

Hematologie

1

Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

2020

Z obsahu...

XIV. brněnské hematologické dny

**Založení Sekce pro hemostázu a trombózu
České hematologické společnosti**

Iniciace akademické studie HALF

Obsah Hematologie 1/2020

- 3** Slovo úvodem
- 4** XIV. brněnské hematologické dny
Miroslav Penka, Jiří Mayer, Jan Starý
- 7** Založení Sekce pro hemostázu a trombózu České hematologické společnosti
- 9** Čtrnáctá výroční členská schůze CELL a Leukemické sekce České hematologické společnosti
- 10** Inicie akademické studie HALF
Daniela Žáčková
- 12** Slovenská hematologická a transfúziologická konference
- 14** Setkání skupiny pro léčbu akutní lymfoblastické leukemie (ALL) dospělých
- 15** Jednání redakce časopisu
Transfuze a hematologie dnes
- 16** Česká účast na výročním sjezdu Americké hematologické společnosti – ASH 2019
- 19** Extravazace (paravazace) cytostatik – doporučení pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétrů
Vokurka S., Maňásek V., Navrátilová Hrabánková D., Šířová S., Turková L., Hajnová Fukasová E., Sýkorová Z., Kozáková Š., Mazúr R., Wintnerová J.
- 29** BESREMI® – ropeginterferon alfa-2b: Novinka v léčbě pravé polycytémie
Alena Lavičková
- 36** Emicizumab – základní informace a dostupnost v rámci České republiky
Maroš Uher

Slovo úvodem

Vážené a milé čtenářky,
vážení a milí čtenáři,

dostáváte do ruky druhé číslo našeho Newsletteru Hematologie a první v roce 2020. Tak bych Vám všem chtěl, sice trošku opožděně, ale přece jenom, popřát celý tento rok 2020 jako co nejúspěšnější. Jak vidíte, náš Newsletter se začíná rozrůstat do definitivní podoby a jsou zde již dva odborné příspěvky. Věřím, že Vás zaujmou.

4. 11. 2019 se ve Fakultní nemocnici v Motole konalo další zasedání výboru České hematologické společnosti. Zápis je na webu společnosti a zde si dovolím

shrnout jenom několik podstatných bodů z tohoto jednání. Výbor se opakovaně zabýval úhradami hematologické péče, zvláště vysoce nákladné, a také kapacitou v Centrech intenzivní hematologické péče a snaží se udělat maximum pro to, aby Centra mohla bez problémů přijímat pacienty, kteří skutečně potřebují specializovanou péči. Já jsem výboru přednesl prezentaci, kterou jsem měl v září na pozvání Zdravotního výboru v Poslanecké sněmovně. Zabývali jsme se novou verzí systému vykazování DRG. Snažíme se také o zjednodušení předepisování některých léků na tzv. paragraf 16. Podařilo se dojednat nějaká alespoň kompromisní řešení

pro úhradu genové terapie, tzv. CAR-T buňkami, a také pro sekvenování nové generace. Intenzivně se pracuje na reedici Červené knihy a docela intenzivně také připomínkujeme různé revizní zprávy SÚKLu.

O dalších akcích, které pořádala nebo zaštitila Hematologická společnost, se dále v Newsletteru dočtete a věřím, že toto číslo pro Vás bude plné zajímavých informací. ■

S mnoha pozdravy
Váš prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.,
předseda České hematologické společnosti
ČLS JEP

XIV. brněnské hematologické dny

Miroslav Penka, Jiří Mayer, Jan Starý

V prvním listopadovém týdnu ve dnech 6. a 7. listopadu 2019 se v brněnském hotelu International konaly již po čtrnácté Brněnské hematologické dny. Konference byla tradičně rozdělena do dvou tematicky odlišných dnů, první den byl zaměřen na problematiku krevního srážení a trombózy, a to především z hlediska rizika vzniku tromboembolické nemoci u onkologických pacientů. Druhý den si poté kladl za cíl zmapovat aktuální situaci a nejmodernější trendy v diagnostice a léčbě chronické lymfocytární leukemie. Přednášky předních českých odborníků i pozvaných zahraničních hostů byly koncipovány především prakticky

s cílem zaujmout a předat komplexní informace co nejširšímu odbornému obecnstvu.

První den konference byl zahájen panem prof. Miroslavem Penkou, přednostou Oddělení klinické hematologie FN Brno, který je předním českým odborníkem v oblasti hemostázy a rovněž garantem programu prvního dne. Po úvodním slově pana profesora Penky zazněla vyzvaná přednáška, kterou přednesl pan prof. Janush Rak z McGill University v Montrealu v Kanadě. Ve své přednášce přehledně shrnul výsledky svého dlouhodobého výzkumu, ve kterém se zaměřuje na molekulární a genetické mechanismy vedoucí u nemocných

s nádorovou chorobou ke vzniku trombózy. Po tomto sdělení následovala Slavnostní Huleho přednáška, jejímž tématem byl význam fibrinogenu v hemostáze u onkologických pacientů. Přednášku na toto téma přednesl pan prof. Jan E. Dyr z Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze, který se roli fibrinogenu při vzniku trombózy dlouhodobě věnuje a který velmi poutavou formou prezentoval výsledky výzkumu v této oblasti. Po přestávce následovaly dva bloky prakticky koncipovaných přednášek tematicky zaměřených na prevenci tromboembolické choroby u onkologických pacientů. Všechna praktická sdělení byla přednesena předními českými odborníky, kteří se dlouhodobě profilují v oblasti péče



o onkologické pacienty. Prvnímu prakticky zaměřenému bloku předsedal pan prof. Jan Kvasnička, přední odborník ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, druhému bloku poté předsedala paní doc. Jana Hirmerová z FN Plzeň spolu s panem prof. Jaroslavem Malým z FN Hradec Králové. Všichni přednášející přednesli velmi zajímavá sdělení vycházející z jejich dlouhodobé vědecké i klinické praxe. První den Brněnských hematologických dnů byl zakončen sympoziem zabývajícím se vzácnou heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT). Toto symposium bylo zahájeno kazuistikou nemocného s HIT na chirurgickém pracovišti, kterou přednesl pan doktor Pavel Coufal. Paní doktorka Jiřina Zavřelová z Oddělení klinické hematologie FN Brno se poté ve svém sdělení zaměřila na laboratorní diagnostiku tohoto vzácného, ale velmi závažného onemocnění. Symposium věnované HIT zakončili pan doktor Pavel Polák a pan doktor Jan Kamelander, oba z Oddělení klinické hematologie FN Brno,

shrnutím možností terapie HIT přímými perorálními antikoagulanciemi. Tím byl první den konference úspěšně uzavřen.

Následoval druhý den, jehož nosným tématem byla problematika chronické lymfocytární leukemie (CLL). Program tohoto dne zaštili společně pan prof. Jiří Mayer z Interní hematologické a onkologické kliniky (IHOK) FN Brno a pan prof. Jan Starý z Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol v Praze. Po úvodním slovu pana prof. Mayera, který všechny účastníky konference srdečně přivítal, vystoupil s vyzvanou přednáškou pan prof. Clemens M. Wendtner z München Klinik Schwabing, vědecký tajemník německé CLL studijní skupiny, který ve svém sdělení brilantně shrnul novinky v léčbě chronické lymfocytární leukemie a představil nová léčebná doporučení tohoto onemocnění pro rok 2020. Následovaly laboratorně zaměřená sdělení, která zahájil pan doc. Marek Mráz z IHOK FN Brno svou přednáškou,

ve které představil excelentní výsledky vědecké práce svého týmu zabývajícího se problematikou BCR signalizace u CLL, za které obdržel v roce 2019 cenu České hematologické společnosti. Poté vystoupila paní doktorka Jitka Malčíková, rovněž z IHOK FN Brno, s přednáškou zaměřenou na mutaci genu *TP53* u CLL a na problematiku nových prognostických markerů tohoto onemocnění. Po přestávce vystoupila paní prof. Marie Jarošová, která shrnula význam cytogenetického vyšetření a prognostickou roli komplexního karyotypu u CLL. Laboratorní část poté uzavřel pan doktor Martin Špaček ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze svou přednáškou zaměřenou na měření minimální zbytkové choroby u CLL. Klinickou část přednášek následně zahájil pan prof. Tomáš Papajík z Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc. Pan profesor přehledně shrnul současnou roli chemoimunoterapie u CLL. Následovala

přednáška pana doktora Šimkoviče ze IV. interní hematologické kliniky FN Hradec Králové, jejímž tématem byly trendy v léčbě mladších nemocných s CLL. Velmi zajímavou a především praktickou formou přednesly paní doktorka Anna Panovská a paní doktorka Yvona Brychtová, obě z IHOK FN Brno, klinické aspekty léčby CLL novými cílenými léky, a to BCR inhibitory ibrutinibem a idelalisibem a BCL-2 inhibitorem venetoclaxem. Novinky v buněčné terapii CLL pomocí CAR-T buněk zevrubně popsal ve své přednášce pan docent Daniel Lysák z FN Plzeň. A konečně blok týkající se CLL zakončil pan prof. Michael Doubek z IHOK FN Brno, který se snažil zodpovědět aktuální otázku, zda bude možné CLL v budoucnu zcela vyléčit a zda tohoto cíle bude možno dosáhnout i bez cytostatik. Program druhého konferenčního dne zakončila dvě sdělení zabývající se vzácnými typy chronických

lymfoproliferativních onemocnění. Pan prof. Pavel Žák z IV. interní hematologické kliniky FN Hradec Králové představil novinky v terapii leukemie z vlasatých buněk a pan prof. Michael Doubek se na úplný závěr zaměřil na aktuální přístup k diagnostice a léčbě leukemie z LGL buněk.

Během čtrnáctého ročníku Brněnských hematologických dnů zaznělo celkem 27 velmi kvalitních přednášek, o které byl ze strany posluchačů velký zájem a které byly velmi pozitivně hodnoceny. Hlavní devizou Brněnských hematologických dnů je poměrně úzká tematická fokusace jednotlivých konferenčních dnů, která umožňuje posluchači komplexní shrnutí problematiky hlavních témat. Další ročník Brněnských hematologických dnů se bude opět konat v první listopadový týden roku 2020 a všechny Vás na něj už nyní co nejsrdečněji zveme. ■

Založení Sekce pro hemostázu a trombózu České hematologické společnosti

V průběhu Brněnských hematologických dní byla dne 6. 11. 2019 založena Sekce pro hemostázu a trombózu České hematologické společnosti. Jedenáct zakládajících členů schválilo statut sekce (viz web ČHS) a zvolilo předsedu a dva místopředsedy. Předsedou byl zvolen doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D., 1. místopředsedou prim. MUDr. Petr Kessler a 2. místopředsedou MUDr. Radomíra Hrdličková. →



*doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Předseda*



*prim. MUDr. Petr Kessler
1. místopředseda*



*MUDr. Radomíra Hrdličková
2. místopředseda*

Z cílů nově založené sekce vybíráme zejména:

- Koordinovat z hematologického pohledu diagnostiku a léčbu vrozených i získaných poruch krevního srážení v ČR se zvláštním zaměřením na léčbu hemofilie, von Willebrandovy nemoci a dalších vrozených koagulopatií a trombotických stavů.
- Spolupracovat při přípravě a organizaci národních i mezinárodních projektů týkajících se problematiky hemostázy a trombózy.
- Spolupracovat s dalšími právníckými osobami a odbornými společnostmi České lékařské společnosti Jana

Evangelisty Purkyně (ČLS JEP), které se též zabývají oblastmi souvisejícími s problematikou krevního srážení (především s Českým národním hemofilickým programem, z.s., a s Českou společností pro trombózu a hemostázu).

