

Hematologie 3/1

Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

2022

2023

Z obsahu...

**Výroční konference Evropské společnosti
pro transplantace krvetvorných buněk / EBMT**

Pracovní schůzka expertní skupiny EWALL

**XXVIII. česko-slovenská konference o trombóze a hemostáze
a XX. česko-slovenská konference laboratorní hematologie**

Obsah Hematologie

3/2022 – 1/2023

- 3** Slovo úvodem
- 4** Výroční konference Evropské společnosti pro transplantace krvetvorných buněk / EBMT
- 6** Pracovní schůzka expertní skupiny EWALL
- 8** Scemblix® (asciminib) – první STAMP inhibitor určený pro léčbu nemocných s chronickou myeloidní leukémií
MUDr. Lukáš Semerád, Ph.D.
- 10** XXVIII. česko-slovenská konference o trombóze a hemostáze a XX. česko-slovenská konference laboratorní hematologie
- 13** Fosfomycin (Fomicyt®) – staronové intravenózní antibiotikum a jeho využití u neutropenických pacientů
MUDr. Milan Navrátil
- 15** Udělení Ceny Ligy proti rakovině Praha 2022
- 16** Dne 1. 12. 2022 se v Praze na ÚHKT konala 17. výroční členská schůze České leukemické skupiny – pro život, z. s., (CELL) a Leukemické sekce ČHS ČLS JEP
- 19** Ruxolitinib v léčbě reakce štěpu proti hostiteli
MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc., ÚHKT Praha

Slovo úvodem

*Vážené kolegyně a kolegové,
po kratší odmlce vychází první číslo Newsletteru v roce 2023. Po volbách do výboru ČHS došlo k mírné obměně redakční rady. S přípravou Newsletteru mi následující 4 roky bude pomáhat MUDr. Vladimíra Čapounová a Mgr. Petra Lukešová.*

Přemýšlel jsem, jak Newsletter dále tematicky směřovat, a myslím si, že by neměl konkurovat našemu časopisu Transfuze a hematologie dnes. Chtěli bychom, aby Newsletter přinášel zajímavé a významné informace z oblasti České hematologické a České lékařské

společnosti JEP. Rádi bychom upozornili na proběhlé akce konané pod záštitou ČHS a samozřejmě na výjimečné odborné výsledky, kterých naši členové dosáhli a byli za ně oceněni. Newsletter bude přinášet informace o aktuálních problémech, které v současné době řeší výbor ČHS. Posledním okruhem témat budou příspěvky odborného rázu, kterými chceme upozornit na skutečně zásadní odborné novinky jak ve farmakoterapii, tak i v indikacích léčby.

Dnešní výtisk shrnuje kongresy a setkání odborných pracovních skupin v roce 2022. Potěšilo nás, že pan prof. MUDr. L. Smolej, Ph.D., z FNHK

a Mgr. V. Šeda, Ph.D., z brněnského CEITEC Masarykovy univerzity obdrželi Cenu Ligy proti rakovině Praha za soubor publikací týkajících se chronické lymfocytární leukemie. Z odborné tematiky upozorňujeme na nový lék asciminib pro refrakterní CML, ruxolitinib v indikaci léčby GVHD a fosfomycin pro léčbu závažných infekčních komplikací.

S pozdravem a přáním hezkého dne

*prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
MUDr. Vladimíra Čapounová
Mgr. Petra Lukešová*

Výroční konference Evropské společnosti pro transplantace krvetvorných buněk / EBMT

V minulosti jsme vás již informovali, že v roce 2018 ČR získala ve velké konkurenci dalších evropských zemí pořadatelsví **Výroční konference Evropské společnosti pro transplantace krvetvorných buněk**, známé pod názvem **EBMT** (European Society for Blood and Marrow Transplantation). Toto pořadatelsví bylo původně získáno pro rok 2021, nicméně kvůli globální pandemii byla EBMT konference přeložena, a nakonec se uskutečnila v termínu **19.–23. 3. 2022**. Změna termínu nám samozřejmě zásadně komplikovala přípravy, nicméně dala šanci uskutečnit tento kongres v prezenční podobě hybridní formou, a nikoliv pouze virtuálně. Bohužel těsně před zahájením nám zcela zkrřížila

plány velká uprchlická vlna z Ukrajiny v důsledku agrese Ruska na Ukrajinu. Pražské Kongresové centrum začalo sloužit jako centrum pro uprchlíky a přes veškerou snahu nalézt alternativní místo nám toto znemožnilo uspořádat kongres v původní formě, a tak musel být opět bohužel uspořádán virtuálně. To samozřejmě znamenalo velkou komplikaci, neboť 2 týdny před začátkem kongresu se celá organizace musela „překlopit“ do plně virtuální formy. Troufám si však říci, že tuto výzvu se podařilo organizačnímu výboru (prezidenty kongresu byli Pavel Jindra (dospělí) a Petr Sedláček (děti), vědeckým sekretářem pak Edgar Faber) spolu s kanceláří EBMT zdárně zvládnout bez zásadnějších organizačních zádrhelů.

Nicméně hladká organizace kongresu je jen částí úspěchu. Pro úspěch kongresu jako celku je mnohem zásadnější počet účastníků a kvalita odborného programu. Je potěšující, že i po této stránce splnil kongres nejvyšší měřítko – svou úroveň a počtem účastníků se vrátil do předcovidových dob. Na kongres se zaregistrovalo více než 5000 účastníků z 90 zemí a zásadní sdělení (např. prezidentské sympozium apod.) sledovalo „živě“ více než 3000 sledujících. Na 163 přednáškových blocích (orální sekce, workshopy, edukační sekce) pak zaznělo 768 přednášek od 467 řečníků z 34 zemí.

Podobně bohatá byla i sesterská část, kterou ve spolupráci s vrchními sestrami z ostatních transplantačních center

ČR a sesterskou sekci EBMT perfektně připravila Mgr. Klára Kabátová-Maxová (Plzeň), prezidentka sesterské části EBMT.

