

Nově používané molekuly v cílené léčbě akutní myeloidní leukemie – jejich nežádoucí účinky, komplikace terapie a významné lékové interakce

Novel molecules used in the targeted treatment of acute myeloid leukaemia – adverse reactions, treatment complications and significant drug interactions

Vedrová J.¹, Ráčil Z.^{1,2}

¹ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

² LF MU, Brno

SOUHRN: Ač je akutní myeloidní leukemie onemocnění s rostoucí incidencí, v posledních desetiletích nedošlo v její léčbě k radikálnímu posunu k lepšímu a prognóza pacientů se zlepšuje pouze pozvolna. V posledních několika letech se však v terapii akutní myeloidní leukemie objevují léčiva, která reprezentují tzv. cílenou léčbu a mají jistou zásluhu na zlepšení. Článek je zaměřen na přehled základních farmakologických vlastností nových léčiv používaných v terapii akutní myeloidní leukemie, zejména na mechanismus účinku, nejčastější nežádoucí účinky a jejich management či lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní myeloidní leukemie – midostaurin – gilteritinib – ivosidenib – enasidenib – venetoklax – gemtuzumab ozogamicin – glasdegib – lékové interakce – nežádoucí účinky – klinická farmacie

SUMMARY: Although the incidence of acute myeloid leukaemia is on the rise, there has been no radical improvement in its treatment in recent decades and the prognosis of patients is improving only gradually. Drugs for the treatment of acute myeloid leukaemia that have appeared in the past few years and that represent so-called targeted therapy have been responsible for this improvement. This article focuses on an overview of the basic pharmacological properties of new drugs used in the treatment of acute myeloid leukaemia, especially their mechanism of action, their most common adverse reactions and their management or drug interactions from the perspective of the clinical pharmacist.

KEY WORDS: acute myeloid leukaemia – midostaurin – gilteritinib – ivosidenib – enasidenib – venetoclax – gemtuzumab ozogamicin – glasdegib – drug interactions – adverse reactions – clinical pharmacy

ÚVOD

Na poli léčby akutní myeloidní leukemie (AML) se v posledních několika letech objevují nové molekuly s výrazným dopadem na prognózu onemocnění [1]. Tato cílená terapie je reprezentována jak malými molekulami, tak i látkami na bázi monoklonálních protilátek. Některé z nich (např. gilteritinib, midostaurin, venetoklax) jsou v ČR registrovány velmi

krátce či zažívají renesanci (gemtuzumab ozogamicin), s některými je obchodováno ještě málo, jiné na svoje uvedení na český trh teprve čekají (např. ivosidenib) a setkáváme se s nimi pouze v rámci klinických hodnocení (KH) či specifických léčebných programů.

Zařazení nového léčiva do standardní terapie s sebou vždy přináší úvodní nejistotu při osvojování si nových zkušeností.

Než se z nového léčiva stane běžně používané, je třeba si novou léčbu „osahat“. Následující text je proto zaměřen na základní popis jednotlivých léčiv – mechanismus účinku, nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) a jejich management, lékové interakce (LIA) a další čistě praktické informace, které lze použít při běžné péči o pacienty s AML podstupující léčbu s některým z nově dostupných léčivých přípravků (LP).

Tab. 1. Přehled léčiv prodlužujících QTc interval – zaměřeno na léčiva používaná v hematologii, upraveno dle [21].

skupina léčiv	třída rizika	jednotlivé léčivé látky
azolová antimykotika	1	flukonazol
	2	vorikonazol
	3	itraconazol, posakonazol
setrony	1	ondansetron (vyšší riziko u i. v. podání)
	2	granisetron, hydroxyzin
fluorochinolony	1	moxifloxacin
	2	ciprofloxacin, levofloxacin
	3	norfloxacin, ofloxacin
neuroleptika	1	chlorpromazin, haloperidol
	2	olanzapin (vysoké dávky), kvetiapin, risperidon
antidepresiva	1	escitalopram, citalopram
	2	venlafaxin, trazodon
pentamidin	2	i. v. podání
makrolidy	1	azitromycin, klaritromycin
	2	roxithromycin, telithromycin
antiarytmika	1	amiodaron

třída 1 – léčiva se známým rizikem vzniku Torsade de pointes (TdP), třída 2 – léčiva s možným rizikem vzniku TdP, třída 3 – léčiva s podmíněným rizikem vzniku TdP, kdy k arytmiím může dojít jen v přítomnosti dalších rizikových faktorů

Tab. 2. Přehled inhibitorů a induktorů CYP450/P-gp – zaměřeno na léčiva používaná v hematologii.

inhibitor	CYP3A4	P-gp
silný	vorikonazol	
	posakonazol, itraconazol, klaritromycin	+
	amiodaron	+
středně silný	flukonazol (dávka nad 200 mg/den)	
	isavuconazol	
induktor	CYP3A4	
	rifampicin, fenytoin	
	dexametazon (podání déle než týden)	

LÉKOVÉ INTERAKCE

Úvod do problematiky

Pod pojmem lékové interakce označujeme situaci, kdy při současném podávání dvou nebo více léčiv dojde ke změně účinku některého z nich (v pozitivním či negativním smyslu). LIA mohou být příčinou toxicity či nežádoucích účinků léčiv nebo vedou k selhání léčby [2]. LIA popisované v tomto článku jsou omezeny na farmakokinetické (PK)

LIA na úrovni metabolismu zprostředkované cytochromem P450 (CYP450).

