point of CP in Czechia. Number of clinical pharmacologists in health care system is constantly decreasing and the recruitment of new medical doctors to the CP completely stopped several years ago. But the situation is still not irreparable. Clinical Pharmacology remains an independent medical specialty and new doctors may still obtain certification in it.

### Situation of Clinical Pharmacology in the Slovak Republic 2021

Jozef Glasa<sup>1, 3</sup>, Klára Soboňová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (LF SZU), Slovenská republika

<sup>2</sup>Ústav zdravotníckej etiky SZU, Slovenská republika

<sup>3</sup>Klinika klinickej farmakológie LF SZU a Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky, Bratislava, Nové Zámky, Slovenská republika

Clinical Pharmacology (CP) as a medical speciality to be integrated into the system of health care provision, has been officially established in Slovakia (SK) by acceptance of its conceptual document („conception“) by the SK Ministry of Health in 1979. It followed similar international developments and was a marked success of long-term efforts by a handful of devoted professionals stemming from various medical specialities, especially the subspecialties of internal medicine, clinical biochemistry and laboratory medicine, neurology and psychiatry. Thus, CP in SK has been understood straight from its beginning as a predominantly clinical, patient care-oriented medical discipline. In a distinctive

interdisciplinary manner, it helped to keep SK medicine abreast with international developments of 1980-ies and 1990-ies and to launch its thorough modernisation after the fall of the so-called 'Iron Curtain' (1989–1990). Building up CP capacities within the SK health care system (HCS) went in parallel with the establishment of an integrated, state-accredited system of physicians' postgraduate education and training in CP (1993 – recognition of CP as a sub-speciality of internal medicine or paediatrics, 2004 – as an independent medical speciality, 2007 – prescribing authorisation of a physician – clinical pharmacologist extended to that of a fully qualified internist). It has been supplemented by the system of continuous medical education (CME) and professional development (CPD) for CP specialists, while CP contributed, content-wise, in a substantial way, to the CME/CPD of other medical specialities. Despite some recent setbacks and untoward competence struggles, CP in SK is poised to develop further its already well-established position within the SK HCS and academia and hopefully flourish successfully in the difficult years ahead. The re-establishing of the Department of Clinical Pharmacology at the Faculty of Medicine (July 2020) and founding of the Clinic of Clinical Pharmacology of the Faculty and of the Teaching Hospital in Nové Zámky, together with other successful developments provide for some realistically founded optimism.

## EACPT Lecture 1 – The Folke Sjöqvist Vision for Clinical Pharmacology in Sweden and in Europe

**Ylva Böttiger**

Department of Biomedical and Clinical Sciences, Division of Clinical Chemistry and Pharmacology, Linköping University, and Department of Clinical Pharmacology, Linköping University Hospital, Sweden

The motto of the 14th congress of EACPT (European Association of Clinical Pharmacology & Therapeutics) in Stockholm in 2019 was „Clinical pharmacology meeting tomorrow's health care challenges“. This was also a motto for Folke Sjöqvist. He was a visionary man, always one step ahead of the rest of us. In clinical pharmacology, he emphasised rational, evidence-based prescribing, services to health care, high quality teaching, as well as high quality research of clinical relevance, and international collaboration and solidarity.

Folke was born in 1933 and studied medicine at the Karolinska Institutet, Stockholm, where he also defended his thesis on cholinergic transmission in 1962. He was a guest researcher in Boston, US, at the Bernhard Brodie laboratory. At the age of 36, he became the first professor in clinical pharmacology in Sweden, at Linköping University. In 1972, he moved to Huddinge hospital in Stockholm, where he stayed until his retirement in 1998 and onwards. Folke was crucial in the establishment of the discipline clinical pharmacology in Sweden and had a major influence in its development in Europe and around the world. He was member of the founding group of EACPT and its first chair in the 1990 s. Folke was devoted to supporting the discipline also in eastern European countries; which was one of the reasons for starting EACPT. Apart from his professional achievements, Folke was a close friend and inspiration to me, and many others all around Europe.

## FARMAKOTERAPEUTICKÉ INOVÁCIE 2020–2021

### Inovácie v liečbe chronickej lymfocytovej leukémie, prvé skúsenosti s BCL 2 inhibítormi

**Anna Vallová**

Hematologické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je najčastejšou B-bunkovou malignitou dospelých v západnom svete. Nové liečebné agens získali dôležité postavenie v liečbe CLL a manažment CLL prechádza dynamickým vývojom. Dlhé obdobie bola chemoimunoterapia štandardnou liečbou pre pacientov s CLL. S príchodom nových – cieleňých liekov sa rozšírili liečebné možnosti, ktoré zlepšili prežívanie predovšetkým vysokorizikových pacientov.

TP53 poruchy (zahŕňajúce TP53 mutáciu a 17p deléciu) sú najsilnejším prediktorom chemorezistencie. Okrem uvedených genetických porúch aj mutačný status génov pre variabilnú oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu (IGHV) pomáha klinikom pri rozhodovaní o liečebnej stratégii. Medzi nové cieleňé lieky, ktoré boli schválené pre pacientov s R/R CLL patria inhibítory Brutónovej kinázy – ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib, inhibítory fosfatidylinozitol 3-kinázy – idelalisib, duvelisib, alebo inhibítory BCL2 – venetoklax.