Výše uvedená čísla by však nic neznamenal, pokud by za nimi nebyla kvalita odborného programu. Dle přímého i následného ohlasu je zřejmé, že odborný program byl jak aktuální, tak atraktivní, protože pokrýval všechna „hot topic“ transplantační hematologie a hematoonkologie. Účastník kongresu tak dostal dokonalou a ucelenou představu

nejen o aktuálním stavu buněčné terapie (kromě transplantací i CAR-T a jiné typy celulární léčby), ale i o jejím dalším směřování.

Je potěšující, že příležitosti prezentovat se v „domácím“ prostředí využili lékaři všech českých transplantačních center, a to jak formou přijatých sdělení, tak formou vyzvaných edukačních přednášek a spolupředsednictví v jednotlivých sekcích. Podařilo se tak dobře prezentovat vynikající úroveň české transplantační hematologie.

Navázat po 17 letech na pořadatelsví EBMT bylo velkým úkolem a výzvou. Díky úsilí a organizačního výboru, kde byli zastoupeni odborníci všech center ČR, a jejich výborné spolupráci se přes všechny uvedené komplikace podařilo uspořádat špičkový kongres, na který může být česká hematologie hrdá. Všichni, kdo se na tomto úspěchu podíleli, zaslouží velký dík!

Za organizační výbor EBMT 2022

Pavel Jindra a Petr Sedláček,
prezidenti kongresu

Pracovní schůzka expertní skupiny EWALL

Ve dnech **24. a 25. 6. 2022** se v prostorách Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze konala **pracovní schůzka expertní skupiny**

EWALL (European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia). Šlo o první schůzku tohoto odborného konsorcia po 2,5leté pauze vynucené

covidovou pandemií. Schůzky se zúčastnilo 31 osob z 11 evropských zemí, z toho 21 bylo přítomno osobně, 10 on-line. Zastoupeno bylo 10 národních studijních skupin, konkrétně anglická (UKALL), dánská (NOPHO), česká (CELL), francouzská (GRAALL), holandská (HOVON), dvě italské (GIMEMA, NILG), německá (GMALL), polská (PALG), španělská (PETHEMA) a švédská (SWOG); přítomen byl i zástupce Slovenska. V popředí zájmu byla tematika cílené léčby ALL v první linii a problematika T-ALL. Pracovní schůzka umožnila diskuzi nad běžícími akademickými výzkumnými projekty a dala podnět k přípravě několika společných evropských studií na principu personalizované protinádorové léčby.



20 mg 40 mg BID 2x denně

SCEMBLIX® je první a jediný inhibitor specificky zaměřený na ABL1 Myristoylové vazebné místo (STAMP)¹⁻³

NOVÁ TERAPIE CML S POTENCIÁLEM ZMĚNIT STANDARD PÉČE.¹

SCEMBLIX® více než zdvojnásobil MMR v 96. týdnu (37,6 %) vs. bosutinib (15,8 %).⁴

Výsledky studie ASCEMBL s 233 dospělými pacienty s Ph+ CML-CP, dříve léčených ≥2 TKI: 157 pacientů léčeno lékem SCEMBLIX® v dávce 40 mg dvakrát denně a 76 pacientů dostávalo bosutinib v dávce 500 mg jedenkrát denně, dokud nedošlo k nepřijatelné toxicitě nebo selhání léčby.¹

INDIKACE léku SCEMBLIX® (asciminib) tablety³: SCEMBLIX® je inhibitor kináz indikovaný k léčbě dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukémií s pozitivním filadelfským chromozomem (Ph+ CML) v chronické fázi (CP), kteří byli dříve léčeni dvěma nebo více inhibitory tyrozinkináz (TKI).

Zkrácená informace o přípravku Scemblix®

Scemblix® 20 mg potahované tablety

Scemblix® 40 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: asciminib 20 mg, asciminib 40 mg. **Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma inhibitory tyrosinkinázy. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pokud dojde k vynechání dávky o méně než přibližně 6 hodin, je třeba dávku užít a další dávku užít podle plánu. Pokud dojde k vynechání dávky o více než přibližně 6 hodin, je třeba dávku vynechat a další dávku užít podle plánu. Asciminib má být trvale vysazen u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 20 mg dvakrát denně. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známám a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem torsade de pointes, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimoizid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktory CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin. **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem a alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby se pacienti pociťující závratě, únavu nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, pruritus. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, dyspnoe, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, horečka, edém, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. **Datum registrace:** 25.8.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 14.12.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.*

Reference: **1.** Rea D., M.J. Mauro, et al.: A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*, 2021. 138(21): 2031-2041. **2.** Manley P.W., L. Barys and S.W. Cowan-Jacob, The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*, 2020. 98: 106458. **3.** Souhrn údajů o léčivém přípravku Scemblix® (SPC), datum poslední revize textu 14.12.2022, www.sukl.cz. **4.** Rea D., A. Hochhaus, et al.: Efficacy and safety results from ASCEMBL, a phase 3 study of asciminib vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥2 prior tyrosine kinase inhibitors: wk 96 update. Ústní prezentace na: EHA2022; 10.-12. června 2022, Vídeň, Rakousko.

Scemblix® (asciminib) – první STAMP inhibitor určený pro léčbu nemocných s chronickou myeloidní leukémií

MUDr. Lukáš Semerád, Ph.D.

Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) jsou více než 20 let základem léčby chronické myeloidní leukemie (CML), která je charakterizována přítomností Philadelphia (Ph+) chromozomu a patologického fúzního genu *BCR::ABL1*. V rámci první léčebné linie je možné podávat TKI imatinib, nilotinib a dasatinib, pro další linie léčby je navíc k dispozici TKI bosutinib a ponatinib. U části nemocných s CML se může v průběhu léčby rozvinout rezistence nebo intolerance na jeden, popřípadě více TKI. V takových případech je indikována změna TKI. Svízelnou situaci představuje terapeutické rozhodování u pacientů, kteří jsou rezistentní na většinu dostupných TKI

nebo se u nich rozvine závažná toxicita TKI.