LIA na tomto enzymatickém systému mohou probíhat formou inhibice či indukce. Zjednodušeně řečeno inhibice vede kablokování (útlumu) metabolické cesty, snížení odbourávání a ke kumulaci daného substrátu v organismu. V případě indukce dochází naopak ke zvýšení enzymatické aktivity a tím ke zrychlení metabolismu léčiva, což (vět-

šinou) vede k nepredikovatelnému poklesu plazmatické hladiny, která může způsobit snížení účinku až selhání léčby [3]. Pro zhodnocení míry klinické významnosti LIA zde hrají velkou roli senzitivita daného substrátu, míra inhibice/indukce (silná, středně silná, reverzibilní, ...), další metabolické cesty, počasí eliminace jednotlivých léčiv, aj. – taková diskuze je však nad rámec tohoto sdělení. Vždy je vhodné konzultovat danou situaci s klinickým farmaceutem.

Nejčastější nežádoucí účinky, lékové interakce a komplikace při terapii novými molekulami v léčbě akutní myeloidní leukemie

S výjimkou gemtuzumab ozogamicinu a venetoklaxu se u všech níže popsaných léčiv setkáváme se společným NÚ v podobě prodloužení QTc intervalu s následným rizikem vzniku maligních arytmií. Pro vypořádání se s tímto rizikem je před začátkem terapie nutné (vedle monitorace EKG a iontové homeostázy) zhodnotit souběžnou léčbu, redukovat/eliminovat léčiva s prokázaným potenciálem k prodloužení QTc intervalu či je nahradit vhodnou alternativou. Do standardní „výbavy“ pacientů s AML (resp. s hematologickou malignitou) totiž patří fluorochinolony, azolová antimykotika, antidepresiva (zde zejména escitalopram/citalopram) a antiemetika ze skupiny antagonistů serotoninových 5HT3 receptorů („setrony“) – skupiny léčiv, jejichž potenciál k prodloužení QTc je nezanedbatelný (tab. 1).

Azolová antimykotika („azoly“) jsou také léčiva s vysokým interakčním potenciálem. Řadí se do skupiny středně silných / silných inhibitorů CYP3A4 a některé, jako např. itraconazol a posakonazol, zároveň inhibují i P-glykoprotein (P-gp, efluxní pumpa); oba tyto systémy se ve velké míře podílejí na metabolismu daných léčiv, a významně tak ovlivňují jejich koncentrace, potažmo toxicitu. Úpravy dávek při souběžné léčbě azoly jsou popsány v tabulkách u jednotlivých léčiv, tab. 2 pak nabízí přehled in-

Tab. 3. Midostaurin shrnutí.

MIDOSTAURIN

dostupná síla	25 mg cps mol 112 (4×28)
indikace	<i>de novo</i> AML s mutací FLT3 (kombinace 7 + 3, HIDAC)
dávka	50 mg 2× denně s jídlem (vyšší BAV, prevence GIT intolerance)

PK parametry

metabolizace	primárně CYP3A4 na 2 aktivní metabolity
t _{1/2}	19 h (midostaurin), 32 h (CGP62221), 482 h (CGP52421)
exkrece	stolice (91 % metabolity, 4 % parentní látka)

Úprava dávky

porucha funkce ledvin	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky; ESRD: chybí data
porucha funkce jater	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky; Ch-P C: chybí data

Lékové interakce

inhibitory CYP3A4	vyhnout se společnému podání se silnými inhibitory; pokud nelze úzké sledování stran toxicity (zejména prodloužení QTc)
induktory CYP3A4	vyhnout se společnému podání (riziko selhání léčby)

NÚ a jejich management

nauzea/zvracení	u senzitivních pacientů preventivně metoklopramid (max. 3× denně 10 mg) při zvracení olanzapin 5 mg (max. 3–5 dnů), event. granisetron (max. 1 mg) nebo palonosetron 0,25 mg
plicní toxicita	prevence: screening u pacientů s respiračními symptomy (HRCT plic) přerušit u intersticiálního plicního procesu ± přerušit u velmi závažných infiltrátů do výsledku BAL/reakce na antimikrobiální léčbu (cave nadbytečné přerušování)
prodloužení QTc	EKG na začátku léčby, poté 1–2× týdně dále před každým zahájením cyklu monitorace biochemických parametrů (iontová rovnováha) zhodnocení konkomitantní medikace (redukce/eliminace LP s potenciálem prodloužení QTc intervalu; další LIA ↑ plazmatickou hladinu)

Poznámka

indukce – začátek terapie	při podávání v rámci indukce je vhodné podat midostaurin až po ukončení kontinuální infuze cytarabinu – nejčastěji tedy začít večerní dávkou v D8 a léčbu ukončit ranní dávkou v D22
---------------------------	--

AML – akutní myeloidní leukemie, HIDAC – vysokodávkový cytosin-arabinosid, BAV – biologická dostupnost, GIT – gastrointestinální trakt, PK – farmakokinetika, ESRD – konečné stadium onemocnění ledvin, Ch-P C – Child-Pugh klasifikace – stadium C, NÚ – nežádoucí účinek, HRCT – výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením, BAL – bronchoalveolární laváž, LP – léčivý přípravek, LIA – lékové interakce, D8/D22 – označení dne podání

hibitorů/induktorů CYP450 používaných v hematologii.