- Na základě pověření výborem České hematologické společnosti (ČHS) a v souladu s rozvojem oboru vypracovávat a aktualizovat standardní diagnostické a léčebné postupy pro léčbu vrozených, případně získaných koagulopatií a předkládat je odborné veřejnosti a plátcům zdravotní péče.
- Z pověření výboru ČHS vypracovávat stanoviska týkající se nejrůznějších

otázek léčby poruch krevního srážení, vždy však výhradně z odborného medicínského hlediska, nejčastěji formou doporučení.

- Spolupracovat na tvorbě a podporovat publikační aktivity v odborných časopisech a s jejich pomocí prezentovat výsledky české hematologie dosažené v oblasti poruch krevního srážení.
- Spolupracovat s plátcí zdravotní péče, SÚKL, MZd ČR a ostatními relevantními autoritami v souladu se zájmy ČHS.

Sekce je otevřena dalším zájemcům z řad členů České hematologické společnosti. ■

Čtrnáctá výroční členská schůze CELL a Leukemické sekce České hematologické společnosti

V Praze se 16. 12. 2019 uskutečnila výroční členská schůze České leukemické skupiny – pro život, z.s., (CELL) a jednání Leukemické sekce České hematologické společnosti.

Prof. Mayer, předseda CELL, v úvodním slovu shrnul všechny projekty, které CELL na poli leukemií a příbuzných nemocí organizuje. Věnoval se také rozvíjející se zahraniční spolupráci CELL. Následně představil spolupráci CELL s německou pracovní skupinou SAL v oblasti akutní myeloidní leukemie (AML). S dalšími aktivitami CELL seznámili přítomné především Dr. Žáčková a doc. Machová Poláková (CML), Dr. Šálek (ALL), prof. Doubek (CLL) a doc. Žák (oportunní infekce). Z jednání vyplynulo, že aktivity

CELL jsou stále rozmanitější. CELL navázala významnou zahraniční spolupráci (kooperace s již zmíněnou skupinou SAL, spolupráce s Evropskou iniciativou pro CLL ERIC, spolupráce v rámci projektu HARMONY a mnoho dalších). Nelze také opomenout, že CELL již připravila i vlastní klinické studie (Blina-CELL a Pona-CELL pro léčbu ALL, nebo studii HALF pro CML). CELL rovněž spravuje řadu unikátních registrů pacientů s hematologickými malignitami (DATOOL AML, DATOOL ALL, CLLEAR (spolu s ČSCLL), MIND, FIND.

Lze bez nadsázky říct, že CELL a Leukemická sekce ČHS jsou respektované organizace nejen v českém měřítku, ale i v měřítku mezinárodním. ■



Iniciace akademické studie HALF

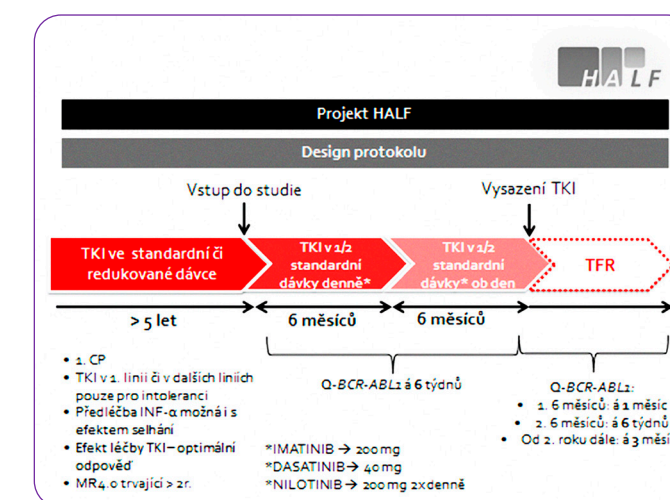
Daniela Žáčková



Dne 16. 12. 2019 se v pražském hotelu Corinthia konal za účasti zástupců všech center specializované hematologické péče investigátorský meeting české akademické studie fáze II, nazvané HALF. Cílem studie HALF je zhodnotit v unikátním celonárodním měřítku účinnost a bezpečnost vysazování inhibitorů tyrosin kinázy (TKI) po předchozí dvoustupňové redukci jejich dávky (prvních 6 měsíců na polovinu standardní dávky a druhých 6 měsíců na polovinu standardní dávky podávané ob den) u pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML), léčených TKI déle než 4 roky a setrvávajících v hluboké

molekulární remisi po dobu více než 2 let (**Obrázek 1**). V rámci meetingu, vedeného hlavní investigátorkou studie MUDr. Danielou Žáčkovou, Ph.D., z FN Brno a PharmDr. Jitkou Rychlíčkovou, Ph.D., projektovou manažerkou zastupující zadavatele studie, Masarykovu univerzitu v Brně, byly po úvodním slovu prof. MUDr. Jiřího Mayera, CSc., představeny dr. Žáčkovou principy a vědecké pozadí studie spolu s jejím designem a hlavními vstupními a vylučovacími kritérii. Následovalo sdělení Dr. Rychlíčkové informující o globálních a lokálních přípravných krocích nutných k realizaci studie.

Poté vystoupila dr. Čičátková spolu s dr. Žáčkovou, aby na modelových situacích 5 potenciálních kandidátů účasti ve studii představily jak standardní průběh studie, tak možná úskalí v podobě



Obrázek 1. Design protokolu HALF



ztráty léčebné odpovědi, odmítnutí pokračování ve studii pacientem či vůbec odmítnutí vstupu pacienta do studie, tedy situace, pro kterou je připraven paralelní dotazníkový projekt Anti-HALF. Jedny z klíčových podprojektů, zaměřené na imunologické aspekty vysazování TKI a užití vysoce senzitivních metod molekulárního monitoringu pro predikci úspěšnosti vysazení, představili ve svých prezentacích doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D., a doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D. Rozborem problematiky finančního zajištění studie otevřel prof. Mayer závěrečnou diskuzi. V samotném závěru vyjádřil naději

a přesvědčení, že nesporná vědecká hodnota studie a předpokládaný přínos pro komunitu pacientů s CML budou silnou motivací pro všechny zúčastněné k překonání případných překážek a zvládnutí pracovní zátěže s chodem studie spojených.

Současně s investigátorským meetingem byla studie iniciována v prvním z 8 zúčastněných center, ve FN Brno. ■

Slovenská hematologická a transfúziologická konference

V krásném prostředí Grand hotelu Bellevue ve Starém Smokovci ve Vysokých Tatrách se ve dnech 27.–29. října 2019 konala Slovenská hematologická a transfúziologická konference s účastí mezinárodních hostů. Vzhledem k tradiční úzké spolupráci mezi hematology z České a Slovenské republiky se konference zúčastnila celá řada předních českých odborníků, kteří svými přednáškami významně přispěli k vysoké odborné úrovni tohoto setkání. Provázanost na odborné úrovni mezi oběma zeměmi dokládá fakt, že 21 přednášek z celkového počtu 79 bylo předneseno českými odborníky v oblasti hematologie a krevní transfuze. Výčet přednášek českých hostů Vám předkládáme v následujícím seznamu.

Vyzvané přednášky českých hostů:

- **prof. Zdeněk Adam**, FN Brno – přednáška „*Mnohočetný myelom – vliv deprese a anxiety na průběh nemoci*“
- **prof. Zdeněk Adam**, FN Brno – přednáška „*Neinfekční a nemaligní příčiny lymfadenopatie: Castlemanova choroba, Rosai-Dorfmanova choroba a onemocnění související s IgG4*“
- **prof. Petr Cetkovský**, ÚHKT Praha – přednáška „*Léčba AML: co máme k dispozici v roce 2019?*“
- **prof. Jaroslav Čermák**, ÚKHT Praha – přednáška „*Vrozené syndromy selhání krvev tvorby a jejich vývoj v dospělosti*“

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava
Univerzitná nemocnica Bratislava
Slovenská hematologická a transfúziologická spoločnosť SLS

SLOVENSKÁ HEMATOLOGICKÁ A TRANSFÚZIOLOGICKÁ KONFERENCIA
s medzinárodnou účasťou

27. - 29. 10. 2019
GRAND HOTEL BELLEVUE,
Starý Smokovec

ODBORNÝ PROGRAM

- **doc. Petr Dulíček**, FN Hradec Králové – přednáška „*Trombóza v splachnické oblasti*“
 - **prof. Edgar Faber**, FN Olomouc – přednáška „*Selhání léčby chronické myeloidní leukemie inhibitory tyrosinové kinázy podle kritérií European Leukemia Net – dlouhodobé zkušenosti jednoho centra*“
 - **Dr. Jaromír Gumulec**, FN Ostrava – přednáška „*Standardní a nové možnosti péče o pacienty s trombotickou trombocytopenickou purpurou*“
 - **prof. Roman Hájek**, FN Ostrava – přednáška „*Multiple Myeloma – A Quick Reflection on the Fast Progress*“
 - **prof. Karel Indrák**, FN Olomouc – přednáška „*Význam molekulární biologie pro stanovení diagnózy, prognóza a cílené léčby z Ph-myeloproliferativních neoplazií (MPN)*“
 - **Dr. Zdeněk Kořístek**, FN Ostrava – přednáška „*Renesance imunoablativní terapie roztroušené sklerózy s autologní transplantací krve tvorby*“
 - **prof. Marta Krejčí**, FN Brno – přednáška „*Transplantace krve tvorných buněk u mnohočetného myelomu v éře nových léků – současné indikace a trendy*“
 - **prof. Marta Krejčí**, FN Brno – přednáška „*Současné indikace transplantací krve tvorných buněk v éře nových léků*“
 - **Dr. Dominik Kutáč**, ÚVN Praha – přednáška „*Patogen redukce kryokonzervovaných trombocytů*“
 - **doc. Martina Lengerová**, FN Brno – přednáška „*Možnosti diagnostiky virových infekcí v hematologii*“
 - **prof. Vladimír Maisnar**, FN Hradec Králové – přednáška „*Význam RMG při sledování léčby mnohočetného myelomu inovativním přípravky*“
 - **prof. Jiří Mayer**, FN Brno – přednáška „*Je chronická myeloidní leukemie dnes už jednoduché onemocnění?*“
 - **prof. Tomáš Papajík**, FN Olomouc – přednáška „*33 let cesty k přesné diagnostice a cílené léčbě chronické lymfocytární leukemie*“
 - **prof. Miroslav Penka**, FN Brno – přednáška „*Léčba závažného krvácení v souvislosti s antikoagulační léčbou*“
 - **Dr. Martin Písačka**, ÚHKT Praha – přednáška „*Anti-En(a) – nebezpečná protilátka*“
 - **Dr. Renata Procházková**, Krajská nemocnice Liberec – přednáška „*Léčba diabetických ran nanovláknými kryty uvolňující složky trombocytárního lyzátu*“
 - **prof. Zdeněk Ráčil**, ÚHKT Praha – přednáška „*Diagnostika, profylaxe a léčba invazivních mykotických infekcí u vysoce rizikových hematologických nemocných*“
- Věříme, že spolupráce mezi českými a slovenskými odborníky na poli hematologie a transfuzního lékařství se bude i nadále prohlubovat a přinese další cenné plody, ať už ve smyslu společných výzkumných projektů, či formulace společných postupů péče o pacienty. Již nyní se těšíme na další společné setkání. ■

Setkání skupiny pro léčbu akutní lymfoblastické leukemie (ALL) dospělých

V Olomouci v moderní budově Teoretických ústavů Lékařské fakulty UP se 18. 10. 2019 konalo pracovní setkání skupiny pro léčbu akutní lymfoblastické leukemie (ALL) dospělých. Na setkání byly diskutovány, nové protokoly pro léčbu ALL dospělých (včetně vlastních *investigator initiated trials* – například protokol Blina-CELL), tak i laboratorní výzkumné projekty. ■



Jednání redakce časopisu Transfuze a hematologie dnes

7. listopadu 2019 během Brněnských hematologických dnů jednala také redakce časopisu Transfuze a hematologie dnes. Redaktoři bilancovali 25. ročník a současně diskutovali plány do budoucna. Během ročníku 2019 byl doručen redakci nadprůměrný počet rukopisů (37) v důsledku aktivní práce redakce při přípravě speciálního prvního čísla věnovaného 25. výročí existence časopisu. Také spolupráce s farmaceutickými společnostmi se vyvíjela příznivě, finanční bilance časopisu skončí opět pozitivním výsledkem, také díky zlepšení komunikace s Mladou frontou při zajišťování inzerce. Na ní bude letos nově spolupracovat s hlavním redaktorem za Mladou frontu pan Vladimír Kačenga.