Výše vyjmenované TKI fungují tak, že přímo inhibují ABL1 kinázovou doménu fúzního proteinu BCR::ABL1. Protože rezistence TKI může souviset s mutacemi právě v ABL1 kinázové doméně, hledají se léky, které využívají alternativní inhibiční vazebné místo.

Asciminib je první alosterický STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) inhibitor, který se specificky váže na myristoylovou kapsu v ABL1 a uzavírá ji do neaktivní konformace, čímž inhibuje patologickou aktivitu fúzního proteinu BCR::ABL1.

Klinická účinnost a bezpečnost asciminibu v léčbě pacientů s chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi se selháním efektu nebo intolerancí ke dvěma či více TKI byla hodnocena v klinické studii ASCEMBL. Do této klinické studie fáze III bylo zařazeno celkem 233 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2:1 do dvou ramen, a to do ramene s asciminibem 40 mg dvakrát denně (n = 157), nebo bosutinibem 500 mg jednou denně (n = 76). Pacienti se známou přítomností mutací T315I nebo V299L nebyli do studie ASCEMBL zahrnuti. Pacienti pokračovali v léčbě v rámci studie, dokud nedošlo k nepřijatelné toxicitě nebo

k selhání léčby. Medián trvání léčby byl 103 týdnů u pacientů užívajících asciminib a 31 týdnů u pacientů užívajících bosutinib. Primárním cílem studie byla přítomnost velké molekulární remise onemocnění (MMR) ve 24. týdnu léčby a klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla přítomnost MMR v 96. týdnu léčby. Velké molekulární remise (MMR) ve 24. týdnu léčby bylo dosaženo u 25,5 % pacientů léčených asciminibem ve srovnání s 13,2 % pacientů léčených bosutinibem (1). Tato výhoda asciminibu přetrvávala i v 96. týdnu léčby, kdy ve velké molekulární remisi bylo 37,6 % pacientů zařazených do větve s asciminibem a pouze 15,8 % pacientů ve větvi s bosutinibem (2).

Ve studii ASCEMBL ukončilo léčbu asciminibem kvůli nežádoucím účinkům 5,8 % pacientů ve srovnání s 21,1 % ve skupině s bosutinibem (1). U pacientů, kteří byli v této klinické studii zařazeni do větve s asciminibem v dávce 40 mg dvakrát denně, se nežádoucí účinky grade ≥ 3 vyskytly v 79/156 (50,6 %)

případech (2). Nejčastěji se jednalo o trombocytopenii, neutropenii a diarrheu. Dalším nežádoucím účinkem asciminibu může být rozvoj arteriální hypertenze. Proto v průběhu léčby asciminibem musí být pacientům pravidelně kontrolován krevní tlak.

Podávání aciminibu se v těhotenství nedoporučuje, a to s ohledem na předpokládané pravděpodobné škodlivé účinky pro plod.

Léčivý přípravek Scemblix® (asciminib) byl na základě výsledků studie ASCEMBL dne 25. srpna 2022 registrován Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro léčbu dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi, kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma tyrozinkinázovými inhibitory (TKI), bez ohledu na to, zda u nich byla rezistence nebo intolerance na předchozí TKI (3). Léčivý přípravek Scemblix® (asciminib) je v České republice dostupný a je možné jej indikovaným pacientům podávat,

a to v počáteční doporučené dávce 40 mg dvakrát denně, popřípadě také v redukované dávce 20 mg dvakrát denně. V současné době přípravek Scemblix® (asciminib) nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a o jeho úhradu je nutné žádat revizního lékaře příslušné zdravotní pojišťovny na základě tzv. paragrafu 16.

Reference

1. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021;138(21): 2031-2041.
2. Réa D, Hochhaus A, Mauro MJ et al. EHA Congress 2022; Efficacy and Safety Results from ASCEMBL, a Phase 3 Study of Asciminib vs Bosutinib in Patient with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after ≥ 2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: WK 96. Abstract S155.
3. Platné SPC přípravku Scemblix, datum revize textu 14. prosince 2022.

CZ2301116832/01/2023

XXVIII. česko-slovenská konference o trombóze a hemostáze a XX. česko-slovenská konference laboratorní hematologie

Pracovníci IV. interní hematologické kliniky FNHK ve spolupráci s agenturou Hanzo.cz organizovali tentokrát již XXVIII. česko-slovenskou konferenci o trombóze a hemostáze. Zcela nově jsme spojili tento kongres s XX. česko-slovenskou konferencí laboratorní hematologie. Akce se konala 14.–16. 9. 2022 v Kongresovém centru ALDIS v Hradci Králové a účastnilo se jí 300 registrovaných účastníků a přibližně 50 studentů LFHK, kteří měli vstup zdarma. Neobvykle velký počet účastníků přijel ze Slovenska, především z FN Martin.

Ve slavnostní sekci Rokitanského přednáška byl přednesen příspěvek prof. Angeliky Bátorové na téma „Trombóza pri myeloproliferatívnych neopláziách“. Přednášku určenou pro oblast laboratorní hematologie přednesl prof. Miroslav Penka na téma „Trombofilie a laboratorní diagnostika“, a to v sekci Chrobákova přednáška.

Na konferenci vystoupili především řečníci, kteří se dlouhodobě zabývají složitým tématem septických stavů v hemostáze a vývojem poznatků v oblasti diagnostiky změn hemostázy



XX. ČESKO - SLOVENSKÁ KONFERENCE LABORATORNÍ HEMATOLOGIE

14.–16. 9. 2022
Kongresové centrum Aldis
Hradec Králové

a léčebných přístupů, které se neustále významně mění. Prof. J. Fazekas názorně ukázal a vysvětlil problematiku hemostázy a sepse, doc. Gröttke hovořil o zásadách léčby septických pacientů na antikoagulační terapii a doc. Dulíček následně referoval o využití antitrombinu v klinické praxi.