Mezi závažné komplikace, které vyžadují časnou akci, patří diferenční syndrom (DS). Původně byl popisován pouze při léčbě akutní promyelocytární leukemie kyselinou all-trans-retinovou (ATRA) a oxidem arzenitým, nově se s ním setkáváme i při podání gilteritinibu a ivosidenibu [4]. DS je spojen s rychlou proliferací a diferen-

ciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u DS zahrnují horečku, dyspnoe, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, hepatální, renální a multiorganové selhání [4].

U gilteritinibu se DS objevuje 2–75 dnů po zahájení léčby, u ivosidenibu je to 1–90. den. U obou přípravků pak byl pozor-

ován se souběžnou leukocytózou nebo bez ní [4,5].

Existuje-li podezření na DS, je nutné zahájit podávání kortikosteroidů (KS) a hemodynamickou monitoraci. Podává se dexametazon 10 mg (nebo ekvivalent) perorálně/intravenózně každých 12 h s postupným vysazováním při ústupu symptomů (min. však po 3 dnech od ústupu symptomů – prevence rekurence DS při brzkém vysazení KS). Pokud přetr-

vávají závažné známky a/nebo příznaky DS > 48 h od podání kortikoidů, doporučuje se přerušit léčbu gilteritinibem, resp. ivosidenibem, a znovu ji zahájit při zlepšení na stupeň ≤ 2. Přerušeni ovšem nemusí přinést promptní ústup symptomů a zlepšení stavu pacienta, neboť gilteritinib i ivosidenib mají dlouhý biologický poločas (113, resp. 96 h).

Při souběžné neinfekční leukocytóze lze dle klinické situace přidat do terapie hydroxyureu, eventuálně lze provést leukaferézu.

NOVÉ MOLEKULY V LÉČBĚ AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

FLT3 inhibitory

FLT3 (FMS-like tyrozin kináza-3) je receptorová tyrozinkináza s vysokou mírou exprese v hematopetických a progenitorových buňkách. Mutace (nejčastěji ITD – vnitřní tandemová duplikace) se vyskytuje přibližně u 40 % AML (zejména u nemocných s normálním karyotypem). Přítomnost FLT3 ITD mutace je spojena s nepříznivou prognózou a vysokým rizikem relapsu [6]. Zařazení FLT3 inhibitorů do standardní péče je tedy vysoce žádoucí. Prvními registrovanými zástupci pro léčbu AML na našem trhu jsou midostaurin a gilteritinib.

Midostaurin

Zástupce první generace multikinázových inhibitorů. Inhibuje signalizaci FLT3 receptoru a indukuje zastavení buněčného cyklu a apoptózu leukemických buněk exprimujících FLT3 ITD nebo TKD (mutace v tyrozin kinázové doméně) mutantní receptory nebo zvýšeně exprimující FLT3 nemutovanou formu tohoto receptoru. Údaje *in vitro* ukazují, že midostaurin inhibuje KIT receptory (wild-type, D816V), kde interferuje se signalizací zprostředkovanou aberantní KIT D816V a inhibuje proliferaci žírných buněk, jejich přežití a uvolňování histaminu. Kromě toho midostaurin inhibuje několik dalších receptorových tyrozinkináz (PDGFR, VEGFR2) a dále i enzym PKC (proteinkináza C). Vazbou na katalytické

domény těchto kináz inhibuje mitogenní signalizaci příslušných růstových faktorů v buňkách, což vede k zastavení růstu.

Po podání je metabolizován (via CYP3A4) na dva aktivní metabolity (CGP52421, CGP62221), přičemž metabolit CGP62221 je stejně potentní jako mateřská látka a účinnost druhého metabolitu CGP52421 je přibližně 10× menší [7,8].

Jako nejčastější NÚ je popisována nauzea a zvracení. V rámci prevence tohoto stavu je vhodné podávat midostaurin s jídlem, u senzitivních pacientů zahájit preemptivní podávání prokinetik, při zhoršení lze přidat olanzapin v dávce 5 mg (max. 3–5 dnů). Důležitá je zde role setronů, resp. snaha o jejich redukci z důvodu rizika prolongace QTc intervalu. Vhodné je ukončit jejich podávání již den předem, v případě refrakterního zvracení volit co nejnižší dávku (granisetron 1 mg / palonosetron 0,25 mg).

