proLékaře.cz | 6.9.2025

Failure-free Survival In A Prospective Cohort Of Patients With Chronic Graft-versus-host Disease

Jeanne Palmer, Xiaoyu Chai, Paul J Martin, et al.
Division of Hematology/Oncology, Mayo Clinic Phoenix, AZ, USA; Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA;Blood and Marrow Transplant Program, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; et al.

Haematologica May 2015 100: 690-695; doi:10.3324/haematol.2014.117283

Přežití bez selhání (angl. failure-free survival, FFS) je definováno jako přežití bez relapsu, bez nerelapsové mortality a bez přidání jiné systémové terapie. Tato práce je multicentrická prospektivní studie rozsáhlého heterogenního souboru pacientů s chronickou GVHD. Je zaměřena na podíl FFS a identifikaci klinických faktorů predikujících FFS. Chronická GVHD je signifikantní příčinou morbidity a mortality u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Do studie bylo zařazeno 575 pacientů jak s nově diagnostikovanou, tak s již existující chronickou GVHD v 9 centrech v USA a jednom centru v Japonsku. Soubor zahrnoval 342 (59 %) incidentních případů a 233(41 %) prevalentních případů. Bylo uvedeno: věk, pohlaví, diagnózy (leukemie, lymfomy, mnohočetný myelom, aplastické anémie a další), stav choroby, typ transplantace a dárcovství. Selhání bylo pozorováno u 389 pacientů (68 %) během doby pozorování. Medián sledování všech pacientů byl 30,9 měsíců. Z variabilních faktorů hodnocených při zařazení bylo 10 spojeno s kratším FFS. Jsou blíže popsány. Kratší FFS bylo také spojeno s horší kvalitou života. Autoři též doložili, že přidání nové léčby bylo spojeno s vyšší nerelapsovou a celkovou mortalitou. Také potvrdili, že závažnost projevů GVHD na kůži, kloubech, GIT, plicích a játrech predikuje FFS. V diskusi jsou uvedena dvě důležitá omezení:

a) zařazení do souboru nezáviselo na léčebném postupu;

b) heterogenita populace s diferentními praktikami v různých transplantačních centrech.

FFS koreluje s následnou nerelapsovou mortalitou a přežitím. Absence příhod selhání by měla být uznána jako minimální definice úspěchu pro zkoumanou látku. Výsledky autorů zvýrazňují špatné celkové výsledky u pacientů s chronickou GVHD a neuspokojivou schopnost kontrolovat nemoc adekvátně současně dostupnou terapií. Jasně ukazují na potřebu nových efektivnějších a méně toxických terapií chronické GVHD.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens

Johannes Oldenburg
Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, University Clinic Bonn, Bonn, Germany

Blood 26 March 2015; 125 (13); dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-528414

Klíčem k úspěšným dlouhodobým výsledkům u pacientů s hemofilií je úspěšná profylaxe krvácení do kloubů u dětí a dospělých s hemofilií. Režimy profylaxe mají 3 hlavní determinanty:

1. zdroje koncentrátů koagulačních faktorů k dosažení specifických hladin a intervalů substituce;
2. vyvolavatele krvácení, fyzická aktivita, chronická synovitida a již existující artropatie;
3. počet výronů, zejména do kloubů, který je ještě přijatelný (profylaktický trojúhelník). Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (ISTH) rozlišuje pole věku a základních nemocí 3 způsoby profylaxe:

1. Primární profylaxe začíná v časném dětství při chybění dokumentované kloubní nemoci, před sekundárním klinicky evidentním kloubním výronem a před věkem 3 roky. Pacienti léčení tímto způsobem mají potenciál života bez kloubní artropatie.
2. Sekundární profylaxe začíná po dvou nebo více kloubních krváceních, ale před vznikem kloubní nemoci dokumentované fyzikálním vyšetřením a/nebo zobrazovacími metodami. Tito pacienti mohou již mít signifikantní riziko vzniku kloubní artropatie.
3. Terciární profylaxe je definována jako začátek terapie po vzniku kloubní nemoci v jakémkoliv věku pacienta.