Některé oblasti však vyžadují zlepšení: tisk a distribuce časopisu jsou vůči plánu často výrazně opožděné, což bylo způsobeno nedodržením termínů redakčních uzávěrek čísel, ale také přípravou suplementa s doporučením pro diagnostiku a léčbu AL-amyloidózy a M. Waldenström, vydáním kterého došlo k posunu termínů pro tisk běžných čísel časopisu. Bez trvalejšího výsledku zatím probíhá i snaha redakce o zajištění digitálního redakčního systému, který by měl usnadnit autorům odesílání rukopisů, ale i jejich recenzní řízení a přípravu pro tisk. Programátor, který měl připravit k tomuto účelu software, změnil zaměstnání a software nebude moci dokončit. Existují alternativní možnosti,

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE *dnes*

které redakce momentálně prověřuje, ale rychlé zajištění software se nezdá být pravděpodobné. Redakční systém nicméně představuje důležitý krok na cestě ke zvýšení vědeckého impaktu časopisu a jeho registraci na PubMed, což jsou prioritní dlouhodobé cíle redakce, která na nich intenzivně pracuje. Třeba tak, že autorům připomíná potřebu citování prací publikovaných v časopise. Od 26. ročníku bude každý rukopis předtím, než vyjde tiskem, publikován on-line na stránkách Meditorial ProLekare.cz. Každý autor by měl také automaticky dostávat elektronickou verzi svého článku ve formě PDF souboru. ■

Česká účast na výročním sjezdu Americké hematologické společnosti – ASH 2019

Každoročně začátkem prosince se ve Spojených státech koná výroční sjezd Americké hematologické společnosti, který patří mezi nejvýznamnější odborné akce v oblasti hematologie a transfuzního lékařství na světě. A jinak tomu nebylo ani v roce 2019. Sjezd ASH 2019 se konal ve dnech 7.–10. prosince v Orlandu na Floridě. Považujeme za velký úspěch, že v obrovské konkurenci odborných abstrakt z celého světa zazněla na sjezdu orální prezentace výsledků originální české práce paní doktorky Jany Volejníkové a jejího týmu z Dětské kliniky FN Olomouc, ve které se zabývají imunologickými aspekty patogeneze imunitní trombocytopenické purpury (ITP) v dětském věku. Neméně významným úspěchem je rovněž orální

prezentace pana profesora Marka Trněného z I. interní kliniky VFN v Praze, ve které zhodnotil výsledky starších nemocných nad 70 let s relabovanými/refrakterními indolentními nehodgkinovými lymfomy, kteří byli léčeni v rámci mezinárodní klinické studie AUGMENT. Na sjezdu bylo dále prezentováno 16 posterů, jejichž prvními autory byli výzkumníci z České republiky.

A) Orální prezentace

- **MUDr. Jana Volejníková, Ph.D.,** Dětská klinika, FN Olomouc. *Platelet Desialylation As a Predictive Marker in Childhood Immune Thrombocytopenia (ITP)*

- **prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.,** I. interní klinika – Klinika hematologie, VFN v Praze. *Subgroup Analyses of Elderly Patients Aged \geq 70 Years in AUGMENT: A Phase III Randomized Study of Lenalidomide Plus Rituximab (R2) vs Rituximab Plus Placebo (R-Placebo) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)*

B) Postery

- **PharmDr. Martin Čulen, Ph.D.,** Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno. *Multicolor Immunophenotyping of Candidate Leukemic Stem Cell Marker*

in CD34+CD38+ Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells

- **Mgr. Petr Daněk,**
Oddělení hematonekologie, Ústav molekulární genetiky, AV ČR. *B-Catenin-Tcf/Lef Signaling Promotes Steady State and Emergency Granulopoiesis through G-CSF Receptor Upregulation*
- **Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.,**
Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze. *Circulating Small Noncoding RNAs As Novel Semi-Invasive Markers of Patient Survival in Myelodysplastic Syndromes*
- **Mgr. Adam Folta, Ph.D.,**
Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno. *A Comparison of Two Standardized Quantitative PT-PCR with CE IVD Kit for Digital PCR in CML Patients with Different Level of BCR-ABL1 Transcripts*

- **prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.,**
Klinika hematonekologie, FN Ostrava. *Closing the Efficacy and Effectiveness Gap: Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (Pts) Treated with Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone (IRd) in Routine Clinical Practice Remain Comparable to the Outcomes Reported in the Phase 3 Tourmaline-MM1 Study*

- **Ing. Kateřina Hložková, Ph.D.,**
Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol v Praze. *Separate Roles of Asparagine and Glutamine in Cytostatic Effect of L-Asparaginase – Stable Isotope Tracing Approach*

- **Mgr. Monika Hrubá,**
Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze. *RUNX1 Mutation Accompanied with Dysregulated Cellular Senescence in Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome Patients Is Associated with Disease Progression*

- **MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.,**
I. interní klinika – Klinika hematologie, VFN v Praze. *Randomized Open-Labeled Academic Trial Comparing Standard AZA Therapy with Combination of G-CSF with AZA in High Risk MDS Patients – Interim Analysis*

- **MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.,**
I. interní klinika – Klinika hematologie, VFN v Praze. *The Inspire Study in Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (HR-MDS): A Novel Phase 3 Study Adaptive Design for Hematological Malignancies in Adults*

- **Cosimo Lobello**
CEITEC – Středoevropský technologický institut – *Analysis of Mutational Landscape in Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma Identifies Novel Prognostic Markers*

- **doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.,**
Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze. *Genotypes of the Gene Encoding the Membrane Transporter SLC22A4 Are Associated with Molecular Relapse-Free Survival after Discontinuation of Imatinib Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia*
- **doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.,**
Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc. *Overall Survival Benefit of Ixazomib, Lenalidomide and Dexamethasone (IRD) over Lenalidomide and Dexamethasone (RD) in RRMM Patients Treated in Routine Clinical Practice: Results from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG)*
- **MUDr. Michaela Nováková, Ph.D.,**
Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol v Praze. *Deep Immunoprofiling By Flow Cytometry and NGS Reveals Distinct T Cell Profile in Pediatric Hepatitis-Associated Aplastic Anemia*
- **prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.,**
Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc. *Early Follicular Lymphoma Progression in Patients Treated with Frontline Immunochemotherapy with/without Rituximab Maintenance: Clinically Meaningful Even in Chemosensitive Individuals*
- **RNDr. Marianna Romžová, Ph.D.,**
CEITEC – Středoevropský technologický institut. *High Throughput Immunophenotyping and Expression Profiling at Single Cell Level Reveal BCR-ABL1 Dependent Surface Markers of Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells*
- **Ing. Zuzana Vrzalová, Ph.D.,**
CEITEC – Středoevropský technologický institut. *Characterization of Pathogenic Variants Associated with Hereditary Thrombocytopenias in Families from the Czech Republic* ■



61st ASH® Annual Meeting and Exposition

Orlando, Florida • December 7-10, 2019

Extravazace (paravazace) cytostatik – doporučení pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétrů

Vokurka S.¹, Maňásek V.², Navrátilová Hrabánková D.³, Šípová S.¹, Turková L.⁴,
Hajnová Fukasová E.⁵, Sýkorová Z.⁶, Kozáková Š.⁷, Mazúr R.⁸, Wintnerová J.⁹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín

³ 1. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze

⁴ Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady, Praha

⁵ Klinika onkologická FN Ostrava

⁶ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁷ Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁸ Nemocnice Znojmo

⁹ Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

Souhrn:

Východiska: Extravazace (paravazace) cytostatik jsou velmi významnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Preventivní a léčebné intervence snižují riziko komplikace nebo rozsah následků. Pracovní skupina autorů z odborných skupin připravila doporučení standardní péče.

Cíl: Základní souhrn doporučených postupů pro základní denní praxi, definovaných na základě poznatků z dlouhodobé, ověřené, prokázané praxe nebo ze shodných názorů zástupců odborných skupin.

Výsledky: Preventivní opatření jsou zásadním opatřením a zahrnují včasné zvážení indikace dlouhodobých žilních vstupů, volbu místa vpichu, kontrolu žilní linky před každou aplikací cytostatika a edukaci pacienta. Řešení extravazace především zahrnuje aplikaci antidot (dimethylsulfoxid, hyaluronidáza, dexrazoxan) a aplikaci

suchého chladu nebo tepla podle typu cytostatika. Nejsou doporučovány kortikoidy subkutánně, vlhké teplo nebo chlazení, komprese.

Závěr: Doporučené postupy přispívají k redukci rizika a následků extravazace. Individuálně na pracovištích může být rozsah doporučených intervencí rozšiřován.

Klíčová slova: chemoterapie, ošetřovatelství, extravazace.

Extravasation (Paravasation) of Chemotherapy Drugs – Recommendations for Standard Care in the Czech Republic based on Consolutions between Representatives of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Oncology Section of the Czech Nurses Association, and the Society for Ports and Permanent Catheters

Summary:

Background: Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs is a very significant complication in the treatment of cancer patients. Preventive and therapeutic interventions reduce the risk of this complication or the extent of its consequences. A working group of authors from expert groups prepared recommendations for standard care.

Purpose: To prepare a basic summary of recommended interventions for daily practice, based on knowledge from long-term, proven, evidence-based practice or on consensus opinions of representatives of expert groups.

Results: Preventive measures are essential and include early consideration of long-term venous access device indications, choice of injection site, venous line control before each chemotherapy drug application, and patient education. Interventions in cases of extravasation mainly involve the application of antidotes (dimethylsulfoxide, hyaluronidase, and

dexrazoxane) and the application of dry cold or heat, depending on the type of cytostatic drug. Corticosteroids injected subcutaneously, moist heat or cooling, and compression, are not recommended.

Conclusion: The recommended procedures will contribute to reducing the risk and consequences of extravasation. The range of recommended interventions can be expanded depending on individual clinical workplace policy and needs.

Key words: chemotherapy, nursing care, extravasation.