Významným – ovšem ne častým – NÚ je plicní toxicita (pneumonitida, intersticiální plicní nemoc), která byla popisována v rámci KH jak při podání v monoterapii, tak i v kombinaci s chemoterapií. Doporučuje se monitorace plicních funkcí a u nemocných s respiračními příznaky provést HRCT plic. U intersticiálního plicního procesu je pak nutné léčbu midostaurinem přerušit. V případě méně závažného stavu je vhodné zvážit benefit/risk přerušeni léčby (snaha vyhnout se nadbytečnému vysazení); v případě velmi závažných infiltrátů a plicního procesu lze přerušit podávání midostaurinu do výsledku bronchoalveolární laváže (BAL) či odpovědi na antimikrobiální léčbu.

Metabolizace probíhá téměř výlučně cestou CYP3A4, je tedy nezbytné vyhnout se společnému podání se silnými inhibitory. Při nutnosti podávání antimykotické profylaxe lze za zvýšené monitorace použít posakonazol (středně silný/silný inhibitor CYP3A4). Během několikaměsíční klinické praxe na našem pracovišti jsme nezaznamenali vyšší míru incidence projevů toxicity při sou-

časné aplikaci obou léčiv. Další možnou variantu pak představuje isavukonazol (menší míra inhibice CYP3A4; oproti ostatním azolům dávkově a koncentračně závislé zkrácení QTc; zde ovšem hraje roli „finanční toxicita“ a jeho úhrada pouze v terapii invazivní aspergilózy a/nebo mukormykózy), event. pak podání mikafunginu, který CYP450 neovlivňuje vůbec. Shrnutí a další informace obsahuje tab. 3.

Gilteritinib

Gilteritinib fumarát je inhibitor FLT3 a AXL. Inhibuje signalizaci a proliferaci zprostředkovanou receptorem FLT3 v buňkách exprimujících mutace FLT3-ITD i TKD a navozuje apoptózu v leukemických buňkách exprimujících FLT3-ITD.

Co stojí za povšimnutí je jeho dlouhý poločas eliminace – 113 h, tzn. že k úplnému vyloučení z organismu dochází za cca 24 dní. Tuto PK vlastnost musíme vzít v potaz při řešení LIA či NÚ – odeznění symptomů nelze očekávat promptně, ale musíme počítat s určitým časovým odstupem.

Jeho primární metabolizaci zajišťuje CYP3A4. Pokud nelze použít alternativu a je potřeba souběžné podání se silnými inhibitory CYP3A4, doporučuje se pouze úzké sledování stran toxicity bez úpravy dávky. Toxicita se nejčastěji projevuje zvýšením jaterních testů (ALT, AST) či prodloužením QTc intervalu. Ve výjimečných případech (1 %) byly popsány posterionní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES) či pankreatitida (4 %). Jak již bylo zmíněno výše, léčbu komplikuje DS, který se objevuje až u 3 % pacientů [4,9]. Shrnutí a další informace obsahuje tab. 4.

Gemtuzumab ozogamicin

Gemtuzumab ozogamicin (GO) je konjugát protilátka–léčivo (ADC) složený z monoklonální protilátky cílené proti CD33 kovalentně vázané na cytotoxickou látku N-acetyl-gama-kalicheamicin.

Gemtuzumab (humanizovaná protilátka imunoglobulinu) se specificky váže na antigen CD33 nacházející se na povrchu myeloidních leukemických blastů a nezralých zdravých buněk myelomo-

Tab. 4. Gilteritinib shrnutí.

GILTERITINIB

dostupná síla	40 mg tbl flm 84
indikace	relabující/refrakterní AML s mutací FLT3 (monoterapie)
dávka	120 mg 1× denně bez vazby na jídlo (lze zvýšit na 200 mg při nedosažení CRc po 4 týdnech léčby)

PK parametry

metabolizace	primárně CYP3A4
t _{1/2}	113 h
exkrece	stolice (64,5 %)
specifická populace	PK nebyla významně změněna na základě věku, pohlaví, rasy

Úprava dávky

porucha funkce ledvin	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky; ESRD: chybí data
porucha funkce jater	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky; Ch-P C: chybí data

Lékové interakce

inhibitory CYP3A4	vyhnout se společnému podání; pokud nelze úzké sledování stran toxicity
induktory CYP3A4 + P-gp	vyhnout se společnému podání
účinky gilteritinibu na jiné léčivé přípravky	gilteritinib snižuje účinek látek ovlivňující serotoninové 5HT _{2B} receptory či nesespecifický sigma receptor: např. escitalopram, fluoxetin, sertralin – chybí data k úpravě dávky, ale při nutnosti zahájení terapie anti-depresivy volit jiné látky; pokud nelze – úzce sledovat stran snížení účinku až neúčinnosti