proLékaře.cz | 6.9.2025

Cíl u těchto pacientů zahrnuje zmírnění progrese kloubní nemoci, redukci bolesti a zánětu, udržení mobility zvláště u dospělých hemofiliků s již pokročilou kloubní nemocí. Ačkoliv primární a v menším rozsahu i sekundární profylaxe představují zlatý standard u dětí ve většině vyvinutých zemí, je v recentní době věnována narůstající pozornost terciární profylaxi u dospělých. Po těchto úvodních kapitolách následují koncizní velmi instruktivní odstavce věnované:

1. zahájení profylaxe u malých dětí;
2. dynamice vývoje kloubní artropatie;
3. kotníkovému kloubu jako indikátoru artropatiie;
4. zobrazení a schematizaci dlouhodobých výsledků;
5. profylaxi u dospělých pacientů.

Důležité informace podávají odstavce o individualizaci léčebných režimů, individuálních rizicích krvácení (víc než faktor hladin), farmakologické variaci u pacientů a novým produktům, vlivu hladiny von Willebrandova faktoru na poločas faktoru VIII a pokroku s novými produkty faktoru IX s prodlouženým poločasem. Samostatná kapitola je věnována profylaxi u hemofilie B.

Uvedené zkušenosti a nové poznatky mohou optimalizovat výsledky a lepší využití dostupných prostředků pro léčbu a strategii profylaktických režimů u pacientů s hemofilií. Práce má 70 citací z literatury.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m^2 vs 60 mg/m^2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients

Alan K. Burnett, Nigel H. Russell, Robert K. Hills, et al. on behalf of the UK NCRI AML Study Group

Department of Haematology, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, United Kingdom; Department of Haematology, Nottingham University Hospital NHS Trust, Nottingham, United Kingdom; Department of Haematology, University Hospital of Wales Cardiff, United Kingdom;et al.

Blood 18 June 2015; 125 (25); dx doi.org/10.1182/blood-2015-01-623447

Cytosinarabinosid a antracyklinová antibiotika byly zavedeny do standardní indukční terapie akutní myeloidní terapie (AML) již více než před 3 dekádami. Stále je však důležité zlepšovat indukční chemoterapii, poněvadž lepší iniciální cytoredukce může redukovat riziko následného relapsu a tím zlepšit přežití. Eskalace dávky antracyklinového antibiotika daunorubicinu buď zvýšením dávky, nebo počtu dnů podávání, byla navržena jako nový standard léčby. U dospělých pod 60 roků zlepšilo zvýšení dávky daunorubicinu na 90 mg/m^2 x 3 dny podíl remisí z 57 % na 71 % ve srovnání se 45 mg/m^2. Avšak dávka 60 mg/m^2, která se široce užívá, nebyla přímo srovnána s 90 mg/m^2. V předložené studii se autoři proto zaměřili na zjištění, zda by daunorubicin v dávce 90 mg/m^2 měl být považován za nový standard léčby, zvláště v kontextu se široce používanou dávku 60 mg/m^2.

Cíle studie:

1. Srovnání celkové účinnosti daunorubicinu 90 mg/m^2 versus 60 mg/m^2 v indukci léčby AML na základě randomizované kontrolované studie.
2. Srovnání celkové bezpečnosti a toxicity.
3. Srovnání obou dávek v různých podskupinách.

