

$p = 0,0368$). 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
Azacitidin (subkutánní injekce)	28denní léčebný cyklus: 75 mg/m ² /den celkem 7 dní, následovaných 21 dny bez podání ¹
Gemtuzumab ozogamicin (infuzní roztok)	Indukce ² : GO 3 mg/m ² /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1., 4. a 7. den + DNR 60 mg/m ² /den 1. až 3. den + Ara-C 200 mg/m ² /den v 1. až 7. den 1. konsolidace ³ : GO 3 mg/m ² /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1. den + DNR 60 mg/m ² /den 1. den + Ara-C 1 g/m ² /každých 12 hodin 1. až 4. den 2. konsolidace ³ : GO 3 mg/m ² /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1. den + DNR 60 mg/m ² /den 1. až 2. den + Ara-C 1 g/m ² /každých 12 hodin 1. až 4. den
Gilteritinib (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 ⁴
Midostaurin (tableta)	Indukce a konsolidace : 50 mg 2x denně 8.–21. den cyklu Udržovací terapie : 50 mg 2x denně v 28denním cyklu ⁵
Venetoclax (tableta)	Venetoclax : 1. den 100 mg, 2. den 200 mg, 3. a další dny: 400 mg + HMA : azacitidin 75 mg/m ² /den intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu nebo decitabin 20 mg/m ² /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, ¹doporučené je podání minimálně 6 cyklů terapie, ²GO se nesmí podávat během 2. indukce (pokud je indikována), ³konsolidační terapie jen pro nemocné dosahující kompletní remise po indukci, ⁴pacient nedosáhl kompozitní kompletní remise (CR), ⁵ u pacientů s kompletní odpovědí každý den jako udržovací monoterapie do relapsu po dobu až 12 cyklů