NÚ, komplikace a jejich management

diferenční syndrom	výskyt: 2–75 dní od začátku podávání při podezření podat kortikosteroidy (KS), hemodynamická monitorace – dexametazon 10 mg (nebo ekvivalent) PO/IV á 12 h s postupným vysazováním při ústupu symptomů (min však po 3 dnech od ústupu symptomů – prevence rekurence DS při brzkém vysazení KS) pokud přetrvávají závažné známky a/nebo příznaky DS > 48 h od podání KS, přerušit léčbu gilteritinibem znovu zahájit na stejné dávce při zlepšení na stupeň 2 a nižší (cave: dlouhý t _{1/2} – zlepšení nelze očekávat rychle)
PRES	ukončení léčby gilteritinibem
prodloužení Qtc	EKG: před zahájením léčby, D8, D15 1. cyklu + před zahájením dalších tří následujících měsíců léčby monitorace biochemických parametrů (iontová rovnováha) zhodnocení konkomitantní medikace (redukce/eliminace LP s potenciálem prodloužení QTc intervalu; další LIA ↑ plazmatickou hladinu)
> 500 ms	přerušit léčbu a znovu zahájit v dávce 80 mg (resp. 120 mg*) při návratu do 30 ms rozsahu výchozí hodnoty nebo ≤ 480 ms
QTc interval 8. den cyklu zvýšený o > 30 ms na EKG	opakovat EKG 9. den pokud stále trvá prodloužení, zvážit snížení dávky na 80 mg (resp. 120 mg*)
elevace ALT/AST	> 5násobek HHN (nebo > trojnásobek HHN za současného zvýšení celkového bilirubinu) – přerušit léčbu do odeznění léčbu obnovit podáváním v nižší dávce 80 mg (resp. 120 mg*)
další	pankreatitida – přerušit do odeznění, znovu zahájit na nižší dávce myalgie/artralgie
HSCT	přerušit léčbu týden před přípravným režimem (dlouhý t _{1/2})

* snížení ze 120 mg na 80 mg nebo z 200 mg na 120 mg

AML – akutní myeloidní leukemie, CRc – kompozitní kompletní remise, PK – farmakokinetika, ESDR – konečné stadium onemocnění ledvin, Ch-P C – Child-Pugh klasifikace – stadium C, NÚ – nežádoucí účinek, KS – kortikosteroidy, DS – diferenční syndrom, PRES – posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom, D8/D15 – označení dne podání, LP – léčivý přípravek, LIA – lékové interakce, HHN – horní hranice normy, HSCT – transplantace buněk krvetvorby

Tab. 5. Gemtuzumab ozogamicin shrnutí.

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN

dostupná síla	5 mg inf plv csl 1
indikace	ČR: <i>de novo</i> AML CD33 pozitivní (kombinace) FDA: relabovaná/refrakterní AML CD33 pozitivní (monoterapie)
dávka	I. indukce – GO 3 mg/m ² (max. 5 mg) D1, D4, D7 v kombinaci 3 + 7 (DNR 60 mg/m ² D1-3 + AraC 200 mg/m ² D1-7)* II. indukce – GO se nesmí podat – DNR 35 mg/m ² D1-2 + AraC 1 g/m ² à 12 h D1-3 Konsolidace – D1 GO 3 mg/m ² (max 5 mg) + – I. konsolidace: DNR 60 mg/m ² D1 + AraC 1 g/m ² à 12 h D1-4 – II. konsolidace: DNR 60 mg/m ² D1-2 + AraC 1 g/m ² à 12 h D1-4

PK parametry

metabolizace	neenzymaticky (není ovlivňován CYP450)
t _{1/2}	62 h (po 1. dávce), 90 h (po 2. dávce)
exkrece	N/A
specifická populace	PK nebyla významně změněna na základě věku, pohlaví, rasy

Úprava dávky

porucha funkce ledvin	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky; ESRD: chybí data
porucha funkce jater	středně těžká: viz NÚ a jejich management

Lékové interakce

odbourává se neenzymaticky – LIA se nepředpokládají

NÚ a jejich management

trombocytopenie	perzistující trombocytopenie v den plánovaného začátku konsolidační terapie – odložení konsolidace
počet trombocytů	≥ 100 000/mm ³ do 14 dní od plánovaného začátku konsolidační terapie: zahájení konsolidace < 100 000/mm ³ a ≥ 50 000/mm ³ do 14 dní od plánovaného začátku konsolidační terapie: GO se nesmí podat, konsolidace pouze DNR a AraC pokud < 50 000/mm ³ déle než 14 dní – přehodnocení konsolidační terapie
perzistující neutropenie	přerušit podávání, pokud se počet neutrofilů neupraví na hodnotu > 500/mm ³ v průběhu 14 dní po plánovaném zahájení konsolidační terapie
celkový bilirubin > 2× HHN a AST a/nebo ALT > 2,5× HHN	odložit podání až do úpravy celkového bilirubinu na hodnoty ≤ 2× HHN a AST a ALT na ≤ 2,5× HHN před každou dávkou pokud je odložení podání delší více než 2 dny mezi jednotlivými infuzemi, zvážít vynechání plánované dávky
VOD/SOS	ukončení terapie
reakce spojená s infuzí – premedikace	1 hod (p. o. podání) anebo 30 min (i. v.) před podáním: – kortikoidy (1 mg/kg methyprednisolonu či ekvivalentu) – při podezření na reakce spojené s infuzí (horečka, zimnice, hypotenze, dyspnea) lze podat stejnou dávku KS během infuze či do 4 h po jejím skončení – paracetamol (10-15 mg/kg), antihistaminika (např. bisulepin 1 tbl); lze opakovat po 4 hodinách