Jde o širokou prospektivní studii provedenou ve 122 centrech ve velké Británii, Dánsku a na Novém Zélandu. Všechny analýzy byly provedeny podle původního léčebného záměru (intention-to-treat). Od září 2011 do října 2013 bylo randomizováno 1206 pacientů: 1018 (84 %) mělo de novo chorobu, 118 sekundární AML a 70 pacientů (6 %) vysoko rizikový myelodysplastický syndrom. Medián věku byl 53 roků (rozmezí 16–72 roků). Byli randomizováni podle dávky daunorubicinu v první části indukční fáze chemoterapie buď s 90 mg/m^2, nebo 60 mg/m^2 v den 1, 3 a 5 v kombinaci s cytosinarabinosidem. Všichni pacienti pak dostali druhou část, která obsahovala daunorubicin 50 mg/m^2 v den 1, 3 a 5. Stručný závěr: Je jasné, že celková eskalace dávky daunorubicinu na 90 mg/m^2 přináší lepší celkové výsledky než 45 mg/m^2 a je aplikovatelná u definovatelných podskupin. Avšak v této randomizované studii srovnávající 90 mg/m^2 s 60 mg/m^2 nebyl podán důkaz, že 90 mg/m^2 mělo lepší výsledek než 60 mg/m^2 celkově nebo v jakékoliv identifikované podskupině. K práci se vztahuje komentář a hlediska autora k danému problému. Je publikován v témže čísle časopisu: Hugo F. Fernandez, Moffitt Cancer Center and Research Institute: Beyond the first glance: anthracyclines in AML.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

proLékaře.cz | 6.9.2025

Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis

Paul J. Orchard, Anders L. Fasth, Jennifer Le Rademacher, et al.

Division of Blood and Marrow Transplantation, Department of Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN; Department of Pediatrics, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Department of Medicine, et al. and Blood and Marrow Transplant Program, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom

Blood 9 July 2015; 126 (2); dx doi.org/10.1182/blood-2015-01-625541

Infantilní osteopetróza je heterogenní skupina vrozených onemocnění charakterizovaná dysfunkčními osteoklasty s variabilním klinickými nálezy skeletových dysplazií, zvýšenou denzitou kostí, insuficietní dřeňovou hematopoézou, extramedulární krvetvorbou a hepatosplenomegalií. Tato autozomální recesivní osteopetróza má další závažné klinické znaky a genetické varianty. Neléčená má vysokou mortalitu: činí přibližně 70 % v 6 letech věku. Je primárně způsobena komplikacemi ze selhání kostní dřeně. Alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk představuje významný krok v přístupu k léčbě této jinak letální choroby. Předmětem této práce je zevrubná zpráva o mezinárodních zkušenostech s celkovými výsledky získanými na dosud největším souboru 193 pacientů s infantilní osteopetrózou. V léčbě byla použita příbuzenská nebo nepříbuzenská transplantace hematopoetických kmenových buněk. Pacienti byli dlouhodobě sledováni až 10 let. Data byla získána od pacientů transplantovaných v letech 1999–2011 v 65 transplantačních centrech a registrovaných v Centru pro mezinárodní výzkum krve a transplantaci kostní dřeně (CIBMTR). 35 % pacientů dostalo štěp od HLA-shodných sourozenců, 13 % od HLA-neshodných příbuzných, 12 % od HLA-shodných a 41 % od HLA-neshodných nepříbuzenských dárců. Medián věku při transplantaci byl 12 měsíců. Busulfan a cyklofosfamid byly nejčastějším přípravným režimem. Primárním koncovým hodnocením bylo celkové přežití (OS). Medián věku při posledním sledování byl 7 roků (rozmezí 0,5–18 roků). Práce podrobně dokumentuje charakteristiky pacientů, choroby a transplantace, pravděpodobnost celkového přežití podle dárcovského typu, úpravu krvetvorby. GVHD a příčiny úmrtí.

Závěry:

1. Alogenní transplantace poskytuje možnost dlouhodobé léčby. Podíly přežití jsou lepší po transplantaci od HLA-shodného sourozence. Avšak transplantace od alternativního dárce také prodlužuje přežití.
2. Naléhavou potřebou je zlepšit přihojení vývojem nových strategií cílených na mikroprostředí a studie vztahu mezi genetickými variantami osteopetrózy a celkovými výsledky transplantace.
3. Práce vyjmenovává další 3 cesty ke zlepšení péče:

a) časné odeslání pacienta – může snížit frekvenci poškození zraku;

b) pečlivé monitorování a intervence vyjmenovaných 3 závažných komplikací (venookluzivní choroba, intersticiální pneumonitida a plicní hypertenze);

c) optimalizace HLA shodnosti dárce – příjemce a preference štěpů z kostní dřeně nebo z periferní krve.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

proLékaře.cz | 6.9.2025

Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV

Susanne Saußele, Marie-Paloma Krauß, Rüdiger Hehlmann, et al., for the Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung and the German CML Study Group

III Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany; Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), Ludwig-Maximilians-Universität, München, Germany; Klinik für Onkologie und Hämatologie, Klinikum, Oldenburg, Germany; et al. Presented in part at the Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 8, 2013.