Programové uspořádání bylo ve srovnání s předchozími konferencemi

pozměněné, jelikož hlavním cílem bylo vytvoření dostatečného prostoru pro diskuzi. Za jedno z nejzajímavějších setkání lze považovat „diskuzi u kulatého stolu“, kde byla velmi živě probírána účelnost a rozsah genetických vyšetření s cílem odhalení trombofilních mutací a účelnost a bezpečnost peripartální antikoagulační profylaxe. Této diskuse se účastnili odborníci z oblasti genetiky, porodnictví a klinické hemostázy. V laboratorní diagnostice byla pozornost věnována klonálním stavům prezentujících



doc. Mgr. L. Slavík, Ph.D.

se pancytopenií, dále legislativní problematice v hematologické laboratoři a diagnostice heparinem indukované trombocytopenie. Blok angiologické společnosti byl věnován ambulantní léčbě plicní embolie, intervenční léčbě u žilního tromboembolismu, dále profylaxi trombózy u onkologických pacientů a lékovým interakcím u DOAC.

Samostatný blok přednášek za Slovenskou spoločnosť hemostázy a trombózy byl věnován prof. Peteru Kubiszovi, který byl společně



MUDr. Mikulenková při kvízech

s prof. Malým zakladatelem tohoto kongresu. Před zahájením bloku prof. Staško připomenul celoživotní práci prof. Kubisze a doc. Lipšice, kteří nás v roce 2022 opustili.

Závěrem mi dovoluji, abych poděkoval zejména doc. Petru Dulíčkovi a Mgr. Iloně Fátorové za přípravu velmi zdařilé akce.

*prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
Přednosta IV. Interní
hematologické kliniky FNHK*



prof. Smetana a doc. Pecka

FOMICYT[®]

fosfomycinum

ANTIBIOTIKUM K LÉČBĚ ZÁVAŽNÝCH, ŽIVOT OHROŽUJÍCÍCH INFEKcí



Fomicyt 40 mg/ml prášek pro infuzní roztok



prášek pro infuzní roztok, 1 ml inf. roztoku obsahuje fosfomycinum 40 mg



40 MG/ML INF PLV SOL 10 x 4G kód SÚKL 0240762

Bez věkového omezení
novorozenci – senioři



Bez kontraindikací
vyjma hypersenzitivity na
obsažené látky

Bez lékových interakcí
nebo zkřížených rezistencí



Zkrácená informace o přípravku Fomicyt 40 mg/ml prášek pro infuzní roztok:

Složení: Jeden ml infuzního roztoku obsahuje fosfomycinum 40 mg. **Indikace:** Antibiotikum; přípravek Fomicyt je indikován pro všechny věkové skupiny k léčbě infekcí, pokud je podávání antibakteriálních přípravků, které se běžně doporučují pro počáteční léčbu takových infekcí, považováno za nevhodné (viz SPC). **ATC kód:** J01XX01. **Dávkování a způsob podání:** Denní dávka fosfomycinu se stanoví na základě indikace, závažnosti a místa infekce, citlivosti patogenu (patogenů) na fosfomycin a ledvinové funkce. U dětí je určována také věkem a tělesnou hmotností (viz SPC). Přípravek Fomicyt je určen k intravenóznímu podání. Infuze má trvat nejméně 15 minut při podání dávky 2 g, nejméně 30 minut při podání dávky 4 g a nejméně 60 minut při podání dávky 8 g. Je nezbytné zajistit, aby byl fosfomycin podáván pouze do žil. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC). **Zvláštní upozornění a opatření:** In vitro bylo zjištěno, že u fosfomycinu dochází k rychlé selekci rezistentních mutací. Pokud je to možné, doporučuje se podávat fosfomycin jako součást kombinovaného antibakteriálního léčebného režimu, aby se snížilo riziko selekce rezistence. Hypersenzitivní reakce: během léčby fosfomycinem se mohou vyskytnout závažné a někdy i fatální hypersenzitivní reakce, např. anafylaxe nebo anafylaktický šok (viz SPC). U fosfomycinu byla hlášena kolitida související s bakterií Clostridioides difficile a pseudomembranózní kolitida (viz SPC). U pacientů dostávajících fosfomycin, zejména během dlouhodobé léčby, je nutné pravidelně sledovat koncentraci sodíku, draslíku a riziko sodíkového přetížení. Je nutné monitorovat i počet leukocytů z důvodu hematologických reakcí (viz SPC). **Interakce:** U pacientů léčených antibiotiky byly hlášeny četné případy zvýšené aktivity perorálních antikoagulantů. Jako rizikové faktory se jeví závažnost infekce nebo zánětu, věk pacienta a celkový zdravotní stav. **Těhotenství a kojení:** Udaje o intravenózním podávání fosfomycinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Fosfomycin prochází placentou. Kojení: po podání fosfomycinu bylo malé množství zjištěno v mateřském mléku. Jsou dostupné pouze omezené informace o užívání fosfomycinu během kojení, proto se nedoporučuje podávat ho kojícím ženám jako léčbu první volby. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné zvláštní studie, ale pacienti mají být poučeni, že byly hlášeny případy zmatenosti a astenie. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NU jsou erytematózní výsev vyrážky na kůži, porucha iontové rovnováhy, reakce v místě vpichu injekce, porucha chuti a gastrointestinální poruchy. Významné NU: anafylaktický šok, kolitida související s antibiotiky a pokles počtu leukocytů (viz SPC). **Předávkování:** Při parenterálním podání fosfomycinu byly hlášeny případy hypotonie, somnolence, poruchy elektrolytů, trombocytopenie a hypoprotrombinémie. V případě předávkování musí být pacient sledován (zejména hodnoty elektrolytů v plazmě/séru) a případná léčba má být symptomatická a podpůrná. K podpoře eliminace léčivé látky močí se doporučuje rehydratace (viz SPC). **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a obsah balení:** Číré lahvičky ze skla třídy I s pryžovou zátkou (brombutylová pryž) a odtrhovacím víčkem: 2 g (ve 30ml lahvičce) v baleních po 10 lahvičkách, 4 g (ve 30ml lahvičce) v baleních po 10 lahvičkách nebo 8 g (v 50ml lahvičce) v baleních po 1 lahvičce nebo po 10 lahvičkách. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Pouze na jedno použití. Fomicyt musí být před podáním rekonstituován a naředěn (viz SPC). **Držitel rozhodnutí o registraci:** INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH, Von-Humboldt-Straße 1, 64646 Heppenheim, Německo. **Registrační číslo:** 15/060/19-C. **Datum první registrace:** 25.9.2019. **Datum revize textu:** 27.3.2021.