* pokud se u pac.s hyperleukocytární AML použije k leukoredukci AraC s hydroxyureou nebo bez ní, uplatňuje se v rámci indukce upravený harmonogram podávání – D1 hydroxyurea (dle lokálních SOP); AraC D1-7; DNR D3-5; GO D3, D6, D9
AML – akutní myeloidní leukemie, FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (US), GO – gemtuzumab ozogamicin, D1, D4, ... – označení dne podání, DNR – daunorubicin, AraC cytarabin, PK – farmakokinetika, N/A – není aplikovatelné, ESRD – konečné stadium onemocnění ledvin, NÚ – nežádoucí účinek, LIA – lékové interakce, HHN – horní hranice normy, VOS/SOS – veno-okluzivní choroba jater / sinusoidální obstrukční syndrom, KS – kortikosteroidy

nocytární linie, ale nikoli na povrchu zdravých hematopoetických kmenových buněk.

Malá molekula N-acetyl-gama-kalicheamicin je cytotoxický semisyntetický přírodní produkt.

Protinádorová aktivita GO vychází z vazby ADC na nádorové buňky exprimující CD33, následné internalizace

Tab. 6. Venetoklax shrnutí.

VENETOKLAX

dostupná síla	10 mg tbl flm 14, 50 mg tbl flm 7, 100 mg tbl flm 7; 14; 112
indikace	ČR: CLL (monoterapie, kombinace) FDA: CLL/SLL; <i>de novo</i> AML (kombinace s azacitidinem nebo decitabinem nebo LD-AraC) u pacientů ≥ 75 let nebo s komorbiditami, kteří nejsou schopni podstoupit intenzivní indukční léčbu
dávka (AML)	1× denně (s jídlem!, užívat ráno kvůli snadnější laboratorní monitoraci) titrační fáze: – D1 100 mg → D2 200 mg → D3 400 mg – D4 a dále – 400 mg + azacitidin / decitabin – 600 mg + LD-AraC

PK parametry

metabolizace	primárně CYP3A4
t _{1/2}	26 h
exkrece	stolice (80 % metabolity, 20 % parentní látka)

Úprava dávků

porucha funkce ledvin	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky (ale <i>cave</i> – titrační fáze a ↑ riziko TLS); ESRD: chybí data
porucha funkce jater	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky; Ch-P C: ↓ o 50 %
specifická populace	PK nebyla významně změněna na základě věku, pohlaví, rasy či tělesné hmotnosti

FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (US), CLL/SLL – chronická lymfocytární leukemie/malobuněčný lymfatický lymfom, AML – akutní myeloidní leukemie, LD-AraC – nízkodávkovaný cytarabin, D1, etc – označení dne podání (den 1, etc.), PK – farmakokinetika, TLS – syndrom nádorového rozpadu, ESRD – konečné stadium onemocnění ledvin, Ch-P C – Child-Pugh klasifikace – stadium C

komplexu ADC-CD33, uvolnění a aktivace N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazidu uvnitř buněk. Aktivace cytotoxické molekuly indukuje dvouřetězcové zlomy DNA, což následně vyvolává zástavu buněčného cyklu a apoptickou buněčnou smrt.

Na odstranění kalicheamicinu se podílí rozsáhlá metabolizace především neenzymatickou redukcí disulfidických skupin. Aktivita (cytotoxicita) výsledných metabolitů by poté měla být výrazně zmírněná. Díky této neenzymatické cestě je tudíž nepravděpodobné, že by souběžné podávání GO s inhibitory nebo induktory enzymů metabolizujících léčiva cytochromu CYP450, event. dalších, změnilo jeho expozici. Nejčastěji popisované NÚ při léčbě GO byly trombocytopenie, neutropenie, hepatotoxicita, vč. VOD/SOS.

U pacientů s iniciálním počtem leukocytů $\geq 25\text{--}30 \times 10^9/l$ se jako prevence

vzniku syndromu z nádorového rozpadu (TLS) doporučuje snížit před podáním přípravku počet leukocytů cytoredukcí – hydroxyureou či nízkými dávkami cytarabinu, eventuálně leukaferézou [10–12]. Shrnutí informací je v tab. 5.

Venetoklax

Venetoklax je silný selektivní inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2 (B-cell lymphoma-2). Nadměrná exprese BCL-2 byla prokázána v buňkách CLL i AML, kde zprostředkovává přežití nádorových buněk. Je také spojován s relapsem a s rezistencí na chemoterapii. Venetoklax se v BCL-2 váže přímo na doménu BH3, odkud vytěsňuje proapoptotické proteiny obsahující BH3, což vede k zahájení procesu permeabilizace vnější mitochondriální membrány, aktivaci kaspázy a programované buněčné smrti [13,14]. Do rodiny BCL-2 antiapoptotických proteinů se krom BCL-2 řadí

také BCLX a MCL1. MCL1 patří k proteinům, které mohou potencovat rezistenci na venetoklax. Přidání hypometylačních látek, antracyklinů nebo cytarabinu způsobí down-regulaci MCL1, a dochází tak k synergistickému působení s venetoklaxem [15].