Blood 2 July 2015; Blood: 126 (1); dx doi.org/10.1182/blood-2015-01-617993

Celkové přežití (OS) pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML) při léčbě imatinibem se blíží 90 % v 5 letech a 80 % v 8 letech. Od zavedení tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) jsou referovány rychlejší a hlubší remise zahrnující kompletní cytogenetickou remisi (CCyR), velkou molekulární remisi (MMR) a hlubokou molekulární remisi (MR). Až dosud žádná klinická studie s těmito novými terapiemi neukázala přesvědčivou výhodu ve směru k OS, přestože klinická studie ENEST-ND (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patiens) demonstrovala příznivé přežití u pacientů s CML léčených nilotinibem. Po selhání TKI v první linii léčby se doporučuje převedení na terapii druhé nebo třetí linie. V důsledku toho je stanovení vlivu určitého TKI na OS nesnadnější. Komorbidity jsou známým faktorem, který komplikuje dlouhodobá hodnocení doby OS. Jako způsob relevantního vyhodnocení vlivu komorbidit byl zaveden index CCI (Charlson Comorbidity Index), který zohledňuje nejen přítomnost, ale také závažnost komorbiditního onemocnění. Vliv komorbidit na celkové přežití pacientů s CML nebyl studován. Komorbidity byly pouze brány v úvahu při stanovení bezpečnosti a vhodnosti různých TKI u pacientů s CML. Cílem této studie bylo identifikovat komorbiditní onemocnění u pacientů s CML při diagnóze a zjistit jejich vliv na OS a na podíl dosažených remisí. Analyzováni byli pacienti z klinické studie CML IV, což je randomizovaná studie s 5 rameny zaměřená na optimalizaci terapie imatinibem v první linii léčby CML. Popis provádění této studie, definice koncových bodů hodnocení, CCI adjustovaný k věku a výsledky statistické analýzy jsou podrobně popsány a dokumentovány. Vyhodnotitelných bylo 1519 pacientů s CML. Medián sledování byl 67,5 měsíců (den ukončení 24. května 2012). Dokumentované komorbidity mělo 612 pacientů (40,3 %), 384 pacientů s relevantními chorobami podle CCI (25,3 %). Jsou vyčísleny, stejně jako komorbiditní onemocnění, která nebyla zahrnuta podle CCI. V multivariantní analýze byl index CCI nejsilnějším faktorem pro predikci OSS, byl stále validní po vyjmutí komponent vázaných na věk. Věk byl přídatným rizikovým faktorem u 863 pacientů. Nebyly pozorovány diference v kumulativní incidenci akcelerované fáze, blastické krize nebo podílu dosažených remisí mezi pacienty v různých CCI skupinách. Závěry:

1. Nejdůležitějším zjištěním této analýzy byla silně negativní asociace mezi komorbidlitami při diagnóze a celkovým přežitím OS.
2. Nebyl zjištěn negativní efekt komorbidit na podíl remisí a na progresi do pokročilých fází CML. V závěru diskuse soudí autoři, že v budoucích studiích CML by měla být analýza celkového přežití stratifikována podle komorbidit: alespoň jako část přídatné analýzy senzitivity.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

proLékaře.cz | 6.9.2025

Consensus Recommendations For The Diagnosis And Management Of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Malignancies

Kai Lehmberg, Kim E. Nichols, Jan-Inge Henter, et al. For the Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society

Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Eppendorf, Hamburg, Germany; Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA; Childhood Cancer Research Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden; et al.