Fosfomycin (Fomicyt®) – staronové intravenózní antibiotikum a jeho využití u neutropenických pacientů

MUDr. Milan Navrátil

Fosfomycin je vcelku již letité antibiotikum objevené ve Španělsku v roce 1969. Jedná se o baktericidní antibiotikum, které narušuje tvorbu bakteriální membrány, a to jak u spektra Gram-pozitivních, tak i Gram-negativních bakterií. Jeho účinnost je dokladována u *Enterococcus species* (včetně *E. faecalis* a *E. faecium* bez ohledu na rezistenci k vancomycinu), *Staphylococcus aureus* (bez ohledu na rezistenci k methicillinu) a *S. epidermidis*, u Gram-pozitivních bakterií a u opačného spektra Gram-negativních bakterií *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli*, *Klebsiella*

a *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. a *Proteus mirabilis*.

Údaje z literatury ukazují i na dobrou aktivitu fosfomycinu proti multirezistentním (ESBL produkujícím) *Enterobacteriaceae*. Stejně tak i další data ukazují na možnost použití u karbapenem-rezistentních nebo karbapenemázu produkujících Gram-negativních bakterií, a to včetně *Pseudomonas aeruginosa*. Synergický efekt byl prokázán v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky, aminoglykosidy a fluorochinolony.

Fosfomycin má dobrou distribuci do tkání a dosahuje klinicky relevantní koncentrace v pojivové tkáni včetně kostí,

v plicích, močovém traktu, v mozkomíšním moku, ale i na srdečních chlopních a proniká dobře i do biofilmu.

Fosfomycin v intravenózní podobě je velmi dobře tolerovaný s nízkým výskytem nežádoucích účinků. Nevzniká u něj zkřížená rezistence s jinou skupinou antibiotik.

O využití v hematologii u neutropenických pacientů je zatím velmi málo literárních údajů. Publikována je studie antibiotické profylaxe neutropenických pacientů, kde místo standardně podávaných fluorochinolonů byl podáván fosfomycin. Výsledky byly více než povzbudivé. Nicméně právě dobrý

terapeutický profil nabízí využití v léčbě empirické terapie febrilní neutropenie u pacientů s vysokým rizikem v kombinaci s aminoglykosidy. Nebo přímo cíleně při léčbě infekcí způsobených právě multirezistentními kmeny. Již v roce 2011 však i konference ECIL-4 (European Conference on Infections in Leukemia) zmiňuje ve svých doporučeních pro léčbu multirezistentních bakteriálních infekcí fosfomycin jako alternativu. Z toho se nabízí možnost, že za předpokladu, kdy se na pracovišti zvyšuje počet záchytů multirezistentních bakterií (ESBL produkující, karbapenemázy produkující a jiné) ve vzorcích od pacientů, nezměnit empirickou kombinaci léčby febrilní

neutropenie na například fosfomycin a amikacin namísto standardní terapie cefepim a amikacin nebo piperacilin/tazobaktam a amikacin. Posledním zajímavým údajem je i nižší výskyt venookluzivní choroby po transplantaci krvetvorby u dětských pacientů léčených pro infekci fosfomycinem.

V České republice je v současné době intravenózní fosfomycin dostupný pod názvem Fomicyt® ve 4g ampulích.

Reference

1. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev. 2016 Apr;29(2):321-47
2. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. Int J Infect, Dis. 2011 Nov;15(11):e732-9.

3. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica. 2013 Dec;98(12):1836-47.
4. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. Clin Microbiol Infect. 2017 Jun;23(6):363-372.
5. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, Gudiol C, Jiménez Fonseca P, Lizasoain M, Marco F, Ruiz I, Ruiz M, Salavert M, Vicente D, Carratalà J. Management of Infection and Febrile Neutropenia in Patients with Solid Cancer. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 Aug-Sep;35(7):451-460. English, Spanish.
6. Hasegawa S, Horibe K, Kawabe T, Kato K, Kojima S, Matsuyama T, Hirabayashi N. Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies: incidence, onset time and risk factors. Bone Marrow Transplant. 1998 Dec;22(12):1191-7.

Udělení Ceny Ligy proti rakovině Praha 2022

Prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D., působící na IV. interní hematologické klinice FNHK a Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové obdržel toto ocenění za soubor publikací týkajících se chronické lymfocytární leukemie. Dalším oceněným laureátem byl Mgr. Václav Šeda, Ph.D., ze Středoevropského technologického institutu CEITEC Masarykovy univerzity (MU), kde působí ve výzkumné skupině doc. Mráze, a z Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno a Lékařské Fakulty MU za objev neznámého mechanismu regulace migrace CLL buněk do mikroprostředí imunitních orgánů.

Prof. Smolej k tomu uvedl: „Udělení této ceny si velice vážím a vnímám ho jako ocenění pro celou Českou skupinu pro chronickou lymfocytární leukemii (ČSCLL),

neboť bez vynikající spolupráce nejen v rámci FN a LF UK Hradec Králové, ale také řady dalších pracovišť v rámci ČSCLL by tyto publikace nevznikly. Velmi proto děkuji všem kolegům a kolegyním, kteří se na publikacích a projektech podíleli.“

Doc. Mráz a Mgr. Šeda se k poděkování připojili: „Chtěli bychom poděkovat především pacientům a jejich lékařům, kteří poskytli vzorky do studií popisujících nové molekulární mechanismy, kterými buňky chronické lymfatické leukemie reagují a adaptují se na použití cílené léčby tzv. BCR inhibitory. Také velmi děkujeme kolegům z Harvardu a MD Anderson Cancer Center (USA) za spolupráci a pomoc s vývojem inhibitoru, který cílí na popsany mechanismus adaptace/rezistence na BCR inhibitor ibrutinib.



prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.