Úvod

Extravazace (paravazace) cytostatik z periferních žil jsou obávanou a reálnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Jde o velmi aktuální a s ohledem na možné zdravotní následky velmi důležitou

problematiku, která na některých pracovištích není stále definována k řešení v žádném standardním postupu, příp. jsou některé doporučené intervence sporné, opomíjené či si vzájemně napříč rozličnými centry, příp. publikacemi, odporují. Tento dokument shrnuje potřebný a zcela základní souhrn poznatků odpovídajících péči založené na poznatcích z dlouhodobé, ověřené či důkazní praxe nebo vycházející ze shodných názorů expertů odborných pracovních skupin. Zdroje, ze kterých bylo čerpáno, jsou uvedeny samostatně na konci dokumentu [1–7].

Postupy a intervence uvedené v tomto doporučení lze považovat za základní a pro běžnou praxi napříč pracovišti ČR za plně realizovatelné, a tedy standardní. Tento dokument ve formě doporučení si neklade za cíl a ani nemůže vymezit rozsah poskytované péče při extravazaci, která individuálně na jednotlivých pracovištích může rozsah zde uvedeného výrazně překračovat a rozšiřovat.

Pracovní skupina, která připravila tento dokument, zahrnuje zástupce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétrů. Členové pracovní skupiny vyvinuli maximální snahu o vytvoření písemného dokumentu, který definuje několik prakticky nesporných a v běžné denní onkologické praxi českých center velmi dobře přijatelných a realizovatelných bodů standardní péče a ošetření v rámci extravazace cytostatik s přihlédnutím k běžné dostupnosti prostředků v ČR.

Definice extravazace (paravazace) cytostatika z periferní žíly

Jedná se o situaci, kdy dojde k úniku cytostatika aplikovaného nitrožilně mimo žilní lumen do okolních tkání. Podle typu cytostatika a uniklého objemu dochází k poškození tkání různé

intenzity a rozsahu. Podle potenciálu působit poškození tkání se cytostatika dělí na **vezikanty** (zpuchýřující), **iritanty** (dráždivé) a **nonvezikanty** (nedráždivé) (**tab. 1**). V praxi musí být pozornost věnována všem případům extravazace s ohledem na možnost individuálně výraznějších reakcí i při úniku cytostatik nedráždivých (nonvezikanty).

Zásady prevence extravazace

Preventivní opatření jsou zásadní podmínkou pro minimalizaci rizika extravazace a jejích následků.

Je doporučeno:

1. S ohledem na délku indikované chemoterapie, charakter cytostatik, způsob podání (několikahodinové až několikadenní kontinuální aplikace) a další individuální okolnosti (např. spolupráce pacienta, stav periferních žil horních končetin, potřeba dalších intravenózních (i.v.)

aplikací) obecně upřednostnit volbu středně- a dlouhodobých žilních vstupů, jako jsou např. periferně zavedená centrální žilní kanyla (peripherally inserted central catheter – PICC), tunelizované centrální žilní katétrů a porty (viz také dále odstavec Indikace permanentních žilních vstupů).

2. Nezavádět periferní žilní vstup v oblasti kloubů, dolní končetiny, končetiny s lymfedémem nebo v oblasti, kde je riziko vzniku lymfedému (např. stav po exenteraci axily apod.), v místě hematomů a zánětů, při anamnéze opakovaně neúspěšných venepunkcí a v místě nebo distálně od místa předchozího náběru krve a nitrožilní aplikace. Rizikové jsou žíly drobné, fragilní, tvrdé, sklerotické, příliš pohyblivé (např. u seniorů). Rizikovými faktory pro extravazaci jsou stavy s insuficiencí cirkulace (Raynaudův syndrom, symptomatický diabetes mellitus, cévní onemocnění, lymfedém, syndrom horní duté žíly – vena cava sup

erior), obezita, neuropatie omezující schopnost vnímat případný rozvoj paravazace, prolongovaná aplikace infuze.

3. Upřednostňovat jako vhodné místo vstupu dostatečně široké žíly předloktí. Neměla by se používat volární (dlaňová) strana zápěstí a dolní končetiny, nejsou doporučeny žíly v kubitální jamce a na dorzu ruky. Individuálně lze při velmi dobré kvalitě žíly a spolupráci pacienta v případě nutnosti akceptovat i krátkodobé zavedení periferního žilního vstupu na dorzu ruky. Oblast dorza ruky však není obecně doporučena obzvlášť pro aplikaci zpuchýřujících cytostatik (vezikanty), kdy je nutno brát zřetel na těsný vztah šlach, svalů, cév a nervů v oblasti dorza ruky a s tím související vysoké nebezpečí závažných poškození až s nekrózou tkání při extravazaci rizikových cytostatik. Mezi ně řadíme především vezikanty, které se vážou na DNA a kde je poškození tkání nevratné,

a vysoce riziková jsou také cytostatika ze skupiny vezikantů bez vazby na DNA (tab. 1).

4. Kontrolovat žilní linku aspirací krve a proplachem 10–20 ml fyziologického roztoku před aplikací každého cytostatika.
5. Edukovat pacienta o projevech extravazace a nutnosti hlášení, provádět pravidelné kontroly stavu a příznaků extravazace v pravidelných intervalech během aplikace.

Zásady řešení extravazace (schéma 1)

1. **Ihned ukončit aplikaci cytostatika,** zachovat klid a rozvahu, uklidnit pacienta a komunikovat s ním, ponechat žilní vstup na místě, pokusit se o zpětné nasátí z postižené oblasti a poté vstup odstranit (v případě extravazace cytostatik ze skupiny taxanů (cabazitaxel,

Tab. 1 Cytostatika a další onkologická léčiva rozdělená podle potenciálu působit poškození tkání při extravazaci.

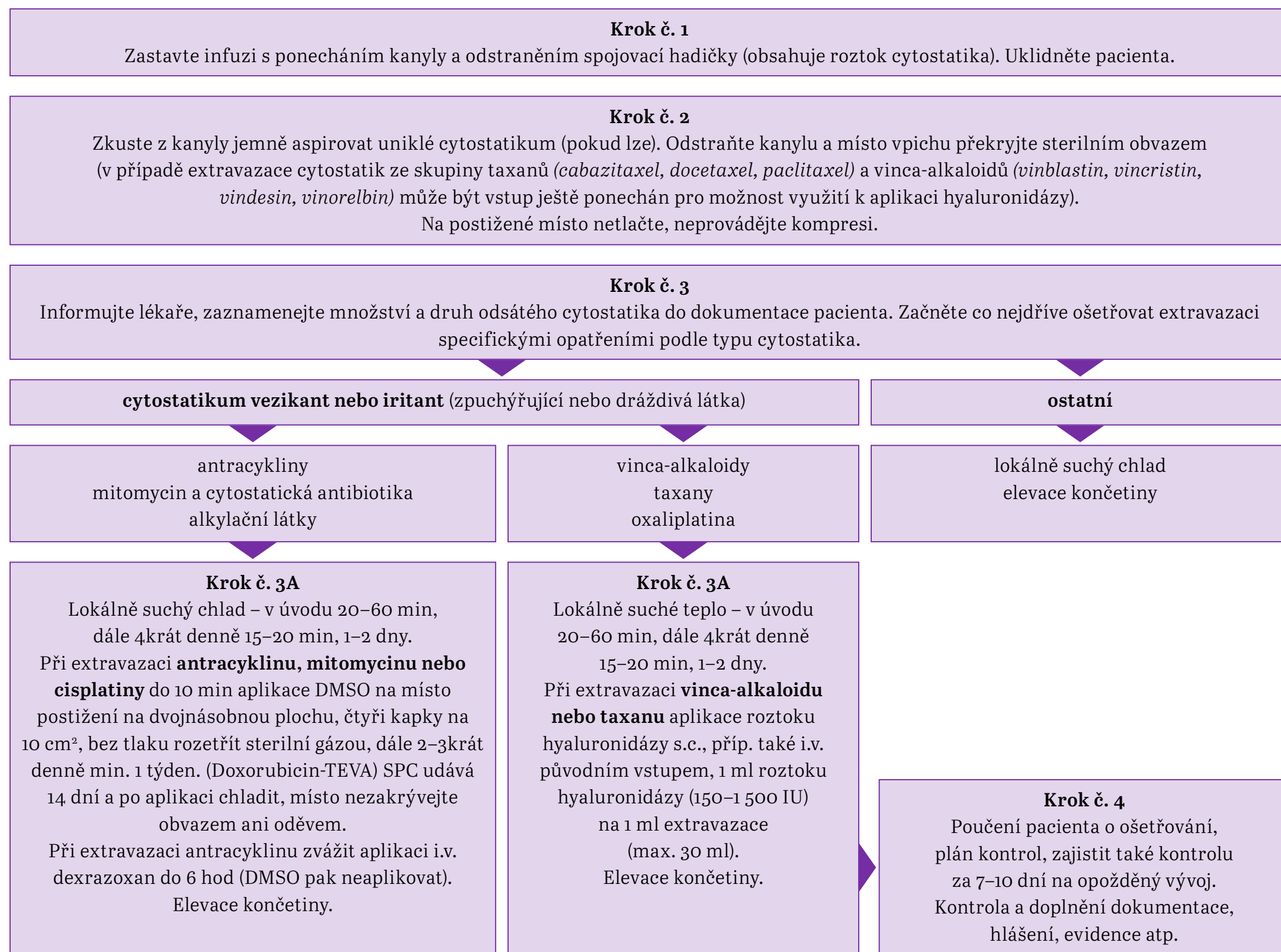
Vezikanty (zpuchýřující)	Iritanty (dráždivé)	Nonvezikanty (nedráždivé)
S vazbou na DNA:		
<i>Alkylační cytostatika</i> bendamustin, dacarbazin, karmustin, mechlorethamin	<i>Alkylační cytostatika</i> bendamustin, busulfan, fotemustin, ifosfamid, melphalan, streptozocin	arsenic-trioxid asparagináza bleomycin bortezomib cladribin cyklofosfamid cytarabin gemcitabin fludarabin interferon interleukin (IL-2) metotrexát monoklonální protilátky pemetrexed raltitrexed temsirolimus thiotepa
<i>Antracykliny</i> daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin	<i>Antracykliny</i> doxorubicin lipozomální	
<i>Protinádorová antibiotika</i> dactinomycin, mitomycin C, mitoxantron	<i>Inhibitory topoisomeráz I</i> irinotecan, topotecan	
Bez vazby na DNA:	<i>Inhibitory topoisomeráz II</i> etoposid, teniposid	
<i>Vinca-alkaloidy</i> vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin	<i>Deriváty platiny</i> karboplatina, cisplatina, oxaliplatina	
<i>Taxany</i> cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel	aflibercept fluorouracil ixabepilon metotrexát (vysoké dávky) trastuzumab-emtansin	
trabectedin		

Schéma 1 Extravazace

(paravazace) cytostatik –
schematické zobrazení.

V případě extravazace do podkoží
např. u portu nebo PICC katétru
postupujte jako u paravenózní
aplikace

PICC – periferně zavedená
centrální žilní kanyla,
SPC – souhrn údajů o přípravku,
i.v. – intravenózně,
s.c. – subkutánně,
DMSO – dimethyl sulfoxid



- docetaxel, paclitaxel) a vinca-alkaloidů (vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin) může být vstup ještě ponechán pro možnost využití k aplikaci hyaluronidázy), netlačit na postiženou oblast, žádné vlhké obklady (pouze suché působení tepla nebo chladu podle typu cytostatika – viz dále), elevace a úleva postižené končetiny, označení oblasti extravazace, vedení dokumentace.
- 2. Informovat lékaře** o vzniklé situaci k zajištění ordinace úkonů a dalších případných individuálních postupů dle metodik pracoviště (např. forma hlášení a evidence události, vedení dokumentace).
 - 3. Nejsou doporučovány kortikoidy** injekčně k lokální aplikaci do postiženého místa.
 - 4. Aplikace speciálních antidot podle typu cytostatika:**
Dostupnost přípravků může být limitována registrací a dovozem. Je doporučeno vyvinout maximální snahu

o zajištění pohotovostní zásoby na pracovišti.