Haematologica August 2015 100: 997-1004; doi:10.3324/haematol.2015.123562

Tento článek je velmi instruktivní souborný přehled problematiky získané či sekundární histiocytární lymfohistiocytózy (HLH) asociované s malignitami. Malignitami vyvolaná HLH musí však být posuzována odděleně od HLH vzniklé během léčby chemoterapeutiky, která je často asociována s infekčním spouštěčem. Závažné překrývání mezi projevy HLH a projevy neoplazmat činí velké obtíže při identifikaci HLH, jestliže přichází v kontextu s malignitou. K usnadnění rozpoznání a diagnostického postupu a také poskytnutí vodítka pro léčbu HLH asociované s malignitou byla vytvořena **konsenzuální doporučení.** Tato doporučení se netýkají HLH, ke které dochází po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. **Metody:** Doporučení byla vytvořena Studijní skupinou pro HLH Histiocytové společnosti, což je interdisciplinární skupina pediatrických a dospělých hematoonkologů a imunologů. Postup: Na začátku byla prohlédnuta publikovaná literatura. Nebyly identifikovány žádné randomizované klinické studie, zprávy případ-kontrola nebo studie skupin, což omezuje hladinu důkazu na neanalytické studie a na série případů (hladina důkazu 4 dle Oxfordského centra pro medicínu založenou na důkazu) nebo na expertní názor (hladina důkazu 5). Následně byla vytvořena **klíčová vyjádření** („core statements"), ta byla kriticky revidována a modifikována Studijní skupinou, aby byl dosažen nejvyšší možný souhlas klasifikovaný jako „úplný konsenzus" (100 %) nebo „konsenzus" (80 %). Žádné klíčové vyjádření nedosáhlo stupně konsenzu pod 80 %. Práce předkládá soubor 10 klíčových vyjádření, vždy s uvedenou hladinou důkazu a stupněm konsenzu. **Klíčová vyjádření** 1 až 8 se týkají **všeobecných informací** odděleně referovaných jako „HLH spouštěná malignitou" nebo „HLH během chemoterapie". Klíčová vyjádření 9 a 10 popisují **zásady konsenzuální terapie. Závěr:** V současné době užívané prostředky k diagnóze HLH, jestliže přichází v kontextu s malignitou, nejsou zdaleka dokonalé. Zvýšené klinické povědomí a užití dostupných kritérií může usnadnit diagnózu, a tak řídit následnou terapii. Budoucí prospektivní výzkumy u dospělých a dětí mohou zvýšit pochopení klinických a biologických podkladů těchto často život ohrožujících onemocnění.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models

Arash Mahajerin; Brian R. Branchford, Ernest K. Amankwah, et al.

CHOC Children's Specialists, Division of Hematology, Orange, CA, USA; Department of Pediatrics, Section of Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplantation and the University of Colorado Hemophilia and Thrombosis Center, University of Colorado Denver and Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA; Clinical and Translational Research Organization, All Children's Research Institute, All Children's Hospital Johns Hopkins Medicine, St. Petersburg, FL, USA; et al.

Haematologica August 2015 100: 1045-1050; doi:10.3324/haematol.2015.123455

Práce vychází z klinických zkušeností, že incidence žilního tromboembolismu sdružená s hospitalizací (HA-VTE) má v pediatrických centrech narůstající tendenci. Zahrnuje hlubokou žilní trombózu a plicní embolismus. Vzrůst incidence se přisuzuje zlepšenému přežití pediatrických pacientů při zvýšeném užívání život zachraňujících prostředků, např. centrálních žilních katétrů (CVC). Zvyšující se výskyt pe-