Z důvodu povahy dané samotným onemocněním se setkáváme s rozdílným dávkováním při terapii CLL/SLL a AML (zejména v úvodní fázi titrace).

Venetoklax není výjimkou, i u něj se setkáváme s primárním metabolizmem cestou CYP3A4 a uplatňuje se jako substrát (i inhibitor) P-gp. Tzn. je nutná redukce dávky při podávání se silnými inhibitory obou systémů. Zejména to platí při podávání s posakonazolem, kdy je doporučeno snížit dávku z důvodu duální inhibice až na 70 mg/den. Pro snížení rizika TLS je doporučeno začít s léčbou až při poklesu leukocytů pod $25 \times 10^9/l$. Při použití venetoklaxu v rámci kombino-

Tab. 6 – pokračování. Venetoklax shrnutí.

Lékové interakce (platné pro AML)

duální inhibitor CYP3A4 + P-gp – posakonazol (klaritromycin, itraconazol)	<i>titrační fáze</i> D1 10 mg D2 20 mg D3 50 mg D4 70 mg	<i>pokračovací fáze</i> redukce na 70 mg (po vysazení inhibitoru lze dávku zvýšit na původní po 2–3 dnech od vysazení)*
ostatní silné inhibitory CYP3A4	<i>titrační fáze</i> D1 10 mg D2 20 mg D3 50 mg D4 100 mg	<i>pokračovací fáze</i> redukce na 100 mg (po vysazení inhibitoru lze dávku zvýšit na původní po 2–3 dnech od vysazení)*
středně silné inhibitory, inhibitory P-gp	redukce na 50 %	
induktory CYP3A4	vyhnout se společnému podání	
substráty P-gp, BRCP s úzkým terapeutickým indexem (digoxin, edoxaban, takrolimus, cyklosporin, ...)	vyhnout se společnému podání pokud nelze, dávky jednotlivých léčiv podat s minimálním rozestupem 6 h	

NÚ a jejich management

syndrom nádorového rozpadu	před zahájením podání doporučen počet leukocytů pod $25 \times 10^9/l$ hydratace, alopurinol (min. 2 dny před zahájením) kontrola biochemických parametrů
neutropenie s/bez teploty či infekcí (st. 4) nebo trombocytopenie (stupeň 4):	dle klinické situace – transfuze, antimikrobiální profylaxe
– před dosažením remise	ve většině případů není kvůli cytopenii třeba přerušit léčbu
– první výskyt po dosažení remise a trvající alespoň 7 dní	odložení dalšího cyklu + monitorace krevního obrazu G-CSF (dle klinické situace) pokračovat v terapii ve stejné dávce po odeznění toxicity na stupeň 2 a nižší
– následné výskyty po dosažení remise a trvající 7 dní a déle	odložení dalšího cyklu + monitorace krevního obrazu G-CSF (dle klinické situace) pokračovat v terapii ve stejné dávce po odeznění toxicity na stupeň 2 a nižší, ale zkrátit cyklus o 7 dní

Poznámka

prodloužení QTc neprokázal klinicky významné prodloužení (dávka 1 200 mg)

* resp. dle $t_{1/2}$ daného inhibitoru (většina azolů cca 30 h, tzn. úplné vyloučení do 6 dnů)

D1, etc – označení dne podání (den 1, etc.), P-gp – P-glykoprotein, BRCP – breast cancer resistance protein, NÚ – nežádoucí účinek, G-CSF – faktor stimulující granulocytární kolonie

vané terapie se více vyskytuje hematologická toxicita (neutropenie, trombocytopenie) [13,14]. Další informace a shrnutí viz tab. 6.

Ivosidenib

Ivosidenib je inhibitorem mutantního enzymu isocitrát-dehydrogenázy 1 (IDH1). Inhibice IDH1 vede ke snížení hladiny 2-hydroxyglutarátu (2-HG) a in-

dukuje myeloidní diferenciaci *in vitro* a *in vivo* na myších xenograftových modelech. V krevních vzorcích získaných od pacientů s AML s IDH1 mutací ivosidenib snížil hladinu 2-HG *ex-vivo*, snížil počet blastů a zvýšil procentuální podíl zralých myeloidních buněk.

Ivosidenib se odbourává pomocí CYP3A4, při souběžném podání s inhibitory se dávka snižuje na polovinu. Za

povšimnutí stojí jeho působení jako induktoru CYP3A4 a CYP2C9. Významnými substráty těchto enzymů jsou flukonazol, vorikonazol či warfarin. Když není možné se souběžně terapii vyhnout, je zásadní monitorovat účinek pro možné riziko selhání antitumorové léčby či snížení účinku warfarinu [16,5].

Dlouhý poločas eliminace opět představuje výzvu při zvládnutí NÚ a dalších

Tab. 7. Ivosidenib shrnutí.