- 4.1 DMSO 99%** – „scavanger“ – vylučuje volné kyslíkové radikály, urychluje clearance extravazátu z tkání a je doporučen pro lokální aplikaci po extravazaci antracyklinů (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin), mitomycinu C a cisplatiny. V případě extravazace antracyklinů se DMSO aplikuje tehdy, když nebude použit dexrazoxan (viz níže). První dávka DMSO je aplikována optimálně do 10 min po paravazaci na místo postižení do oblasti velikostí dvakrát větší, než je postižená plocha, čtyři kapky na plochu povrchu kůže o velikosti 10 cm² bez tlaku rozetřít sterilní gázou, 3× denně po dobu min. 1 týdne (v případě extravazace doxorubicinu (TEVA) uvádí Souhrn údajů o přípravku (Summary of product characteristics – SPC) [7] aplikace minimálně 14 dní

s chlazením oblasti po aplikaci). Místo nezakrývejte obvazem ani oděvem. **Aktuální dostupnost v ČR:** DMSO – Dimethylsulfoxid 99%, surovina (dimethylsulfoxid 99% 50 gm) v kapalném skupenství pro magistraliter přípravu v lékárně, expedice z lékárny individuálně v množství a způsobem dle potřeb a procesů pracoviště, použitelnost 6 měsíců.

- 4.2 Hyaluronidáza (150 U/ml)** – v případě extravazace cytostatik ze skupiny taxanů (cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel) a vinca-alkaloidů (vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin). Enzymaticky degraduje kyselinu hyaluronovou, která je jednou z hlavních složek v mezibuněčném prostoru tkání. Odbourávání mezibuněčné hmoty a zvýšení permeability vazivových tkání zlepšuje absorpci uniklého cytostatika. V SPC s hyaluronidázou není exaktně stanoven postup

pro použití v případě extravazace, nicméně obecně je doporučeno podání do 1 hod po paravazaci. Obvyklá dávka je 1 ml (150 IU) hyaluronidázy na 1 ml paravazátu [8]. V 1 ml aqua pro injectione může být naředěno 150–1500 IU hyaluronidázy, 0,4 ml může být podáno kanylou těsně před odstraněním, zbylé množství se aplikuje do okolí paravazátu podkožně. Optimální je užití jehly o velikosti 25 G nebo 27 G a požadovaný objem podat v pěti dávkách do okolí paravazátu. Na každou aplikaci je vhodné užit jinou jehlu. Maximální denní dávky v chirurgii při i.v. aplikaci jsou do 4500 U, resp. 30 ml. **Aktuální dostupnost v ČR:** Hylase Dessau, bal. à 10 amp. à 150 IU, SÚKL t.č. neregistrováno.

4.3 **Dexrazoxan** – chelatační činidlo, vazbou na železo omezuje vznik komplexů antracyklin železo

produkcí kardiotoxické radikály. Uplatňuje se v případě řešení extravazací antracyklinů (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin). Dexrazoxan byl ve studiích podáván nitrožilně po dobu 3 dnů (1000, 1000 a 500 mg/m²), s iniciální dávkou nejpozději 6 hod po extravazaci. S infuzí dexrazoxanu nemá být aplikován DMSO a studené obklady by měly být odstraněny 15 min před podáváním a během podávání dexrazoxanu. Je doporučeno podat dexrazoxan i.v. do velké žíly v oblasti vzdálené od místa extravazace, optimálně na kontralaterální končetině. **Aktuální dostupnost v ČR:** Cyrdanax 20 mg/ml inf. piv., dexrazoxanum 250 mg nebo 500 mg v lahvičce, úprava dávky, rekonstituce a další ředění dle příbalových instrukcí léčiva.

5. **Aplikace suchého tepla nebo chladu:** Ideálně např. ve formě gelových sáčků krytých do vhodné, suché bavlněné

nebo lněné textilie nebo papírové utěrky, aby nedošlo k přímému kontaktu gelového sáčku a kůže. **Suché teplo** – za účelem disperze a diluce extravazátu, použít v případě extravazace oxaliplatin, taxanů a vinca-alkaloidů. Aplikovat v úvodu 20–60 min, dále 4× denně 15–20 min po dobu 1–2 dnů.

Suchý chlad – za účelem ohraničení a neutralizace extravazátu, použít v případě extravazace cisplatin ošetřované DMSO a dále vezikantů s vazbou na DNA (tab. 1), suchý chlad lze jinak využít také u extravazací všech dalších cytostatik, kromě těch doporučených k aplikaci suchého tepla. Aplikovat v úvodu 20–60 min, dále 4× denně 15–20 min po dobu 1–2 dnů.

6. **Ochrana před působením slunce** při extravazaci dacarbazinu.
7. **Zajištění následných kontrol a sledování vývoje.**

Extravazace do podkoží z centrálního žilního vstupu

V případě extravazace do podkoží s dobrou dostupností (např. oblast nad membránou žilního portu nebo jeho okolí) lze použít zásady jako v případě extravazace z periferní žíly (zastavení infuze a aspirace roztoku ponechaným centrálním žilním katétrem) uvedené výše. Při horší lokalizovatelnosti extravazátu, větším objemu, podezření na kumulaci léčiva v mediastinu, pohrudnici nebo v podkožní oblasti hrudníku a krku je vždy nutné provést obratem vyšetření výpočetní tomografií k dokumentaci postižené oblasti. S ohledem na charakter cytostatika se doporučuje individuální plán péče ve spolupráci s hrudními chirurgy, pneumology a se zajištěním pečlivé observace s kontrolami vývoje v době alespoň do 2 týdnů (chirurgická intervence, podání antibiotik, intravenózních kortikoidů a analgetik). Dexrazoxan je doporučen při extravazaci antracyklinů.

Indikace permanentních žilních vstupů

Indikace pro elektivní zavedení střednědobého nebo dlouhodobého žilního vstupu v onkologii vychází ze zhodnocení stavu žilního systému pacienta, délky plánované terapie, vlastností léčiva a frekvence jeho podávání. Je vhodné vybrat optimální druh žilního vstupu před zahájením protinádorové léčby, indikace z důvodu vyčerpání periferního přístupu s poškozením žil by měla být minulostí.

1. **Hledisko časové** – uvažujte o zavedení permanentního žilního vstupu v případě, že je plánována léčba delší než 1 měsíc. Volit lze mezi PICC kanylou, tunelizovanou centrální venózní kanylou a nitrožilním portem. Při trvání léčby do 3 měsíců může být optimální možností PICC, při předpokládané délce léčby více než 6 měsíců je doporučován port. Pro délku léčby 3–6 měsíců lze zvolit kterýkoli z uvedených vstupů, záleží především

na stavu žilního systému a preferenci pacienta. Ambulantní dlouhodobá léčba s frekvencí podání léčiv každé 3–4 týdny je vhodná k zavedení portu, naopak u střednědobé terapie s častější aplikací do žilního řečiště je vhodnější PICC nebo tunelizovaná centrální venózní kanyla. Žilní vstup lze využít rovněž ke krevním odběrům, pacient nemusí podstupovat opakované venepunkce, což je výhodou zvláště v případě léčby pacienta po chirurgické intervenci v axile.

2. **Hledisko cytostatika** – do centrálního řečiště je doporučeno podávat především cytostatika, která mají chemické vlastnosti poškozující endotel, anebo ta, která nesou riziko poškození pacienta v případě extravazace. V tomto ohledu jsou nejnebezpečnější vezikanty, zpuchýřující cytostatika (**tab. 1**). Celá řada dalších cytostatik má potenciál poškození tkání, přičemž z běžně užívaných látek jde především o tato

dráždivá cytostatika (iritanty) – melfalan, ifosfamid, etoposid, 5-fluorouracil, metotrexát, platinové deriváty, irinotekan a topotekan.

Modelové příklady:

- 4× chemoterapie AC (doxorubicin, cyklofosfamid) při karcinomu prsu → PICC, 6 měsíců léčba AC-T(P) → port;
- malignity s dlouhodobou adjuvancí a/nebo s potenciálem více cyklů terapie, jako jsou např. kolorektální karcinom, karcinom ovaria, metastatický karcinom prsu → port;
- malignity s nejistou délkou léčby v úvodu, jako např. lokoregionálně pokročilý spinocelulární karcinom jícnu → PICC;
- nádory hlavy a krku, obzvláště v případě tracheostomie → PICC;
- lymfomy s bulky postižením → port.

Závěr

Zajištění spolehlivého a bezpečného žilního vstupu je nedílnou součástí péče o aktivně léčené onkologické pacienty. Z důvodu možných závažných trvalých následků extravazace rizikových cytostatik ze skupiny vezikantů a iritantů je nutné dodržovat doporučené postupy ve vztahu k prevenci a léčbě extravazace. V době narůstajícího počtu onkologických pacientů, ať už s vyššími riziky extravazace (vyšší věk pacientů, obezita, komorbidity), nebo naopak s předpokladem potřeby zachovaného periferního žilního řečiště do budoucna (nižší věk pacientů, prodloužení života obecně), je nezbytně nutné věnovat zvýšenou pozornost indikacím pro zavedení středně- nebo dlouhodobých žilních vstupů, které jsou navíc v dnešní době poměrně dobře dostupné.

Literatura

1. Pittiruti M, Capozzoli G, Delfino A (eds.). Venous access – a practical textbook. Rome: Antonio Delfino Editore 2018.
2. Maňásek V. Extravazace cytostatik – prevence a doporučené postupy. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 93–99. doi: 10.14735/amko201693.
3. Charvát J, et al. Žilní vstupy dlouhodobé a střednědobé. Praha: Grada Publishing 2016.
4. Pérez Fidalgo JA, Garcia Fabregat L, Cervantes A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO/EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii167–vii173. doi: 10.1093/annonc/mds294.
5. Mader I, Furst-Weger PR, Mader RM, et al. Extravasation of cytotoxic agents: compendium for prevention and management. New York: Springer 2010.
6. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(6): 323–346. doi: 10.3322/CA.2008.0015.
7. SPC – DOXORUBICIN TEVA 2 mg/ml, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (č. j. 28185/2016). Příloha č. 3 k rozhodnutí o registraci sp. zn. sukls124962/2009.
8. SPC – Hylase „Dessau“ 150 IU. Prášek pro přípravu injekčního roztoku. Příloha č. 2 k rozhodnutí o převodu registrace sp. zn. sukls26323/2013.

BESREMI[®] – ropeginterferon alfa-2b: Novinka v léčbě pravé polycytémie

Alena Lavičková
ÚKBH FN Plzeň

Souhrn: Ropoginterferon alfa-2b je novou léčebnou možností pro pacienty s diagnózou polycythemia vera. Vzhledem k farmakologickým účinkům a nové pegylační technologii umožňuje aplikaci terapeutické dávky v intervalech jedenkrát za 14 dní nebo jedenkrát za měsíc. Toto aplikační schéma umožňuje snížení frekvence nežádoucích účinků, které často doprovázejí léčbu jinými interferony. Předplněné pero usnadňuje nastavení individuální dávky a aplikaci pacientem nebo poučenou osobou. Na nekontrolovatelné buněčné proliferaci

se významně podílí JAK2 mutace. Výsledky klinických studií potvrdily snížení alelické mutační nálože JAK2 V617F u nemocných s PV. Po 36 měsících léčby ropeginterferonem alfa-2b bylo zaznamenáno 70,5 % kompletních hematologických odpovědí. Téměř u 50 % pacientů byla po 36 měsících léčby zaznamenána kompletní hematologická odpověď se snížením alelické mutační zátěže.