proLékaře.cz | 6.9.2025

diatrického HA-VTE urychlil soustředěné zaměření na komorbidity (např. posttrombotický syndrom) a mortalitu. S tím souvisí důležitost vytvořit na důkazu založené směrnice pro prevenci HA-VTE cestou. Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (IST), pediatrické/neonatální pracovní skupiny a subkomise pro vytvoření doporučení pro standardizaci a budoucí výzkum rizikových faktorů a hodnocení rizikových modelů. Předpokladem je co nepřísnější provedení průkazové analýzy. Předmětem této zprávy je systematický přehled a metaanalýza prací o pediatrickém HA-VTE, rizikových faktorech a vyhodnocení rizikových modelů. Autoři vyhodnotili rizikové faktory a klinické charakteristiky na širokém souboru studí typu případ-kontrola (case-control studies) a souborů studií bez této podmínky (non-case-control studies). Data o rizikových faktorech a hodnocení rizikových modelů byla získána ze studií případ-kontrola, zatímco data o prevalenci klinických charakteristik byla vzata z registrů (série případů a studie skupin). Stručné výsledky: Signifikantní rizikové faktory ve studiích typu případ-kontrola byly: pobyt na jednotce intenzivní péče, centrální žilní katétr, mechanická ventilace a délka pobytu v nemocnici. Tři studie vyvinuly / aplikovaly hodnocení rizikových modelů z kombinace těchto rizikových faktorů. Autoři identifikovali 14 signifikantních klinických charakteristik v rámci studií typu bez podmínky případ-kontrola. Mužské pohlaví mělo nejvyšší prevalenci charakteristiky sdružené s HA-VTE. Byla pozorována mírná až vysoká heterogenita mezi studiemi zaměřenými na všechny rizikové faktory a klinickými charakteristikami. **Závěr:** Tyto nálezy jsou důležité pro určení klinických rizikových faktorů, které se mohou uplatnit na zvýšeném riziku HA-VTE u dětí. Prospektivní validace je nutná pro klinické rozhodování a preventivní klinické studie stratifikované dle rizika.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A

Barbara A. Konkle, Oleksandra Stasyshyn, Pratima Chowdary, et al.

Puget Sound Blood Center and University of Washington, Seattle, WA; Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine; Katharine Dormandy Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, Royal Free Hospital, London, United Kingdom; et al. Baxalta Innovations GmbH, Vienna, Austria; and Baxalta US Inc., Westlake Village, CA

Blood 27August 2015; 126 (9); dx doi.org/10.1182/blood-2015-03-630897

Současná léčba těžké hemofilie A (F VIII pod 1% normální hladiny) zahrnuje akutní léčbu krvácivých epizod substitucí FVIII („on- demand“) a profylaxi. Výsledky závisí na poločasu FVIII aplikovaného přípravku a režimu profylaktických infuzí. Ve vývoji jsou v současné době četné strategie pro přípravu produktů s dlouhodobým účinkem (prodloužená doba biologického poločasu léčiva T1/2 a střední doby zdržení molekul léčiva v těle („mean residence time“ MRT) Pegylace molekuly FVIII je dobře známou chemickou modifikací farmakokinetického profilu. Přinesla další výhodu jak při akutní aplikaci FVIII, tak při indikaci profylaktických infuzí. Předmětem této práce je podrobné sdělení výsledků klinického hodnocené fáze 1 a klíčové studie („pivotal study“) nového přípravku BAX 855. Byl navržen ke zvýšení poločasu faktoru FVIII a tím k redukci frekvence profylaktických infuzí při udržení hemostatické účinnosti. Tento produkt je pegylovaný rekombinantní faktor VIII (rFVIII) s plnou délkou molekuly a prodlouženým poločasem. Přípravek BAX 855 byl vyhodnocen u předtím léčených pacientů s těžkou hemofilií A. kteří byli ve věku 12 až 65 roků. V klinickém zkoušení fáze 1 byl srovnán farmakologický profil (PF) přípravku BAX 855 s licencovaným přípravkem rekombinantního FVIII Advate (látka oktokog alfa, výrobce Barter, AG.). V klíčové studii byl srovnáván roční počet krvácení („annualized bleeding rate“ ABR), farmakokinetické parametry a účinnost léčby krvácení. V klinickém hodnocení fáze l byly střední poločas (T1/2) a střední doba zdržení (MRT) přípravku BAXX 855 ve srovnání s přípravkem Advate přibližně 1,4 až 1,5krát vyšší. Tyto výsledky byly potvrzeny v klíčové studii. Profylaxe s BAX 855 vedla k signifikantně nižšímu ABR než při léčbě „ on-demand“ ($p < 0,0001$). Práce podrobně popisuje použité metody a dokumentuje účinnost léčby a bezpečnost. Nebyly identifikovány inhibitorové protilátky. Závěr: Výsledky provedených studií poskytují důkaz, že přípravek BAX 855 je bezpečný a účinný pro léčbu „on-demand“ u krvácivých epizod a pro profylaxi podávanou dvakrát týdně u pacientů s těžkou hemofilií A.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