Relabujúca, refraktérna CLL zostáva nevyliciteľným ochorením napriek liečebným pokrokom. Dlhoročná monoterapia novými liekmi je asociovaná s prerušením liečby pre rozvoj mutácií vedúcich k rezistencii, s finančnou záťažou, kumulatívnou toxicitou aj s problémom s dlhodobou adhérenciou pacienta k liečbe. Tieto faktory viedli k potrebe ďalšieho rozvoja konceptu časovo limitovanej inovatívnej liečby s dosiahnutím hlbokých a dlhotrvajúcich remisií a s ideálne čo najdlhším obdobím bez liečby. Odpovede na koncept fixnej liečby nám poskytujú výsledky štúdie Murano. Dostupnosť uvedenej liečby zlepšila liečebné výsledky aj našich pacientov, vrátane ťažko predliečeného pacienta, alebo pacienta vo vyššom veku a s početnými komorbiditami. Nová dostupná, kombinovaná a fixovaná liečba venetoklax a rituximab je dobre manažovateľná. Pri dostatočnej hydratácii a antiuratickej liečbe vieme predchádzať syndrómu z nádorového rozpadu buniek. U našich pacientov sme nezaznamenali výraznejšie cytopénie či infekčné komplikácie.

### Innovative Asthma Treatment with Fixed Triple Inhaler Combinations

**Štefan Laššán**

Department of pulmonology, phthysiology and functional diagnostics, Slovak Medical University and Bratislava University Hospital, Bratislava, Slovakia

**Introduction:** Asthma is a serious global health problem affecting all age groups with increasing prevalence and still imposes a significant burden on health care systems. The GINA 2021 document recommends in the field of pharmacotherapy stepwise approach with two treatment tracks which differ in reliever medication. Add-on treatments for patients who are already being treated at the step 4 or 5 include long-acting muscarinic antagonists (LAMAs).

**Expert opinion:** Only relatively recently have studies been conducted to evaluate the efficacy of LAMAs, as add-on to either inhaled corticosteroid (ICS) or ICS/long-acting  $\beta$ 2-agonist (LABA) combinations. Subsequently, a number of single-inhaler ICS/LABA/LAMA triple therapies (SITT) have been approved or are in clinical development. There is now substantial evidence of the efficacy and safety of LAMAs in asthma. This regimen is recommended by GINA as an optimisation step for patients with severe asthma before any biologic or systemic corticosteroid treatment is initiated. Currently, two SITT combinations are approved in asthma. In addition to the pharmacological composition, they differ in the inhalation system which produces fine or extra fine particles. This allows tailoring of treatment for patients with small-airway disease as it is a common feature of severe asthma.

**Conclusion:** There is now substantial evidence of the efficacy and safety of LAMAs in asthma as add-on controller therapy to ICS/LABA. Furthermore, SITT proved their ability to improve treatment adherence.

## TDM MALÝCH MOLEKUL UŽÍVANÝCH V LÉČBĚ SCLEROSIS MULTIPLEX

### Farmakoterapie sclerosis multiplex

Zuzana Kušnířiková<sup>1,2</sup>, Pavel Hradílek<sup>3</sup>, Ivana Kacířová<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Česká republika

<sup>2</sup>Oddělení dětské neurologie, Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

<sup>3</sup>Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

<sup>4</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k demyelinizačnímu a neurodegenerativnímu poškození centrálního nervového systému. V současnosti je postiženo více než 2,8 milionů lidí na celém světě, v České republice je to přibližně 20 000 pacientů s prevalencí 187/100 000 lidí. Začátek choroby nastává nejčastěji mezi 20.–40. rokem věku (z toho přibližně 2/3 tvoří ženy) a i přes výrazný rozvoj včasné diagnostiky a nové léčby zůstává toto onemocnění nejčastější neurologickou příčinou invalidity mladých lidí.

K rozšíření moderní léčby roztroušené sklerózy došlo v 90. letech minulého století, kdy byl k léčbě relaps-remitentní formy vyvinut interferon-beta, ke kterému po několika letech přibyl glatiramer acetát. Tato léčiva přinesla zcela nový pohled na léčbu se snahou dlouhodobého ovlivnění průběhu onemocnění na podkladě imunomodulace a byla definována skupina „disease modifying drugs“. Další významný pokrok nastal v roce 2006, kdy byl k léčbě schválen natalizumab, následovaný fingolimodem, alemtuzumabem, teriflunomidem a dimethyl-fumarátem a později kladribinem, ocrelizumabem a modulatory sfinhosin-1-fosfát receptoru.

Výběr vhodného léčiva není jednoduchý, protože se jednotlivé látky mezi sebou liší nejen svou účinností, ale také způsobem podání, dávkou, dávkovacím schématem a bezpečnostním profilem. Z tohoto důvodu je velmi důležité léčbu individualizovat a vybrat správné léčivo pro správného pacienta.

## Vývoj nových LC-MS/MS metod pro stanovení malých molekul užívaných v léčbě sclerosis multiplex

Veronika Pešáková<sup>1,2</sup>, Hana Brozmanová<sup>1,2</sup>, Pavel Šišťák<sup>1,2</sup>, Zuzana Kušnířiková<sup>1,3</sup>, Milan Grundmann<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Česká republika

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

<sup>3</sup>Oddělení dětské neurologie, Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

**Úvod:** Pro docílení dlouhodobé remise roztroušené sklerózy je velmi důležitý výběr vhodného léčivého přípravku. Kvantifikace jeho koncentrace v séru může významně přispět k optimalizaci farmakoterapie u pacientů s touto chronickou chorobou.

**Cíl:** Vyvinout a validovat metody kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí pro stanovení nízkomolekulárních léčiv používaných v léčbě roztroušené sklerózy.