Klíčová slova: polycythemia vera, ropeginterferon alfa-2b, myeloproliferativní neoplazie.

Abstract: Ropoginterferon alfa-2b is a new treatment option for the patients diagnosed with polycythemia vera. Due to its pharmacological effects and the new pegylation technology, it allows the administration of a therapeutic dose at intervals of once every 14 days or once a month. This dosing scheme allows to reduce the frequency of adverse reactions, which often accompany treatment with other interferons. The pre-filled pen facilitates individual dose adjustment and easy administration by the patient or instructed person. JAK2 mutations play an important role in

uncontrolled cell proliferation The results of clinical studies confirmed reducing allele burden of the JAK2 V617F mutated cells in PV patients. After 36 months of ropeginterferon alfa-2b treatment, patients achieved to a complete hematological response in 70.5%. Almost 50% of patients had a hematologic response with improved disease burden after 36 months of treatment.

Key words: polycythemia vera, ropeginterferon alfa-2b, myeloproliferative neoplasm.

Ph negativní MPN a JAK2 mutace

Polycythemia vera je BCR-ABL negativní myeloproliferativní neoplazie (MPN). MPN jsou charakterizovány nadbytečnou proliferací jedné nebo více myeloidních řad, rozvojem fibrózy kostní dřeně, splenomegalií

a rizikem transformace do akutní leukemie. U všech MPN je zvýšené riziko trombotických ev. hemoragických komplikací. Velká část pacientů nese získanou mutaci V617F cytoplazmatické Janusovy tyrozin kinázy 2 (JAK2). Enzym JAK2 je zapojen do signální dráhy, která přenáší signál z cytokinového receptoru do jádra buněk, kde ovlivňuje transkripci genů. Záměna valinu za fenylalanin při bodové mutaci JAK2 destabilizuje autoinhibiční doménu tohoto enzymu a způsobuje deregulaci kinázové aktivity.

Následně dochází k fosforylaci STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), a tím k nekontrolované buněčné proliferaci a přežívání hematopoetických prekurzorů.

Mutace poskytuje hemopoetickým buňkám proliferační výhodu.

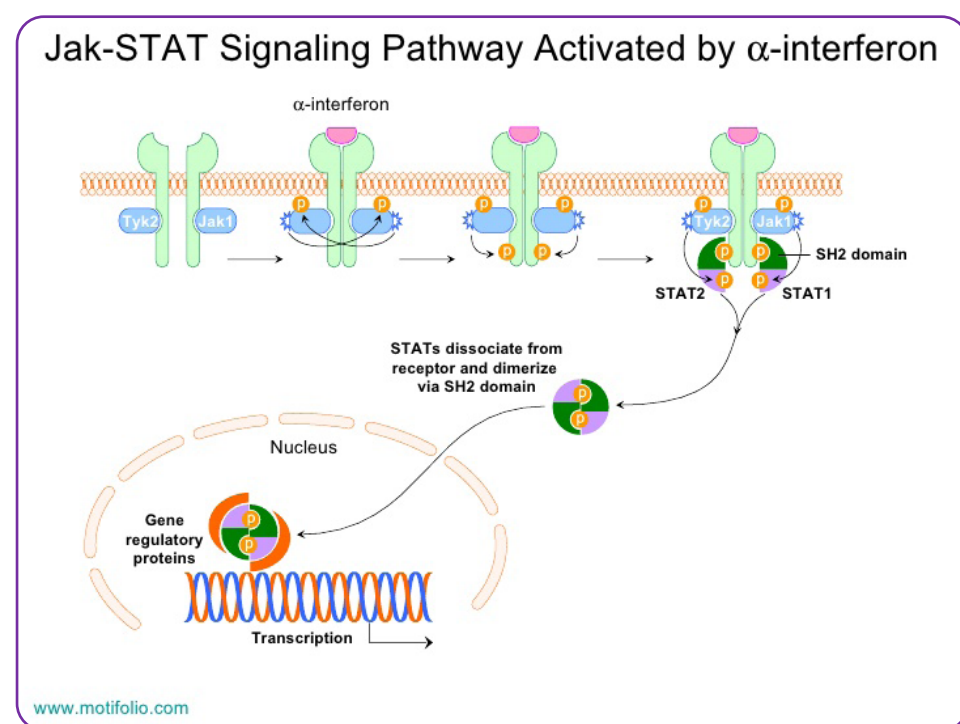
Mutace JAK2 V617F se vyskytuje až u 95 % nemocných s polycytemií vera, 50–60 % nemocných s esenciální trombocytemií a 50–60 % pacientů

s PMF. Dalšími somatickými mutacemi, které mohou ovlivnit fenotyp MPN, jsou mutace JAK2 exon 12 (3–5 % PV), mutace CALR (cca 20 % ET, 25 % PMF) a MPL mutace (cca 5 % ET a 5 % PMF). Zmiňované mutace jsou tzv. „driver mutace“ neboli řídicí mutace. Další průběh onemocnění mohou ovlivňovat i ostatní tzv. „nondriver mutace“ (např. TET2, ASXL1, SRSF2, IDH1/2, EZH2 atd.). Jejich přítomnost se může podílet na progresi a leukemické transformaci MPN (1, 5, 6, 17).

Interferon alfa

Bylo prokázáno, že interferon alfa má inhibiční účinek na proliferaci hematopoetických buněk a progenitorových buněk kostní dřeně a antagonizuje působení růstových faktorů a dalších cytokinů, které hrají roli ve vývoji myelofibrózy. Toto působení se může podílet na léčebných účincích interferonu alfa u polycythemia vera. Dále bylo

prokázáno, že interferon alfa je schopen snížit mutační zátěž alely *JAK2 V617F* u pacientů s onemocněním polycytemia vera (15, 16).



Obr. 1 Antiproliferační efekt interferonu je zprostředkován JAK-STAT cestou po navázání interferonu na cytokinový receptor (Masumi A., *Hematopoietic StemCell and Response To Interferon*, 2012)

Léčba PV dle rizikových skupin:

Nejčastějšími komplikacemi MPN včetně polycytemia vera jsou trombotické příhody (hluboké žilní trombózy, plicní embolizace, ischemické cévní mozkové příhody, infarkt myokardu). Cílem léčby PV je snížení rizika trombózy, ale také snížení rizika rozvoje myelofibrózy, přechodu do akutní leukemie a minimalizace rizika krvácivých komplikací. Vyšší riziko trombózy koreluje s anamnézou již prodělané trombotické příhody, věkem nemocného, vyšší hladinou leukocytů, ale také s alelickou zátěží $JAK2 > 50\%$. Pacienti s vysokou alelickou zátěží mají 3,56× vyšší riziko trombózy. Vyšší alelická zátěž *JAK2 V617F* je také dávána do souvislosti s vyšším rizikem rozvoje myelofibrózy (6, 9).

Mezinárodní pracovní skupiny pro MPN navrhly různé doporučené postupy pro prognostické skórování nemocných s PV a z toho vyplývající návrh terapie.

Všechny zohledňují věk a prodělanou trombotickou příhodu jako základní rizikové faktory.

Současná světová a evropská doporučení pro léčbu polycytemia vera řadí interferon do první terapeutické linie u nemocných s vysokým rizikem vhodných k cytoreduktivní terapii.

Obecně je u mladších nemocných s nízkým rizikem doporučována léčba malou dávkou ASA a snižování hematokritu pod 45 % venepunkcemi ev. erythrocytaferézou. U starších nemocných nebo mladších nemocných s prodělanou trombotickou příhodou nebo rizikovými faktory je doporučována cytoreduktivní léčba – u mladších nemocných interferonem, u starších hydroxyureou. Při intoleranci nebo selhání léčby 1. linie je možno použít kinázové inhibitory (ruxolitinib) (1, 3, 4, 7).

Jako příklad na **obrázku č. 2 a 3** uvádím doporučení CEMPO a ELN. Rozdíly jsou vyznačeny červeně.

Obr. 2 Doporučení léčby PV dle stratifikace rizik CEMPO
(Central European Myeloproliferative Neoplasma Organisation)

	Standardní riziko	Vysoké riziko	Vysoké riziko
věk	< 70	< 70	> 70
	Bez prodělané TEN Bez trombofilie Bez KV rizik	Prodělaná TEN Trombofilie KV rizika	
Léčba 1. linie	Venepunkce + ASA	ASA + IFN	ASA + HU nebo INF
Léčba 2. linie	ASA + IFN, ev. ANG	ASA + HU nebo JAK inhibitor	ASA + JAK inhibitor

Obr. 3 Doporučení léčby PV dle stratifikace rizik ELN (European Leukemi Net)

Riziko		Léčba
nízké	Věk pod 60 let bez anamnézy trombózy	ASA 100 mg denně, venepunkce
vysoké	Věk nad 60 let a/nebo anamnéza trombózy	Cytoredukce (+/- venepunkce) ASA 100 mg denně 1. linie – HU nebo INF 2. linie – ruxolitinib při selhání HU

ASA – kyselina acetylosalicylová, HU – hydroxyurea, IFN – interferon, KV – kardiovaskulární

Ropeginterferon alfa-2b

Ropeginterferon alfa-2b je rekombinantní interferon alfa-2b konjugovaný s methoxypolyethylenglykolem (mPEG) se 2 větvemi ve stupni substituce 1 mol polymeru/mol proteinu. Průměrná molekulová hmotnost je přibližně 60 kDa, z toho složka PEG tvoří přibližně 40 kDa.

Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru je pro léčbu PV schválený EMA (European Medicines Agency) od února 2019. Je indikován k monoterapii dospělých s polycytemia vera bez symptomatické splenomegalie. Dávkovací pero umožňuje nastavení dávky po 50 µg. Léčba začíná titrační fází. Iniciální dávka je 100 µg s.c. (u nemocných s jinou cytoreduktivní léčbou 50 µg). Dávka se každé 2 týdny postupně zvyšuje o 50 µg až do dosažení stabilizace hematologických parametrů (hematokrit <45 %, trombocyty <400 × 10⁹/l, leukocyty <10 × 10⁹/l). Maximální doporučená

jednorázová dávka je 500 µg jednou za dva týdny. Současně se postupně snižuje případná jiná užívaná cytoreduktivní léčba. Následuje udržovací fáze. Dávka, při které je dosaženo stabilizace hematologických parametrů má být podávána v intervalu jednou za dva týdny po dobu nejméně 1,5 roku. Poté může být dávka upravena, nebo může být prodloužen interval podávání až na 1× za čtyři týdny.

Pokud se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, má být podávaná dávka snížena ev. léčba dočasně přerušena, dokud nežádoucí účinky neodezní. Léčba má být dále znovu zahájena v nižší dávce, než je dávka, která nežádoucí účinky vyvolala.