Mgr. Václav Šeda, Ph.D.

Dne 1. 12. 2022 se v Praze na ÚHKT konala 17. výroční členská schůze České leukemické skupiny – pro život, z. s., (CELL) a Leukemické sekce ČHS ČLS JEP

Výroční schůzi zahájil prof. Mayer, který poděkoval účastníkům za práci pro CELL a vyzdvihl množství projektů, do kterých je CELL zapojena.

Prof. Mayer přednesl výroční zprávu CELL za rok 2022. Shrnl všechny projekty, které CELL na poli leukemií a příbuzných nemocí řeší. Srovnal aktivity CELL s aktivitami německých pracovních skupin. Připomněl rovněž projekty týkající se infekce covid-19 u hematologických malignit. Na závěr svého vystoupení seznámil přítomné s výhledem aktivit na rok 2023.

Dr. Ježíšková představila projekt CELL týkající se genu NRAS u pacientů s akutní

myeloidní leukemií (AML), jenž byl v roce 2022 publikován. **Dr. Semerád** ukázal výsledky projektu léčby venetoklaxem u AML a sledování zbytkové nemoci u takto léčených pacientů. **Dr. Voldřich** připomenul projekt geriatrického hodnocení u pacientů s AML.

Dr. Belíčková informovala o laboratorní databázi mutací u AML v rámci databáze DATOOL AML. Závěrečné výsledky projektu Mido-Mylo u AML prezentovala **Dr. Weinbergerová**.

Doc. Žáčková představila projekty týkající se chronické myeloidní leukemie (CML). V první části zmínila aktuality projektu HALF. **Dr. Semerád**

prezentoval výsledky projektu antiHALF. **Doc. Machová Poláková** seznámila přítomné s centralizovanými laboratorními analýzami BCR::ABL1 včetně farmakogenotypizace. **Dr. Ježíšková** hovořila o projektu klonální hematopoézy a **doc. Žáčková** o farmakokinetice v rámci projektu HALF. **Doc. Machová Poláková** hovořila i o roli NGS v klinické praxi u CML a navrhla vytvořit databázi mutací zjištěných u pacientů s CML. **Doc. Žáčková** seznámila přítomné s přídatnými cytogenetickými změnami u CML. **Dr. Bělohávková** představila hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby imatinibem a nilotinibem u nemocných s CML.

17. VÝROČNÍ ČLENSKÁ SCHŮZE CELL A LEUKEMICKÉ SEKCE ČHS ČLS JEP

Doc. Šálek seznámil přítomné s projekty věnovanými problematice ALL. Představil protokoly pro léčbu ALL, které CELL připravila (Blina-CELL a Pona-CELL jako vlastní IIT projekty CELL, EWALL-INO a EWALL-PH-03). Rovněž uvedl, že se rozvíjí i databáze DATOOL ALL, kde je nyní zadáno už přes 400 nemocných. Nastínil vizi další terapie ALL dospělých v ČR a návrh standardizace vstupních vyšetření u ALL dospělých.

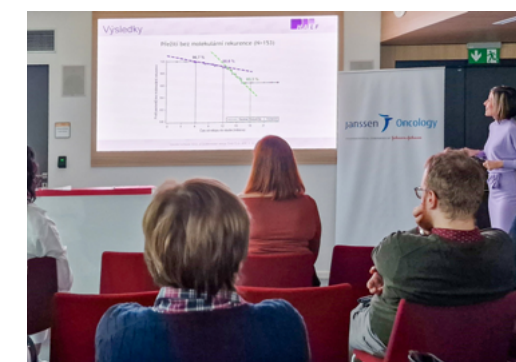
Prof. Doubek zmínil problematiku CLL, kterou CELL řeší ve spolupráci s dalšími pracovními skupinami (ČSCLL, ERIC). Zmínil databázi CLLEAR, publikace týkající se CLL, které byly vydány v roce 2022, připravované publikace i granty, na kterých se členové CELL podílí (MyPal, HARMONY, projekt ERIC sekundárních malignit a další).

Prof. Doubek prezentoval možnosti spolupráce na poli Ph-negativních myeloproliferací. Věnoval se zejména registru MIND. Uvedl, že se podařilo registr rozšířit o podregistr pacientů léčených

ropeginterferonem. Dále zmínil projekty, které se týkají systémové mastocytózy – zejména nový projekt NGS sekvenování u pacientů s mastocytózou, který CELL koordinuje v rámci ECNM skupiny.

Dr. Weinbergerová představila projekty týkající se oportunních infekcí, registr FIND a zmínila problematiku covid-19 u nemocných s hematologickými malignitami.

V průběhu zasedání byli do CELL přijati noví členové a dále proběhly volby předsedy, místopředsedy a členů výboru CELL i volba předsedy Leukemické sekce ČHS. **Předsedou CELL** byl zvolen prof. Mayer, **místopředsedou** doc. Šálek a **členy výboru** Dr. Bělohávková, prof. Cetkovský, prof. Doubek, doc. Novák, doc. Szotkowski a prof. Žák. **Předsedou Leukemické sekce ČHS ČLS JEP** byl zvolen prof. Mayer, a to jednomyslně hlasy všech zástupců Center vysoce specializované hematologické péče.