**Metodika:** Pro stanovení koncentrací teriflunomidu, kladribinu a fampridinu bylo 50  $\mu$ l krevního séra precipitováno směsí methanol:acetonitril (3:2) s přídavkem síranu zinečnatého. Analýza byla provedena na UPLC systému propojeného s hmotnostním spektrometrem Xevo TQ-XS. Gradientová eluce probíhala na koloně Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m (100  $\times$  2,1 mm) při teplotě 30 °C. Doba analýzy byla 6–7 minut.

**Výsledky:** Vyvinuté metody byly validovány dle pravidel Food and Drug Administration pro validaci bioanalytických metod. Opakovatelnost a mezilehlá přesnost byla testována na 5 koncentračních hladinách. Variační koeficienty se nacházely v rozmezí 1,62–14,84 % a výtěžnost metod se pohybovala v rozmezí 91,26–118,22 %.

**Závěr:** Tyto nově vyvinuté metody umožňují rychle a jednoduše stanovit koncentrace teriflunomidu, kladribinu a fampridinu v patientských vzorcích séra. V současnosti metody rozšiřujeme o další látky.

*Tato studie vznikla na LF OU v rámci projektu SGS12/LF/2021 podpořené ho z prostředků úřelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, které poskytlo MŠMT v roce 2021.*

## První praktické výsledky terapeutického monitorování teriflunomidu u pacientů s roztroušenou sklerózou

Zuzana Kušnířiková<sup>1,2</sup>, Veronika Pešáková<sup>1,4</sup>, Pavel Hradílek<sup>3</sup>, Ivana Kacířová<sup>1,4</sup>, Milan Grundmann<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Česká republika

<sup>2</sup>Oddělení dětské neurologie, Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

<sup>3</sup>Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

<sup>4</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

**Úvod:** Teriflunomid patří mezi tzv. disease modifying drugs, které tvoří základ farmakoterapie roztroušené sklerózy. Je také metabolitem leflunomidu, používaného u pacientů s revmatoidní artritidou, kde již byla vhodnost terapeutického monitorování teriflunomidu prokázána.

**Cíl:** Analýza sérových koncentrací teriflunomidu v korelaci s klinickým stavem pacientů s roztroušenou sklerózou.

**Metodika:** Sérové koncentrace teriflunomidu byly stanoveny metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií u 10 pacientů, u kterých byl současně zaznamenáván klinický stav včetně EDSS škály, počet relapsů, nález na magnetické rezonanci a nežádoucí účinky medikace. Následně byl vyhodnocen vliv naměřených koncentrací jak na aktivitu onemocnění, tak na nežádoucí účinky.

**Výsledky:** Stanovené koncentrace se pohybovaly v závislosti na odběrovém čase v rozmezí 13,4–61,1 mg/l. Při stejné dávce byly naměřeny nižší koncentrace u mužů, závislost na tělesné hmotnosti však nebyla pozorována. Aktivita onemocnění na magnetické rezonanci byla prokázána u jednoho pacienta se stanovenou koncentrací 13,7 mg/l, k největší změně EDSS současně s atakou došlo u pacientky s koncentrací 21,3 mg/l. U jednoho pacienta s koncentrací vyšší než 48,0 mg/l (10 % pacientů) byl pozorován nežádoucí účinek neutropenie.

**Závěr:** Terapeutické monitorování teriflunomidu může pomoci optimalizovat farmakoterapii roztroušené sklerózy jak z hlediska efektivity, tak nežádoucích účinků léčby.

## VARIA

### Covid-19 Post-vaccination Antibody and Cellular Immunity Dynamics in Cancer Patients on Active Oncology Treatment – The First Results of Phase 4 Multicentric CoVigi Study

Regina Demlová<sup>1,2</sup>, Radka Obermannová<sup>1,2</sup>,  
Iveta Sellingerová<sup>1,2</sup>, Lenka Zdražilová Dubská<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Brno

<sup>2</sup>Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno

<sup>3</sup>Faculty Hospital Brno, Department of Microbiology and Immunology, Brno, Czech Republic

**Background:** SARS-CoV-2 infection is accounted as a threat for cancer patients undergoing active oncology therapy. However, no data about vaccine safety profile and effectiveness in immunocompromised populations, as well as the potential for detrimental immune responses, are published. The antibody and cellular immunity signatures as safety and tolerance are recorded during the first year after vaccination.

**Methods:** CoVigi is a prospective open-label non-randomized multicentric Phase 4 clinical study enrolling patients on anti-cancer treatment, and as a reference cohort, the healthy volunteers vaccinated according to the national covid-19 vaccination priorities. Quantitative analysis of anti-S and anti-N SARS-CoV-2 antibodies (Roche) and SARS-CoV-2 specific cellular response evaluated by IFN-gamma-release assay (Qiagene) and CD69 expression are evaluated. Results: As of July 13h, 200 solid cancer, and 250 hematooncology patients were enrolled. From preliminary baseline data, 22 % of solid cancer and 29 % of hematooncology patients had detectable levels of anti-SARS-CoV-2 antibodies with a median of 106 U/ml (range 1.4–3666) and 84 U/ml (range 0.75–2528), respectively (p = 0.888). In the anti-SARS-CoV-2 Ab-positive cohort, the IFN-gamma level upon both CD4 and CD8

stimulation was 0.04 pg/ml (IQR 0.02–0.13), the CD69 expression on NKT-like cells increased to 10.9 % (IQR 6.6–17.3), whereas in the anti-SARS-CoV-2 Ab-negative cohort was 0.00 pg/ml (IQR 0.00–0.01 and to 7.5% (IQR 4.0–10.1), respectively (p = 0.079)).