proLékaře.cz | 6.9.2025

Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia

Anja J. Gerrits, Emily A. Leven, Andrew L. Frelinger III, et al.

Center for Platelet Research Studies, Division of Hematology/Oncology, Boston Children's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA; Division of Pediatric Hematology/Oncology, New York Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical College, New York, NY; Platelet Biology Laboratory, New York Blood Center, New York, NY; et al.

Blood 10 September 2015; Blood: 126 (11); dx doi.org/10.1182/blood-2014-09-602573

Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS) je vzácné dědičné onemocnění vázané na X-chromozom. Je charakterizované kombinací imunodeficience a trombocytopenie s malými destičkami. Klinickými projevy jsou rekurentní infekce, krvácení, ekzém a vysoká incidence autoimunit a malignit. WAS je způsoben mutacemi WAS genu a rozhodujícím WAS proteinem (WASP), exkluzivně exprimovanými v hematopoetických buňkách. I když byl gen zodpovědný za WAS identifikován, není příčina trmbocytpenie úplně známa. Zvláštní variantou WAS je trombmocytopenie vázaná na X-chromosom (XLT), Pacienti s XLT mají těžkou trombocytopenii a krvácení, obvykle bez infekcí a ekzému, bez imunitní dysregulace, jako je tomu u pacientů s WAS. XLT je způsobena odlišnými mutacemi stejného genu jako pro WAS. Cílem této práce bylo přispět k lepšímu pochopení patogeneze krvácení u WSA/XLT. (1) Byla vyšetřena aktivace destiček průtokovou cytometrií plné krve u 9 pacientů s WAS/XTL a provedeno srovnání s 8 stejně starými shodnými kontrolami. (2) Parametry aktivace destiček byly korigovány podle velikosti destiček vzhledem k mikrotrombocytopenii u WAS/XLT. (3) Kromě toho byl testován účinek agonisty trombopoetinového receptoru (eltrombopag) jako potenciálního nového způsobu léčby u WAS/XLT. Počet destiček, jejich produkce, aktivace a krvácivá diatéza byly vyšetřovány před a po terapii eltrombopagem, Produkce destiček u pacientů s WAS/XLT byla porovnána s výsledky u pediatrických pacientů s imunitní trombocytopenií (ITP) léčených eltrombopagem. Otázkou bylo, zda eltrombopag zvýší počty destiček, zlepší aktivaci destiček, a upraví nebo zredukuje krvácení u pacientu s WAS/XLT. Eltrombopag byl podáván 8 pacientům jako součást klinického hodnocení fáze 2 studie: „Pathobiology of Thrombocytopenia and Bleedinng in Patients With WAS". Jednotlivé odstavce práce poskytují podrobný demografický popis a klinickou charakteristiku pacientů, způsoby měření aktivace destiček (exprese povrchových znaků), počty destiček a krvácení u WAS/XLT pacientů během léčby eltrombopagem a srovnání se změnami u pacientů shodného věku s chronickou ITP, kteří odpověděli na eltrombopag. Stručné závěry: (1) Redukovaná aktivace destiček pozorovaná u WAX/XLT je primárně způsobena mikrotrombocytopenií. Funkce destiček u WAS/XLT měřená indukovanou aktivací destiček je proporcionální k velikosti destiček. (2) I když eltrombopag zvýšil produkci destiček u WSA/XLT méně než u ITP, aktivaci destiček u většiny pacientů s WAS/XLT neupravil.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.