...když chcete Vaše pacienty vrátit do života. Nečekejte.¹⁻⁶

Zkrácená informace | JAKAVI 5 mg tablety | JAKAVI 15 mg tablety | JAKAVI 20 mg tablety

Složení: *Léčivá látka:* ruxolitinibum 5 mg, 15 mg nebo 20 mg. ***Indikace:** Léčba dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k primární myelofibróze (chronické idiopatické myelofibróze), postpolycytemické myelofibróze nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii. Léčba dospělých pacientů s pravou polycytemií, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k hydroxyurei. Léčba pacientů ve věku 12 let a starších s akutní reakcí štěpu proti hostiteli nebo chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu. ***Dávkování:** Doporučená počáteční dávka u pacientů s počtem trombocytů $50 \times 10^9/l$ až $< 75 \times 10^9/l$, 10 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $75 \times 10^9/l$ až $< 100 \times 10^9/l$, 15 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $100 \times 10^9/l$ až $200 \times 10^9/l$ a 20 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $> 200 \times 10^9/l$. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pravé polycytemie je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. Doporučená počáteční dávka u akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být doporučená počáteční dávka redukována o přibližně 50 %. U pacientů s poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka podávána dvakrát denně, snížena o přibližně 50 %. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anémie a neutropenie. Před zahájením léčby musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než $50 \times 10^9/l$ nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5 \times 10^9/l$. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce, léčba nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta. V případě výskytu časných příznaků infekce herpes zoster se doporučuje co možná nejčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce. Před zahájením léčby by mělo být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózu podle místních doporučení. Pokud je podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli Jakavi užívat. Je doporučeno pravidelné sledování hladiny lipidů v séru a případná léčba dyslipidémie. **Interakce:** Při společném užití se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi, podávaná dvakrát denně, snížena přibližně o 50 %. Při společném užití s duálními inhibitory CYP2C9 a CYP3A4 (např. fluconazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Při společném užití s induktory CYP3A4 (např. avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mají být pacienti pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pokud pacient po užití přípravku Jakavi pozoruje závratě, má se vyhnout řízení a obsluze strojů. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce močových cest, herpes zoster, pneumonie, anémie, trombocytopenie, neutropenie, krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, podlitiny a jiné typy krvácení), nárůst tělesné hmotnosti, hypercholesterolémie, hypertriglycerolemie, zvýšená hladina lipázy, zácpa, závrať, bolest hlavy, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, hypertenze, CMV infekce, sepse, pancytopenie, zvýšená hladina amylázy, nauzea, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy, zvýšení kreatininu v krvi. Časté: flatulence, BK virová infekce, nárůst tělesné hmotnosti. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 56 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Jakavi 5 mg – EU/1/12/773/005, Jakavi 15 mg – EU/1/12/773/008, Jakavi 20 mg – EU/1/12/773/011. **Datum registrace:** 23.08.2012. ***Datum poslední revize textu SPC:** 29.4.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriam Road, Dublin 4, Irsko. *Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

^{**}Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: **1.** Souhrn údajů o přípravku JAKAVI®, datum poslední revize 29.4.2022, www.sukl.cz. **2.** Mesa RA, Gotlib J, et al. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285-92. **3.** Verstovsek S, Gotlib J, et al. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156. **4.** Kiladjian JJ, Zachee P, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226-e237. **5.** Zeiser R, von Bubnoff N, et al. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. **6.** Zeiser R, Polverelli N, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. **7.** <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194123&tab=prices>.

Ruxolitinib v léčbě reakce štěpu proti hostiteli

MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc., ÚHKT Praha

Počátkem května 2022 Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) zařadila ruxolitinib jako léčivý přípravek indikovaný k léčbě akutní i chronické reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) refrakterní na první linii léčby kortikosteroidy (1).

Toto dlouho očekávané rozšíření indikace proběhlo především na základě ukončených studií REACH2 a REACH3 (2, 3).

Začlenění allogenní transplantace hemopoézy do terapeutického plánu je v současné době považováno za ideální postup u mnoha hematologických malignit, u nichž významně zvyšuje podíl vyléčených onemocnění, nebo alespoň oddaluje progresi onemocnění. Reakce štěpu proti hostiteli, a to jak její akutní,

tak chronická forma, je však na druhou stranu jednou z hlavních příčin neúspěchu transplantace včetně úmrtí na léčbu (4).

Akutní reakce štěpu proti hostiteli se může i přes profylaktické postupy (modifikace přípravného režimu pomocí ATG jak in vivo T deplecí v rámci přípravného režimu, tak potransplantační inhibicí expandujících alloreaktivních T lymfocytů rozvinout až u 50 % pacientů. Jako standardní léčba první linie jsou považovány kortikosteroidy (KS), které vedou k uspokojivé odpovědi u 40–60 % pacientů (5). I přes zvládnutí této komplikace je nutno počítat s vedlejšími účinky této léčby. Ty nemusí vyplývat jen z jejich dlouhodobého podávání (u akutní GVHD je většinou možné KS relativně

brzo, i když ne vždy, vysadit), ale další imunokompromitace již tak imunitně oslabeného organismu (2, 6). U pacientů, kteří na tuto imunosupresi neodpovědí promptně, se však nejen zvyšuje riziko úmrtí na danou komplikaci, ale rovněž na infekční komplikaci spojenou s protrahovanou aplikací vysokých dávek kortikosteroidů, především invazivní mykotické infekce. Pro refrakterní onemocnění na kortikoidy dosud nebyla jednoznačně určená druhá léčebná linie (5, 7, 8).

Incidence **chronické reakce štěpu proti hostiteli** se udává v širokém rozpětí kolem 40 % do 3 let od transplantace. Je jednoznačné, že pacienti trpící touto komplikací mají jednak významně

změněnou kvalitu života, tak i zkrácené celkové přežití. I zde jsou kortikosteroidy první léčebnou linií, ale asi polovina pacientů je buď refrakterní na tuto léčbu, nebo přinejmenším dlouhodobě závislá na jejich podávání. I zde není druhá linie léčby jednoznačně definována a často se odvíjí od zvyklostí a možností jednotlivých pracovišť (8, 9).

JAK/STAT signální cesta je jednou z hlavních cest komunikující mezi buněčným povrchem a jádrem, ovlivňující transkripci, mající receptory pro mnoho cytokinů. Zároveň bylo potvrzeno, že prozánětlivé cytokiny (IL-1 β , IFN γ , TNF α , IL-6 a další) jsou nezbytnou patogenetickou složkou v rozvoji reakce štěpu proti hostiteli. Aktivace JAK receptorů a fosforylace STAT proteinů v CD4⁺ and CD8⁺ T lymfocytech byly potvrzeny již v iniciálních stadiích komplikace (10).