**Conclusion:** The baseline immunity parameters observed in the initially enrolled cohort of the ongoing CoVigi study showed covid-19 experience in about a. A higher level of IFN-gamma and upregulation NKT-like cells was observed in the anti-SARS-CoV-2 Ab-positive cohort. The preliminary results with at least a three-monthly follow-up will be presented at the conference.

### Kolistin a otázky jeho TDM

Jitka Rychlíčková

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

Kolistin spadá svou farmakokineticko-farmakodynamickou (PK/PD) charakteristikou mezi expozičně závislá antibiotika, kdy cílová hodnota  $AUC_{SS,0-24}/MIC$  odpovídá přibližně 50 mg\*h/l, neboli celkové plazmatické koncentraci v ustáleném stavu přibližně 2 mg/l. Kolistin zároveň vykazuje dávkově závislou nefrotoxicitu.

Stanovení plazmatických koncentrací kolistinu je v běžné klinické praxi dostupné, nicméně načasování odběru vzorků k modelaci a výpočtu AUC a interpretace naměřených hodnot je spojena s celou řadou otázek.

V rámci sdělení se zaměříme vedle otázek stability především na to, jaké jsou farmakokinetické charakteristiky kolistin methansulfonátu jako proléčiva a kolistinu jako vlastního aktivního produktu, zda je vhodný monitoring proléčiva, nebo nám postačí měření kolistinu či kdy je TDM kolistinu v klinické praxi skutečně žádoucí.

### Register ACCELERATE: využitie inovatívnej metódy pri výskume Castlemanovej choroby

Martin Lukac<sup>1</sup>, Johnson S. Khor<sup>2</sup>, Freda Coren<sup>2</sup>,  
Reece Williams<sup>2</sup>, Sheila K. Pierson<sup>2</sup>, David Fajgenbaum<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Castleman Disease Collaborative Network, Prague, Czech Republic

<sup>2</sup>University of Pennsylvania, Department of Medicine, Philadelphia, USA

**Úvod:** Limitovaný počet pacientov a liečebných centier predstavuje obmedzenie pri výskume vzácnych chorôb. Castlemanova choroba (CD) zahŕňa heterogénnu skupinu hyperinflatórných ochorení, ktorých spoločným znakom je lymfadenopatia. Klinické prejavy CD sú značne variabilné – od príznakov podobných chrípke až po fatálne multiorgánové zlyhanie.

**Ciel:** Porovnať štandardnú a inovatívnu metódu zberu dát u pacientov zaradených do registra ACCELERATE.

**Metodika:** V 6 štátoch EÚ boli pacienti zaradovaní do registra tradičnou metódou – pri návšteve lekára podpísali informovaný súhlas a ich medicínske údaje boli zaznamenané do databázy (lekárska skupina-LS). V patientskej skupine (PS) sa pacienti zaradili do registra

samostatne, bez návštevy lekára. Po poskytnutí elektronického informovaného súhlasu boli zdravotné zariadenia požiadané o kópiu ich zdravotnej dokumentácie a z nej sa extrahovali údaje do databázy. Pacientská organizácia CDCN pomáhala oslovovaním pacientov cez sociálne siete.

**Výsledky:** Počas 42 mesiacov bolo zaradených 365 pacientov (PS: 271, LS: 94). Priemerný vek bol 40,2 rokov, ženy tvorili 55 % (201/365). Priemerný rozsah zdravotnej dokumentácie bol 531 strán. V PS bolo priemerne extrahovaných 683 (IQR: 323–1334) medicínskych údajov, v porovnaní s 37 (IQR: 19–69) v LS. Identifikovali sme 62 liekov používaných v liečbe CD.

**Záver:** Spolupráca s pacientskou komunitou významne napomohla pri zaraďovaní pacientov do registra. Pri použití inovatívnej metódy bolo množstvo extrahovaných údajov väčšie. Podrobnejšie informácie sú v článku Pierson et al., 2020, Cell Reports Medicine 1 (<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100158>).

## Pacientmi iniciovaný a vedený kolaboratívny projekt „Lieky s rozumom“

Jozef Glasa<sup>1,2</sup>, Mária Lévyová<sup>3</sup>, Dominik Tomek<sup>1,3</sup>, Helena Glasová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (SZU), Slovenská republika

<sup>2</sup>Ústav zdravotníckej etiky SZU, Slovenská republika

<sup>3</sup>Asociácia na ochranu práv pacientov v Slovenskej republike (AOPP), Bratislava, Slovenská republika

**Úvod:** Posilnenie postavenia pacientov sa stále viac považuje za kľúčový faktor pri dosahovaní cieľov efektívnej a udržateľnej liekovej politiky. Odborné vzdelávanie pacientov, ich zástupcov, ako aj širokej (laickej) verejnosti sa tu považuje za nevyhnutné.

**Ciele:** Vychádzajúc z pozitívnych skúseností takmer dvoch desaťročí úspešnej, mnohostrannej spolupráce medzi pacientskymi organizáciami, akademickou obcou, lekáorskými a farmaceutickými organizáciami, posilnenej založením platformy EUPATI Slovakia bol na Slovensku v roku 2017 spustený celonárodný, pacientmi iniciovaný a vedený viacstranný vzdelávací projekt pod názvom „Lieky s rozumom“ s cieľom rozvinúť a posilniť predchádzajúce úspešné iniciatívy.