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby ropeginterferonem jsou leukopenie (19,1 %), trombocytopenie (18,5 %), artralgie (12,9 %), únava (12,4 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (11,2 %), flu like syndrom (10,7 %), myalgie (10,7 %), pyrexie (8,4 %), pruritus (8,4 %), zvýšená

alaninaminotransferáza (8,4 %), anemie (7,9 %), bolest končetin (6,7 %), alopecie (6,7 %), neutropenie (6,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (6,2 %), bolest hlavy (6,2 %), průjem (5,6 %), třesavka (5,1 %), závrať (5,1 %) a reakce v místě injekce (5,1 %). Závažnými nežádoucími účinky mohou být fibrilace síní (1,1 %), deprese (1,1 %) a akutní stresová porucha (0,6 %).

Léčba je kontraindikována při neléčeném onemocnění štítné žlázy, při těžkých psychických poruchách, zejména se suicidálními tendencemi, u těžkých kardiovaskulárních onemocnění, nedávné cévní mozkové příhodě, přítomnosti autoimunitního onemocnění, dekompenzované cirhóze jater a při konečném stadiu onemocnění ledvin (GFR <15 ml/min). Blíže viz SPC přípravku (10).

Klinické studie

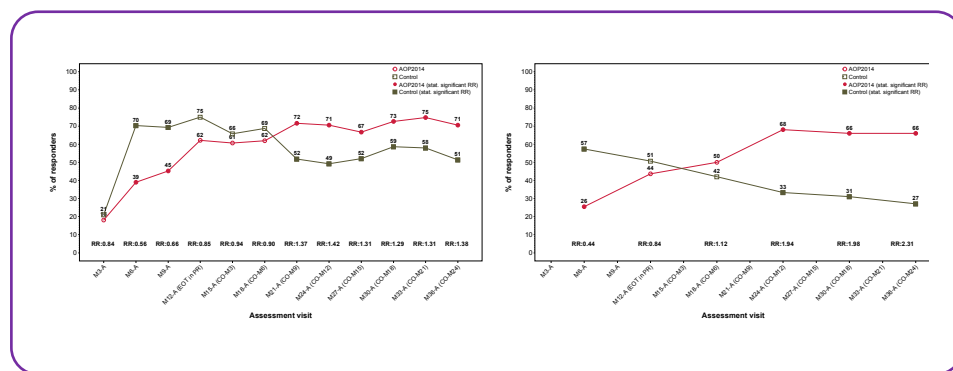
Dlouhodobou účinnost a bezpečnost přípravku Besremi® potvrdily klinické studie.

Mezi první patří studie PEGINVERA – prospektivní, multicentrická, otevřená studie, která potvrdila primární cílové parametry (účinnost a bezpečnost) a ověřovala toleranci jednotlivých dávek od 50–540 µg. Průměrná jednotlivá dávka v této studii byla 264 µg ropeginterferonu alfa-2b. 90 % pacientů dosáhlo hematologické remise (47 % kompletní, 43 % parciální). Molekulárně-genetická odpověď byla zaznamenána u 68% nemocných (21 % kompletní, 47 % parciální) (2, 10).

PROUD – PV – otevřená, randomizovaná studie fáze III hodnotila účinnost a bezpečnost ropeginterferonu alfa-2b ve srovnání s hydroxyureou u 254 dospělých nemocných s onemocněním polycytemia vera (randomizace 1:1). Nemocní byli stratifikováni na základě předchozí expozice hydroxyurey, věku při screeningu (≤60 nebo >60 let) a přítomnosti tromboembolických příhod v anamnéze. Nemocní dosud neléčení hydroxyureou (n = 160) nebo léčení hydroxyureou (n = 94)

byli randomizováni do skupin, jimž byl podán ropeginterferon alfa-2b, nebo hydroxyurea. Dávka se postupně zvyšovala v závislosti na snášenlivosti a léčebné odpovědi (u ropeginterferonu alfa-2b od 50 do 500 mikrogramů podávaných subkutánně jednou za dva týdny). Průměrná jednotlivá dávka po 12 měsících léčby byla 382 (± 141) mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b.

Hematologická odpověď (definovaná jako hematokrit <45 % bez flebotomie v posledních 3 měsících, trombocyty <400 × 10⁹/l a leukocyty <10 × 10⁹/l) byla zaznamenána u 43,1 % [53/123 pacientů]



Obr. 4 Třileté výsledky studie PROUD – PV a prodloužené fáze studie

v rameni s ropeginterferonem alfa-2b po 12 měsících léčby.

Do otevřené prodloužené studie fáze IIIb – CONTINUATION – PV – bylo zařazeno 171 dospělých nemocných s polycytemia vera, kteří předtím dokončili studii PROUD-PV. 95 nemocným byl i nadále podáván ropeginterferon alfa-2b (v dávce 50 až 500 mikrogramů podávané subkutánně jednou za dva, tři až čtyři týdny). Průměrná jednotlivá dávka po 36 měsících léčby (12měsíční léčba ve studii PROUD-PV a 24měsíční léčba v prodlužovací studii) byla 363 (± 149) mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b. (2, 7, 10, 13).

Po 36 měsících léčby dosáhlo kompletní hematologické odpovědi 70,5 % pacientů. Téměř u 50 % nemocných byla zjištěna kompletní hematologická odpověď se zlepšením mutační alelické zátěže. Nemocní vykazovali statisticky významný rozdíl v zátěži alely JAK2V617F (19,7 %) a změně

alelické nálože JAK2 V617F oproti výchozí hodnotě (–22,9 %). Nebyl prokázán leukemogenní ani kancerogenní vliv léčby ropeginterferonem.

Závěr

Rpeginterferon alfa-2b je účinný a bezpečný v dlouhodobé terapii PV. Ovlivňuje základní patofyziologické mechanismy vzniku onemocnění s možností navození remise choroby. U nemocných s PV indukuje vysokou míru klinické, hematologické a molekulární odpovědi.

Literatura

1. Hatalova A, Schwarz J, Gotic M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. Eur J Haematol 2018. Dostupné z doi: 10.1111/ejh.13156.
2. Heinz Gisslinger, Christoph Klade, Pencho Georgiev et al. Evidence for Superior Efficacy and Disease Modification after Three Years of Prospective Randomized Controlled Treatment of Polycythaemia Vera Patients with Ropeginterferon Alfa-2 b Vs. HU/BAT. Blood 2018 132: 579; z doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118715>.

3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018; 32(5): 1057–1069.
4. McMullin MF, Harrison CN, Ali S. Guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019 Jan 184(2): 176–191. doi: 10.1111/bjh.15648
5. Ancochea A, Alvarez-Larrán A, Morales-Indiano. The role of serum erythropoietin level and JAK2 V617F allele burden in the diagnosis of polycythaemia vera. *Br J Haematol.* 2014 Nov 167(3): 411–417. doi: 10.1111/bjh.13047
6. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B. JAK2V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol.* 2014 May; 89(5): 517–523.
7. Heinz Gisslinger, Veronika Buxhofer-Ausch. Long-Term Efficacy and Safety of Ropeninterferon Alfa-2 b in Patients with Polycythemia Vera – Final Phase I/II Peginvera Study Results, presented at 60th ASH Annual Meeting, December 1–4, 2018 San Diego Oral and Poster ABSTRACT.
8. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al; for the CYTO-PV Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2013; 368: 22–33. 2. Barbui T, Masciulli A, Marfisi MR, et al. *Blood.* 2015; 126(4): 560–561.
9. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *nn Hematol.* 2019 Mar 08; doi: 10.1007/s00277-019-03625-x
10. Besremi, SPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information_cs.pdf
11. Them NC, Bagienski K, Berg T, Gisslinger B. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2 b. *Am J Hematol.* 2015 Apr; 90(4): 288–294. doi: 10.1002/ajh.23928. Epub 2015 Mar 2.
12. Verger E, Soret-Dulphy J, Maslah N, Roy L. Ropeninterferon alpha-2 b targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells in vitro and in vivo. *Blood Cancer J.* 2018 Oct 04; 8(10): 94. doi: 10.1038/s41408-018-0133-0
13. Heinz Gisslinger, Bettina Gisslinger, Martin Schalling Evidence for Superior Efficacy and Disease Modification after Three Years of Prospective Randomized Controlled Treatment of Polycythemia Vera Patients with Ropeninterferon Alfa-2 b Vs. HU/BAT, 60th ASH Annual Meeting, December 1–4, 2018 San Diego Oral and Poster ABSTRACT
14. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* 2013; 122(6): 893–901.
15. Gowin K, Jain T, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alpha-2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. *Leuk Res* 2017; 54: 73–77.
16. Kiladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B, Interferon.alpha for the therapy of MPN: targeting the malignant clone. *Leukemia.* 2016 Apr; 30(4): 776–781.
17. Raulings JS, Rosel KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway, *J Cell Sci,* 3/2004, 15; 117; 1281–1283.

Emicizumab – základní informace a dostupnost v rámci České republiky

Maroš Uher

Medical Manager, Roche, s. r. o.

Hemofilie A je vrozené krvácivé onemocnění charakterizované nedostatkem srážecího faktoru VIII (FVIII) či poruchou jeho funkce. Základním klinickým projevem choroby je krvácení, jehož rozsah a intenzita zpravidla odpovídá koagulační aktivitě faktorů v plazmě (1). Podstata léčby hemofilika dosud spočívala pouze v substituci chybějícího faktoru VIII, a to buď profylakticky, nebo až při objevení se krvácení. Plazmatický poločas plazmatického nebo rekombinantního FVIII je 8–12 hodin, v případě přípravků s prodlouženým poločasem se prodlužuje

přibližně pouze 1,5krát a jediná možná forma podání je intravenózně (2, 3). Navzdory pokroku v péči o hemofilické pacienty, který nastal zavedením profylaktické léčby FVIII do praxe, zůstávají určité limity v dosahování terapeutických cílů, kterými jsou nulový počet léčených krvácení a eliminace spontánních krvácení do kloubů. Dvě až tři krvácení do stejného kloubu mohou způsobit ireverzibilní a progredující strukturální poškození (4). Navíc téměř u každého třetího člověka s těžkou formou onemocnění se tato terapie může komplikovat tvorbou neutralizačních

protilátek proti podávanému FVIII (tzv. inhibitor). Rozvojem inhibitoru se výsledky léčby (větší riziko život ohrožujících krvácení, rozvoj cílových kloubů) a kvalita života pacienta zhoršují. Lékem volby u většiny pacientů s inhibitorem FVIII jsou přípravky s tzv. bypassovou aktivitou (BPA), tedy rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) či koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (aPCC) (5).