Při léčbě myelofibrózy bylo zjištěno, že ruxolitinib, jako selektivní blokátor JAK 1,2, vede ke snížení sérových hodnot prozánětlivých cytokinů, a to nezávisle na

přítomnosti JAK2 mutace. Zároveň bylo zjištěno, že významně blokuje proliferaci T lymfocytů a působí zvýšení podílu regulačních FoxP3(+)T lymfocytů nad cytotoxickými (11).

Odtud vedla hypotéza k využití blokady JAK/STAT signalizační dráhy i v léčbě GVHD. Již na myších modelech se potvrdila jeho efektivita vůči akutní i chronické GVHD, zvyšující celkové přežití a zároveň neblokující graft versus leukemia (GVL) efekt [12].

Klinicky po publikovaných výsledcích u jednotlivých pacientů s na kortikoidy refrakterní GVHD byla otevřena Phase II studie REACH1 (10) a následně rozsáhlé multicentrické studie Phase III pro steroid refrakterní akutní GVHD REACH2 a steroid refrakterní chronickou GVHD REACH3 (2, 3).

Studie REACH2 byla multicentrická, otevřená, randomizovaná studie srovnávající bezpečnost a účinnost perorálního ruxolitinibu 2 $\times$ 10 mg/den proti kompetitivní léčbě

vybrané zkoušejícím u kontrolní skupiny. Primárním cílem bylo zhodnocení odpovědi ve 28. dni a hlavním sekundárním cílem pak odpověď v 56. dni. Randomizace byla v poměru 1:1 a celkem bylo do studie zařazeno 309 pacientů. Celková odpověď ve 28. dni byla 62 % proti 39 % (OR 2,64) a v 56. dni 40 % proti 22 % (OR 2,38). Rovněž tak vycházely pozitivně výsledky v ruxolitinibové větvi hodnotící udržení odpovědi proti kontrolní skupině. Celkové přežití s mediánem 11,1 měsíců s ruxolitinibem vs. 6,5 měsíců v kontrolní větvi nebylo však statisticky významné. Nejvýznamnější vedlejší účinek pak byla trombocytopenie a anémie. Incidence komplikující infekce byly v obou ramenech srovnatelné (2).

Studie REACH3 hodnotila pacienty se steroid refrakterní/dependentní chronickou GVHD opět jako 1:1 randomizovaná, multicentrická, otevřená studie s celkovým počtem 329 pacientů. Srovnávaná skupina byla opět léčena dle výběru zkoušejícího.

Celková odpověď ve 24. týdnu byla 49,7 % v ruxolitinibovém rameni vs 25,6 % (OR 2,99), rovněž tak udržení odpovědi bylo významně lepší v ruxolitinibové větvi. Stejně jako v REACH 2 i zde byla nejvýznamnějším nežádoucím účinkem trombocytopenie a anémie (3).

Klinicky pozorovaná možnost dřívější redukce kortikosteroidů je ve studiích zmiňovaná pouze v diskuzi.

Na základě těchto výsledků pak bylo do SPC ruxolitinibu zařazeno v V/22 užití i pro terapii GVHD neodpovídající na terapii kortikosteroidy pro pacienty starší 12let. Iniciální dávka pro tuto indikaci je 2× 10 mg/den s nutností redukce či přerušení při rozvoji cytopenie či krvácení (13).

Dalším očekávaným krokem klinických studií bude přesnější definice terapeutického postupu podle orgánového zaměření probíhající GVHD.

Reference

1. European Medicines Agency, Procedure No. EMEA/H/C/002464/II/0053, Committee for Medicinal Products for Human Use. (CHMP). 2022.
2. Zeiser R, von Bubnoff N, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 2020;382(19):1800-1810.
3. Zeiser R, Polverelli N, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 2021;385(3):228-238.
4. Česká hematologická společnost ČLS JEP, Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2022, editoři: Michael Doubek, Jiří Mayer. 2022.
5. Penack O, Marchetti M, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*, 2020;7(2):e157-e167.
6. Martin PJ, Rizzo JD, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the

American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012;18(8):1150-1163.

7. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*, 2007;109(10):4119-4126.

8. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*, 2016;127(12):1544-1550.

9. Wolff D, Fatobene G, et al. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplantation*, 2021;56(9):2079-2087.

10. Jagasia M, Perales MA, et al., Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood*, 2020;135(20):1739-1749.

11. Spoerl S, Mathew NR, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood*, 2014;123(24):3832-3842.

12. Huarte E, Peel M, et al. Ruxolitinib, a JAK1/JAK2 selective inhibitor, ameliorates acute and chronic steroid-refractory GvHD mouse models. *Immunotherapy*, 2021;13(12):977-987.

13. SPC přípravku JAKAVI® (ruxolitinib). Datum poslední revize: 29. 4. 2022. www.sukl.cz

CZ2210170171/10/2022

Hematologie

Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

Toto vydání bylo umožněno
díky finanční pomoci firmy

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Hematologie 3/2022 – 1/2023 Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

Datum vydání: 20. 2. 2023

Vychází 3× ročně.

VYDÁVÁ: Česká hematologická společnost ČLS JEP

Sekretariát: Mgr. Lukešová Petra, IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
IČ: 00444359

PŘEDSEDA REDAKČNÍ RADY: prof. MUDr. Žák Pavel, Ph.D.

REDAKČNÍ RADA: prof. MUDr. Doubek Michael, Ph.D., MUDr. Jindra Pavel, Ph.D., Mgr. Ing. Kouřilová Petra,
prof. MUDr. Mayer Jiří, CSc., Mgr. Malíková Ivana, MUDr. Mikulenkova Dana, prof. MUDr. Papajík Tomáš,
Pavlíková Zdeňka, CSc., prof. MUDr. Starý Jan, DrSc., prof. MUDr. Trněný Marek, CSc., prof. MUDr. Žák Pavel, Ph.D.

EDITOR: MUDr. Čapounová Vladimíra

TECHNICKÝ EDITOR: Mgr. Lukešová Petra

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

www.facebook.com/clsjep/

www.hematology.cz