**Metódy:** Činnosti projektu sa zamerali na: a) vybudovanie alebo rozvoj potrebných kapacít vrátane (aa) akumulácie nezaujatých, laicky zrozumiteľných medicínskych informácií a (ab) vývoj prostriedkov na ich účinnú aktualizáciu a šírenie, b) poskytovanie edukačných služieb pre koncových používateľov projektu – pacientov, médiá a laickú verejnosť.

**Výsledky:** Projekt bol úspešný vo viacerých oblastiach: 1) vytváranie sietí a zhromažďovanie dôveryhodných, kvalitných informačných a vzdelávacích zdrojov, ktoré boli a sú k dispozícii príslušným zainteresovaným stranám – lekáorským spoločnostiam (vrátane Slovenskej spoločnosti pre klinickú farmakológiu, jeho vedeckému garantovi), združeniam lekárov/lekárnikov (vrátane Slovenskej lekárskej komory, jednému z kľúčových realizátorov odborných aktivít projektu), akademickej obci (vrátane Ústavu farmakológie a klinickej farmakológie,

aktuálne Katedre klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave) a pacientskym organizáciám (Združeniu na ochranu práv pacientov na Slovensku (AOPP), jeho koordinátorovi, ako aj jednotlivým členským organizáciám AOPP); 2) zabezpečenie podpory, vrátane financovania zo strany regulátora (ministerstvo zdravotníctva), platcov zdravotnej starostlivosti (zdravotné poisťovne) a (podľa prísnych etických pravidiel) farmaceutického priemyslu; 3) rozvoj kapacít na efektívne šírenie informácií (napr. webová stránka, informačná sieť, veľvyslanci, mediálna spolupráca); 4) iniciovanie špeciálnych aktivít pre pacientov/s pacientmi, vrátane zaangažovania širokej verejnosti a médií (napr. výročné konferencie, ceny udeľované uznávaným lekárom a zdravotným sestram, sieť „dôveryhodných lekárov“ a „dôveryhodných lekární“ a ďalšie).

**Záver:** Výsledky dosiahnuté v rámci tejto prebiehajúcej, mnohostrannej edukačnej iniciatívy, vedenej pacientmi, dokumentujú potenciál a užitočnosť posilnenia postavenia pacientov pri realizácii cieľov racionálnej liekovej politiky.

## Výuka aplikovaných predmetů na Farmakologickém ústavu LF MU: spektrum, strategie, inovace

Jitka Rychlíčková, Lenka Součková, Kristýna Nosková, Regina Demlová

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

Na našem pracovišti vykazujeme konstantní aktivity ke zlepšování kvality výuky. V posledním akademickém roce proběhla nejvýznamnější inovace především v oblasti výuky klinického hodnocení a předmětu klinické farmakologie.

Farmakologický ústav LF MU se jako národní koordinační místo pro infrastrukturu CZECRIN zapojuje nejen do organizace a podpory provádění akademických klinických hodnocení, ale také do vzdělávání v této oblasti. Díky zapojení našeho pracoviště v mezinárodním projektu CONSCIOUS byly pro pregraduální studenty připraveny materiály týkající se právě oblasti klinických hodnocení.

Výuka klinické farmakologie je na rozdíl od první oblasti dlouhodobě zavedená, ale i zde jsme přistoupili k inovacím s ohledem na sílíci požadavky na racionalizaci farmakoterapie a zavádění multidisciplinárních týmů, které tuto kvalitu budou zajišťovat. Neméně významným stimulem byly působivé výsledky zahraničních pracovišť, které moderní výukové metody již dříve implementovaly. Obsah předmětu je pak zaměřen na nejrizikovější oblasti farmakoterapie, které identifikujeme z publikovaných prací týkajících se lékových problémů a medikačních pochybení, ale i vlastní klinické praxe. Tradiční výuka se v obou těchto předmětech transformuje do tzv. learner-centered modelu s důrazem na rozvoj dovedností, řešení konkrétních otázek a kazuistik, praktické používání znalostí. Podporována je také internacionalizace výuky. Konkrétní pojetí obou předmětů s praktickými ukázkami je předmětem vlastního sdělení.

Podpořeno MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128) a ERASMUS+ CONSCIOUS (2018-1-HU01-KA203-047811).

## Špecializačné a certifikačné štúdium v klinickej farmakológii na Slovensku

**Helena Glasová<sup>1-3</sup>, Jozef Glasa<sup>1-3</sup>, Klára Soboňová<sup>1,3</sup>, Dominik Tomek<sup>1</sup>, Jozef Holomáň<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (LF SZU), Slovenská republika

<sup>2</sup>Ústav zdravotníckej etiky SZU, Slovenská republika

<sup>3</sup>Klinika klinickej farmakológie LF SZU a Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky, Bratislava, Nové Zámky, Slovenská republika