Naprosto novým a přelomovým léčebným přístupem k hemofilii A je tzv. nefaktorová léčba, která se rychle rozvíjí. Kromě genové terapie, která snad

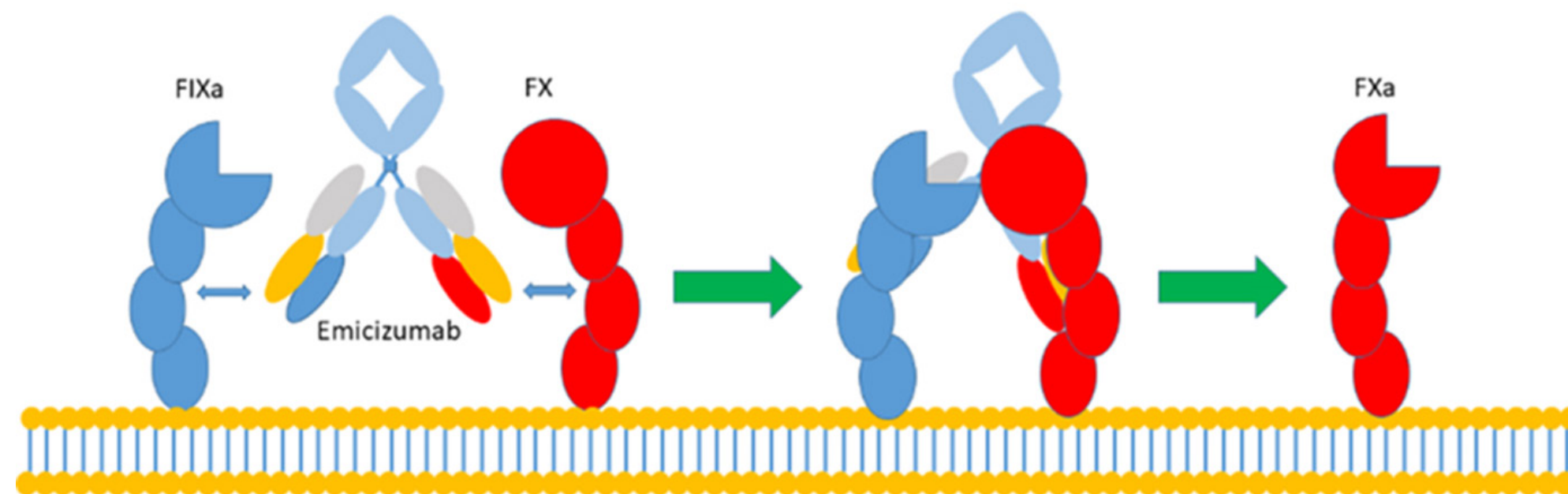
již brzy bude dostupná v běžné klinické praxi, je už nyní v České republice dostupný první zástupce nefaktorové léčby emicizumab.

Emicizumab (HEMLIBRA®, F. Hoffmann – La Roche Ltd.) je rekombinantní humanizovaná bispecifická monoklonální protilátka imunoglobulinu G4 (IgG4), která přemostuje aktivovaný faktor IX (FIXa) s faktorem X (FX), čím nahrazuje část kofaktorové funkce aktivovaného faktoru VIII (FVIIIa) a obnovuje hemostázu (**viz obrázek 1**) (6). Nemá žádný strukturní vztah k faktoru VIII ani není jeho sekvenčním homologem. Funkce emicizumabu tak není ovlivněna přítomností inhibitoru FVIII a rovněž tvorbu inhibitoru FVIII neindukuje. Přestože dlouhodobě upravuje hemostázu, nelze emicizumab využít pro zvládnutí průlomového krvácení. Emicizumab rovněž ovlivňuje vyšetření aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) a všechna vyšetření na bázi aPTT, jako je jednostupňové vyšetření aktivity

faktoru VIII. Ke sledování činnosti tohoto přípravku, stanovení dávky pro náhradu faktorů nebo antikoagulaci nebo měření titrů inhibitorů faktoru VIII u pacientů na profylaxi proto nelze používat výsledky laboratorních koagulačních testů na bázi aPTT (7).

Emicizumab je indikován k rutinní profylaxi krvácivých epizod u pacientů s hemofilií A s inhibitorem faktoru VIII, nebo s těžkou hemofilií A (FVIII < 1 %) bez

inhibitoru faktoru VIII. Tento lék mohou používat všechny věkové kategorie a je podáván subkutánně. V nasycovacím období (první měsíc) je frekvence dávkování jednou týdně, v režimech udržovacího dávkování je možná variabilita od jednou týdně až po jednou měsíčně, což představuje nezanedbatelný přínos pro zvýšení pohodlí pacienta (**viz obrázek 2**) (7). Režim udržovacího dávkování určuje lékař po dohodě



Obr. 1 Schématický mechanismus účinku emicizumabu

s pacientem (pečující osobou) tak, aby byla zajištěna dostatečná hladina léku v plazmě a adherence pacienta k léčbě.

Sledování účinnosti, bezpečnosti, kvality života, či farmakokinetiky

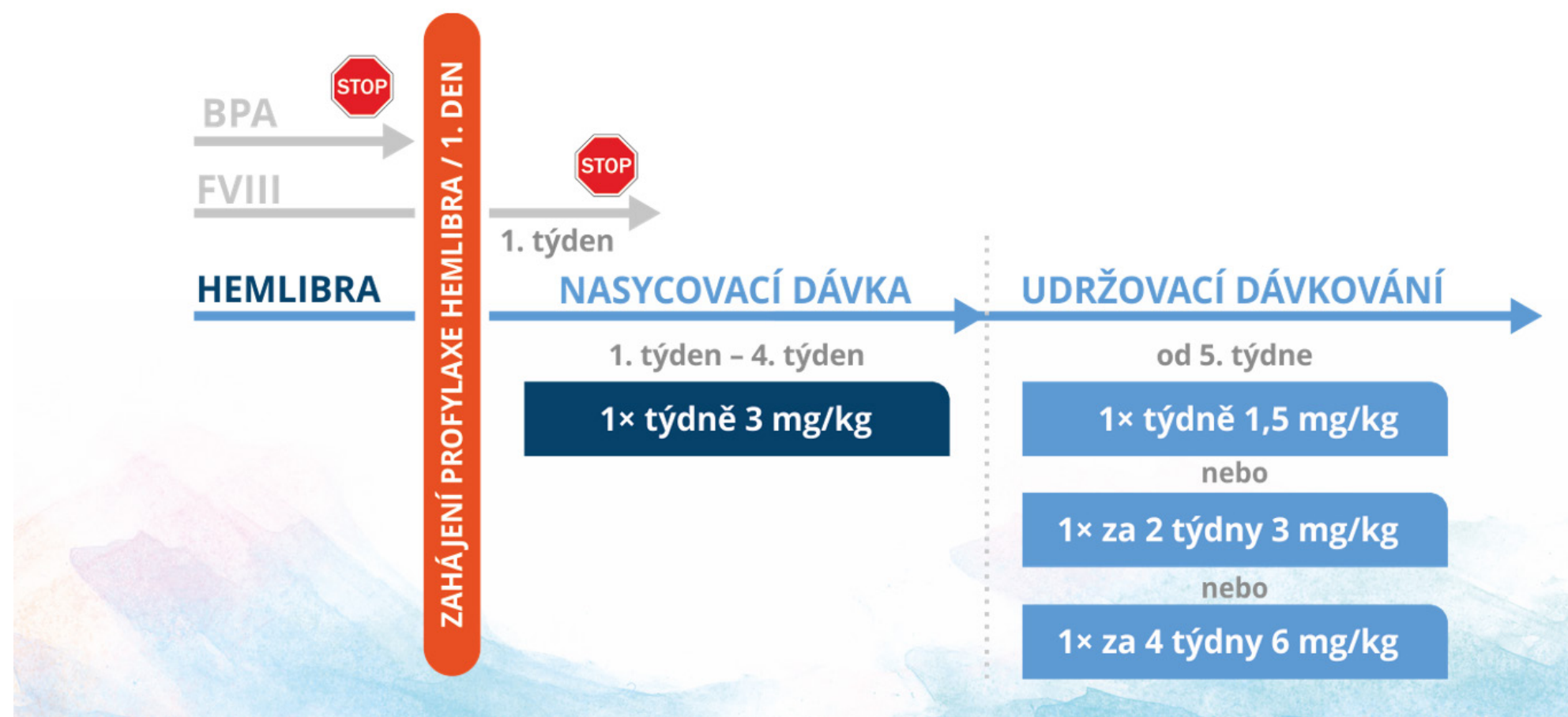
emicizumabu u pacientů s hemofilií A s inhibítorem FVII nebo bez něj u dětské, dospívající a dospělé populace bylo cílem klinického programu fáze III s názvem HAVEN. Ve studiích HAVEN 1–4

(400 účastníků) bylo prokázáno, že léčba emicizumabem vedla v porovnání s předchozí léčbou bypassovými přípravky nebo plazmatickým či rekombinantním FVIII ke klinicky významnému snížení léčených krvácení (8–12).

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinickém hodnocení byly trombotická mikroangiopatie (TMA) a trombotické příhody včetně trombózy kavernózního splavu (CST) a trombózy povrchových žil s kožní nekrózou. Všechny tyto případy byly hlášeny při konkomitantním podávání aktivovaného koncentráту protrombinového komplexu (aPCC) v průměrných násobných dávkách > 100 U/kg/24 hodin a déle. Nejčastějšími vedlejšími účinky hlášenými u ≥ 10 % pacientů léčených nejméně jednou dávkou, byly reakce v místě vpichu (20 %), bolest kloubů (15 %) a bolest hlavy (14 %) (7).

Emicizumab je v současné době dostupný pacientům v České republice. Přípravek je prozatím hrazen jen v indikaci rutinní profylaxe krvácivých epizod

Dávkovací schéma při zahájení profylaxe přípravkem HEMLIBRA®



Obr. 2 Dávkovací schéma při zahájení profylaxe přípravkem

u nemocných s hemofilií A s prokázaným vysokým titrem inhibitoru faktoru VIII (nad 5 Bethesda jednotek). Pro těžké hemofiliky typu A doposud nebyla stanovena úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění. S platností od 1. 1. 2020 se lék účtuje zdravotní pojišťovně spolu s příslušným výkonem jako zvlášť účtovaný přípravek. HEMLIBRA® je nyní součástí přílohy 12 úhradové vyhlášky, což znamená, že je hrazen mimo paušální úhrady nemocnic. Stanovení úhrady v indikaci rutinní profylaxe krvácivých epizod u nemocných s těžkou hemofilií A bez inhibitoru faktoru VIII je nyní předmětem správného řízení.

Literatura

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): e1–47.
2. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017; 130(21): 2251–2256.
3. Pelland-Marcotte MC, Carcao MD. Hemophilia in a Changing Treatment Landscape. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019; 33(3): 409–423.
4. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*. 2014; 20(4): 459–463.
5. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(4): 553–562.
6. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One*. 2013; 8(2): e57479.
7. Hemlibra SPC. Datum poslední revize textu 11. 4. 2019. 2019; Dostupné na: www.sukl.cz/file/87789_1_1.
8. Mahlangu J. Emicizumab for the prevention of bleeds in hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther*. 2019; 19(8): 753–761.
9. Oldenburg J, Levy GG. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2194–2195.
10. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019; 134(24): 2127–2138.
11. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379(9): 811–822.
12. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(6): e295–e305.

Hematologie

Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

Toto vydání bylo umožněno
díky finanční pomoci těchto firem:



AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES



Hematologie 1/2020 Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

Vychází 4× ročně.

VYDÁVÁ: Česká hematologická společnost ČLS JEP

Sekretariát: Jarmila Mouková, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, Brno 625 00

IČ: 00444359

PŘEDSEDA REDAKČNÍ RADY: prof. MUDr. Mayer Jiří, CSc.

REDAKČNÍ RADA: doc. MUDr. Čermák Jaroslav, CSc., prof. MUDr. Doubek Michael, Ph.D., MUDr. Jindra Pavel, Ph.D.,
Mgr. Kouřilová Petra, MUDr. Mikulenkova Dana, prof. MUDr. Papajík Tomáš, CSc., prof. RNDr. Pospíšilová Šárka, Ph.D.,
prof. MUDr. Starý Jan, DrSc., doc. MUDr. Žák Pavel, Ph.D.

EDITOR: prof. MUDr. Faber Edgar, CSc.

TECHNICKÝ EDITOR: MUDr. Semerád Lukáš

GRAFICKÉ ZPRACOVÁNÍ: DTP SOLEN, s.r.o.

Datum vydání: 19. 2. 2020

www.facebook.com/clsjep/