Prvá koncepcia lekárskeho odboru klinická farmakológia (KF) bola prijatá Ministerstvom zdravotníctva SSR v roku 1979. Prvé výučbové pracovisko odboru KF založili v roku 1983 akademik Teofil R. Niederland a doc. Jozef Holomáň ako Kabinet klinickej farmakológie Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov v Bratislave. Postupným dobudovaním a rozšírením tohto pracoviska, vrátane založenia klinického centra s celoštátnou pôsobnosťou – Kliniky farmakoterapie (fungovala v rokoch 1983–2004) postupne vznikol Ústav farmakológie a klinickej farmakológie (ÚFKF) (neskôr aj „experimentálnej farmakológie“ – ÚFKEF) Lekárskej fakulty (LF) Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave (SZU) s akreditáciou špecializačného štúdia (ŠŠ) v KF a certifikačného štúdia (CŠ) v problematike klinického skúšania liekov (KSL) a vo farmakoekonomike (FEK). V roku 1993 bola KF na Slovensku uznaná ako nadstavbový lekársky špecializačný odbor a v roku 2004 ako samostatný lekársky špecializačný odbor. Od roku 2007 má lekár – klinický farmakológ uznané preskripčné oprávnenie v rozsahu internistu. Po nepriaznivých organizačných zmenách, vykonaných na prelome rokov 2018–2019, pôvodne akreditované pracovisko (ÚFKEF LF SZU) prakticky prestalo ŠŠ v KF a CŠ v KSL realizovať. Až v roku 2020 (k 1. 7.) sa podarilo obnoviť existenciu aj činnosť pôvodnej Katedry klinickej farmakológie (KKF) LF SZU, ktorá prevzala, spolu s inými úlohami, aj zabezpečenie spomínaných modalít ŠŠ a CŠ (v KSL a vo farmakoekonomike). V nasledujúcom období sa podarilo získať ich plnú reakreditáciu, úspešne anotovať i rozbehnúť jednotlivé vzdelávacie aktivity a obnoviť riadne zaradovanie záujemcov do ŠŠ v KF i oboch modalít CŠ. Nedávne zriadenie predtým dlhodobo chýbajúceho, špecializovaného klinického pracoviska odboru – Kliniky klinickej farmakológie LF SZU a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Nových Zámkoch, ako riadnej výučbovej základne KKF LF SZU, znamená ďalšie skvalitnenie nevyhnutných podmienok a rozšírenie možností praktickej výučby ŠŠ v KF i CŠ v KSL a FEK na Slovensku.

## COST ACTION 17112: DRUG-INDUCED LIVER INJURY (DILI)

Cost Action 17112 Prospective European Drug-Induced Liver Injury Network. Where do we stand?

**Raul J. Andrade, M. Isabel Lucena**

Services of Gastroenterology and Clinical Pharmacology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga Biomedical Research Institute, University of Malaga, Málaga, Spain

The main objective of the Cost Action CA 17112 Prospective European Drug-Induced Liver Injury Network, PRO EURO DILI NET is to create a unique,

co-operative, interdisciplinary European-based DILI network of stakeholders to co-ordinate efforts in DILI, to facilitate bidirectional exchange of discovered knowledge and generated hypotheses among different disciplines, and to promote clinically impactful knowledge discovery and its translation into clinical practice. The kickoff meeting was back in October 2018.

During the first 3 years of activities the CA 17112 has successfully incorporated new member countries [from initial 16 (6 ITC, 37.5 %) to 28 (13 ITC, 46 %)] meaning not only academic groups but also new stakeholders (3 new SME). This has allowed to cover neglected areas as DILI in Pediatrics, and to reach out to the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) to agree upon areas of common interest in DILI and Autoimmune Hepatitis. Also, a collaboration with the European Liver Patient Association has been established in order to underline the relevance of a patient perspective in DILI. This will pave the way to an Info Day on DILI next GP. In collaboration with partner centers in Europe through the COST action activities an e-database has been setup (<https://www.proeurodili.eu/>) that now enables efficient, methodical collection of phenotypic data and coordination of monthly case adjudication sessions. Currently there are 68 users across 20 European centers (corresponding to 7 countries). This facilitates data and sample sharing and central biobanking for collaborative research projects.

In parallel, the CA 17112 has successfully made a partnership with an ongoing IMI European Project TransBioLine (Translational Safety Biomarker Pipeline, [www.transbioline.com](http://www.transbioline.com)) for discovery, development, validation, regulatory qualification, and application of safety biomarkers, and bring about a fundamental change in the way drug hepatic safety is monitored in clinical trials, and toxicities are diagnosed and managed in clinical practice.

The other important scientific and educational activity has been developed with CIOMS (Council of International Organizations of Medical Sciences), which is under the umbrella of WHO-UNESCO (<https://cioms.ch/working-groups/dili/>) and produced an International White Consensus Paper on Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post marketing setting. The Chair and Vice chair of this CA-17112 appointed by EASL (European Association for the Study of the Liver) have elaborated a Clinical Practice Guidelines on DILI for the translation of knowledge gained in DILI to improve decision making and clinical outcomes. Beyond better representation of organ level function and DILI prediction, organotypic human-based 2D-3D co-cultures offer enhancement of the discovery of cellular biomarkers – essential for detecting early signals of hepatotoxicity. Emerging areas in mechanistic DILI provide highly promising opportunities as potential biomarkers, such as circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs. Addressing the basic sciences in tandem with both clinical and parallel Pharma, SMEs and academic consortia perspectives provides much needed cohesion and synergy in the DILI field and impetus for a constructive way forward. A detailed beyond-state-of-art COST-DILI Action ‘position paper’ on preclinical human-based models for improved DILI prediction has been published in J Hepatol. This consensus review article is an important milestone for WG3. Owing to the complexity and low prevalence of DILI, performance of randomized clinical trials faces multilayered challenges. The first systematic review with meta-analysis of 22 randomized clinical trials in prevention and management of DILI illustrates the difficulties and methodological flaws of clinical research on DILI and underscore the

need to come up with a study design, with adequate endpoints to assess effect of an intervention on DILI clinical outcomes and to set up a Network of centers for clinical research including Transplant centers to achieve this goal.

The multidisciplinary collaborative approach of ProEuroDILINet (<https://proeurodilinet.eu>) provides an ideal environment for innovation.

COST's support for networking led to important effects at the level of individual researchers and their institutions, which included the building of trust of the participating partners and the promotion of interdisciplinary partnerships and STSMs, fostering international publications that would smooth the further joint international research projects and a road map on DILI. Actions to compromise ECI, increase their leadership, provide mentorship and ease their way forward are underway.

The exceptional situation of COVID 19 pandemic represents a major scientific challenge that have clearly hampered the full intended achievements and objectives of EU COST Actions. The COVID-19 pandemic has highly reduced the mobility and networking possibilities that our COST Action wanted to develop. Indeed, traveling and the movement of people has been severely affected. To mitigate impact on the COST Action goals we have organized virtual meetings – across the COST-DILI Action. Hopefully we may resume on-site meetings in the second semester of 2021.

## COST DILI Lecture 1

### MAFLD & DILI: Clinical and Pathophysiological Interactions

**Anna Licata**

Internal Medicine & Hepatology Unit, PROMISE, University of Palermo, Italy

**Introduction:** MAFLD, metabolic associated fatty liver disease describes all liver diseases associated with metabolic dysfunctions, being the hepatic manifestation of a systemic and heterogeneous disorder. It is characterized by great variability among affected patients, based on age, gender, ethnicity, genetic predisposition, metabolic disease and gut microbiota, which in turn generate different phenotype of high level of clinical complexity. MAFLD patients have an increased cardiovascular risk and thus, are exposed to poly-pharmacy. DILI, which acts synergistically with MAFLD, refers to adverse drug reactions involving the liver due to xenobiotics, at the usual dose.

**Main text:** Several studies have shown that patients with chronic liver disease have increased risk of death or liver transplant after DILI. A prospective study carried on by DILIN, showed that 10 % of patients developing DILI with pre-existing liver diseases had greater mortality, maybe due to such comorbidities, as diabetes. This study confirmed previously obtained results in which patients with visceral adiposity had a fourfold increase of DILI risk when exposed to common drugs. Recently, it has been clarified that MAFLD patients are at major risk of DILI development with more severe outcomes, because of impaired drug processing, modified toxicological responses and immune or inflammatory response modified by metabolic factors. On this regard, some drugs, as glucocorticoids, valproate, didanosine, methotrexate, tamoxifen and others are responsible of a clinical picture of drug-induced steatohepatitis, in which such drugs may acts as inducing de novo steatosis or worsen a pre-existing condition.

**Conclusion:** Given the increased risk of MAFLD patients for developing severe DILI, several studies are needed in order to establish criteria for early diagnosis, comorbidities and risk stratification.

## COST DILI Lecture 2

### Clinical Trials and Drug-Induced Liver Injury: Where do We Stand and Future Perspectives

**Ismael Alvarez-Alvarez<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain

**Introduction:** There is no specific therapy approved for idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI). Therapeutical options tested in randomized clinical trials (RCTs) have yielded inconclusive findings. Within the Working Group 4 of the COST ACTION 17112 (PRO-EURO DILI NETWORK), we performed a systematic review and meta-analysis to summarize the design and findings of RCTs in the prevention and management of idiosyncratic DILI.

**Main text:** A systematic literature search up to January 31st, 2020, was performed. We used a recognized scale to assess methodological bias. After screening and review candidate manuscripts, we included 22 RCTs, 12 on prevention and 10 on management of DILI. Silymarin, bicyclol, magnesium isoglycyrrhizinate and N-acetylcysteine were the most common compounds tested. Only a minor proportion of RCTs showed a strong methodological design with low risk of bias. There was a great heterogeneity on DILI diagnostic criteria, and only few trials reported about the causality assessment method. Based on the scarce number of trials available, tested agents showed limited efficacy in DILI prevention and management. Altogether, the tested agents showed a safe profile.

**Conclusions:** Due to the methodological flaws in RCTs in DILI, international research networks are needed to establish a standardized framework on RCTs design and therapeutic endpoints.

## KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA A COVID-19

### Controversies and New Trends in the Treatment of COVID-19

**Štefan Laššán**

Department of pulmonology, phthysiology and functional diagnostics, Faculty of Medicine, Slovak Medical University and Bratislava University Hospital, Bratislava, Slovakia

**Introduction:** COVID-19 has become a global pandemic with severe health issues around the world. Although COVID-19 primarily affects respiratory system, it is generally accepted that it is a complex multisystemic disease. Its pathogenesis involves a biphasic immune response. The initial stage is characterized by viral replication induced tissue damage and, in

some patients, dysfunctional immune response plays a crucial role during the second stage of the disease.

**Expert opinion:** The pharmacological treatment is considered as a key part of management strategies and needs to be tailored according to the stage and disease severity. Numerous pharmacotherapeutics have been introduced into the clinical practice despite low level of evidence from well-designed clinical studies or systematic reviews/meta-analyses. The strongest recommendations assume the use of new antiviral drugs (i. e. remdesivir), systemic corticosteroids, neutralizing antibodies targeted to the viral S-protein. In patients with systemic hyperinflammation the indication of anti-IL6 monoclonal antibodies, JAK/STAT inhibitors and anakinra may be justified. To achieve a more efficient immune response, multiple methods could be applied, including regulation of the immune response, augmentation of the immune system against the virus, inhibition of the dysfunctional immune response, and inhibition of the viral replication/infection.

**Conclusion:** Pharmacological research represents a major challenge and unmet need for the entire scientific and clinical community, as it has the potential to get through the ongoing pandemic.

## Analysis of Reported Adverse Events Following Covid 19 Vaccination in the Slovak Republic

Monika Laššánová<sup>1</sup>, Monika Čičová<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Faculty of Medicine Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

<sup>2</sup>SIDC, Pharmacovigilance and Clinical Trial Section, Slovak Republic

<sup>3</sup>Department of Organisation and Management of Pharmacy, Faculty of Pharmacy Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

**Introduction:** The COVID-19 pandemic has resulted in more than 4.5 million deaths worldwide. Vaccination against the SARS-CoV-2 virus is the only way out of the pandemic, however, reaches only 39 % in the Slovak Republic. Concerns about side effects (ADRs) of vaccines are the one of the reasons for low vaccination rate.

**Objective:** The aim of this presentation is to analyse reported suspicions of adverse reactions of registered COVID-19 vaccines (Comirnaty, Vaxzevria, Spikevax), which State Institute for Drug Control received from healthcare professionals and patients in the time period from 1st January 2021 to 31st May 2021.

**Methods:** The program R, language and environment for statistical calculations, version 3. 6. 3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, GNU GPL license was used for data analysis.

**Results:** During the evaluation period, 5763 reported suspicions of ADRs were analysed, overall there was a significant ( $p < 0.0001$ ) increase in the number of reported ADRs fivefold. 93 % of ADRs ( $n = 5346$ ) were reported for COVID-19 vaccines. No statistically significant difference ( $p \leq 0.238$ ) was identified between Spikevax and Comirnaty in the proportion of serious ADRs. However, a significantly higher ( $p \leq 0.00001$ ) proportion of reported suspicions of severe NU was observed with Vaxzevria. There is a statistically significant difference in the ratio of serious ADRs between the sexes for all COVID-19 vaccines ( $p < 0.00001$ );

in woman this ratio is in all cases statistically significantly higher than in men ( $p < 0.0001$ ), whereas the most often were ADRs reported by patients ( $p < 0.0001$ ), of which up to 66 % were women.

**Conclusion:** In the Slovak Republic, the rate of spontaneous reporting of suspected ADRs has been low for a long time; in the period January – May 2021 rate increased as a result of active calls for ADRs reporting, patients reported the most often. According to European data, Vaxzevria has a significantly higher ratio of reported suspicions of serious ADRs. For all vaccines, the incidence of severe NUs is statistically significantly higher in women.

## Analýza nežiaducich účinkov hlásených po vakcinácii COVID-19 vakcínami v Slovenskej republike

Monika Laššánová<sup>1</sup>, Monika Čičová<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

<sup>2</sup>ŠÚKL, Sekcia farmakovigilancie a klinického skúšania, Slovenská republika

<sup>3</sup>Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

**Úvod:** Pandémia ochorenia COVID-19 si celosvetovo vyžiadala viac ako 4,5 milióna úmrtí. Jediným východiskom z pandémie je vakcinácia proti vírusu SARS-CoV-2, ktorá však v SR dosahuje iba 39 %. Jedným z dôvodov nízkej zaočkovanosti je aj obava z nežiaducich účinkov (NÚ) vakcín.

**Cieľ:** Cieľom práce je analýza hlásených podozrení na NÚ v tom čase registrovaných COVID-vakcín (Comirnaty, Vaxzevria, Spikevax), ktoré Štátny ústav pre kontrolu liečiv prijal od zdravotníckych pracovníkov a pacientov v období od 1. 1. 2021 do 31. 5. 2021.

**Metodika:** Pre vyhodnotenie súboru bol použitý program R, jazyk a prostredie pre štatistické výpočty, verzia 3. 6. 3, R Foundation for Statistical Computing, Viedeň, Rakúsko, licencia GNU GPL.

**Výsledky:** Za dané obdobie sa analyzovalo 5763 hlásených podozrení na NÚ, celkovo došlo k signifikantnému ( $p < 0,0001$ ) nárastu počtu hlásených NÚ päťnásobne. Z celkového počtu hlásení sa 93 % ( $n = 5346$ ) týkalo COVID-vakcín. V zastúpení závažných NÚ nebol medzi vakcínami Spikevax a Comirnaty identifikovaný štatisticky významný rozdiel ( $p \leq 0,238$ ). Signifikantne vyšší ( $p \leq 0,00001$ ) podiel hlásených podozrení na závažné NÚ bol ale zaznamenaný pri vakcíne Vaxzevria. V zastúpení závažných NÚ medzi pohlaviami je pri všetkých COVID-vakcínach signifikantný rozdiel ( $p < 0,00001$ ), u žien je tento podiel vo všetkých prípadoch štatisticky významne vyšší, než u mužov ( $p < 0,0001$ ), pričom signifikantne najčastejšie hlásili NÚ pacienti ( $p < 0,0001$ ), z toho až 66 % tvorili ženy.

**Záver:** V SR je miera spontánneho hlásenia podozrení na NÚ dlhodobo nízka. Za obdobie 1–5/2021 sa zvýšila v dôsledku aktívneho vyzývania na hlásenie NÚ, ktoré najčastejšie hlásili pacienti. V súlade s európskymi dátami má signifikantne vyšší podiel hlásených podozrení na závažné NÚ Vaxzevria. Pri všetkých vakcínach je výskyt závažných NÚ štatisticky významne vyšší u žien.