IVOSIDENIB

dostupná síla	250 mg tbl flm 60 (v ČR zatím bez registrace)
indikace	<i>de novo</i> AML s mutací IDH1 u pacientů ≥ 75 let nebo s komorbiditami, kteří nejsou schopni podstoupit intenzivní indukční léčbu; relabovaná / refrakterní AML s mutací IDH1 u dospělých pacientů
dávka	500 mg 1× denně (nepodávat s jídlem s vysokým obsahem tuku) minimálně 6 měsíců a poté do progresse/závažné toxicity

PK parametry

metabolizace	primárně CYP3A4
$t_{1/2}$	93 h
exkrece	stolice (77 %, z toho 67 % parentní látka)

Úprava dávky

porucha funkce ledvin	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky; ESRD: chybí data
porucha funkce jater	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky; Ch-P C: chybí data
specifická populace	PK nebyla významně změněna na základě věku, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti či výkonnostního stavu

Lékové interakce

inhibitory CYP3A4	vyhnout se společnému podání se silnými inhibitory; pokud nelze – snížit dávku na 250 mg 1× denně – po vysazení inhibitoru* lze dávku opět navýšit na 500 mg
induktory CYP3A4	vyhnout se společnému podání
substráty CYP3A4, CYP2C9	vyhnout se společnému podání, ivosidenib působí jako induktor; pokud nelze – monitorace účinku z důvodu rizika selhání léčby

NÚ, komplikace a jejich management

diferenční syndrom	výskyt 1–90 dní od začátku podávání při podezření podat kortikosteroidy (KS), hemodynamická monitorace – dexametazon 10 mg (nebo ekvivalent) PO / IV à 12 h s postupným vysazováním při ústupu symptomů (min však po 3 dnech od ústupu symptomů – prevence rekurence DS při brzkém vysazení KS) pokud přetrvávají závažné známky a/nebo příznaky DS > 48 h od podání KS, přerušit léčbu ivosidenibem znovu zahájit na stejné dávce při zlepšení na stupeň 2 a nižší
neinfekční leukocytóza (WBC > $25 \times 10^9/l$ nebo \uparrow absolutního počtu WBC o více než $15 \times 10^9/l$ původní hodnoty)	přidání hydroxyurey, event. leukaferéza (dle klinické situace) pokud se nezlepší, přerušit podávání a opět nasadit po zlepšení / odeznění leukocytózy
prodloužení QTc	monitorace biochemických parametrů (iontová rovnováha) zhodnocení konkomitantní medikace (redukce/eliminace LP s potenciálem prodloužení QTc intervalu; další LIA \uparrow plazmatickou hladinu)
≥ 480 ms do 500 ms	přerušit podávání znovuzahájení v dávce 500 mg při ≤ 480 ms monitorace EKG min. 1× týdně po dobu 2 týdnů
> 500 ms	přerušit podávání znovuzahájit v dávce 250 mg při \downarrow o 30 ms pův. hodnoty či ≤ 480 ms monitorace EKG min. 1× týdně po dobu 2 týdnů zvážení reeskalice dávky na 500 mg v případě identifikace jiné příčiny prodloužení QTc intervalu
Guillain-Barré syndrom	přerušit podávání natrvalo

* resp dle $t_{1/2}$ daného inhibitoru (většina azolů cca 30 h, tzn. úplné vyloučení do 6 dnů)

AML – akutní myeloidní leukemie, IDH – izocitrát-dehydrogenáza, PK – farmakokinetika, ESDR – konečné stadium onemocnění ledvin, Ch-P C – Child-Pugh klasifikace – stadium C, NÚ – nežádoucí účinek, DS – diferenční syndrom, WBC – počet leukocytů, LIA – lékové interakce

Tab. 8. Glasdegib shrnutí.

GLASDEGIB

dostupná síla	25 mg tbl flm 60, 100 mg tbl flm 30
indikace	ČR: indikován v kombinaci s LD-AraC k léčbě nově diagnostikované <i>de novo</i> nebo sekundární AML u dospělých pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro standardní indukční chemoterapii FDA: <i>de novo</i> AML (kombinace s LD-AraC) u pac. ≥ 75 let nebo s komorbiditami, kteří nejsou schopni podstoupit intenzivní indukční léčbu
dávka	100 mg 1× denně

PK parametry

metabolizace	CYP3A4 (primárně); CYP2C8, UGT1A9 (minoritní cesta)
$t_{1/2}$	17 h
exkrece	moč (49 % metabolity, 17 % parentní látka); stolice (42 % metabolity, 20 % parentní látka)

Úprava dávky

porucha funkce ledvin	lehká / středně těžká: není třeba úprava dávky (ale cave – vysoký podíl léčiva vylučován v nezměněné podobě močí – monitorace NÚ); ESRD: chybí data
porucha funkce jater	lehká / středně těžká / těžká: není třeba úprava dávky
specifická populace	PK nebyla významně změněna na základě věku, pohlaví, rasy či tělesné hmotnosti

Lékové interakce

inhibitory CYP3A4 nebo P-gp	vyhnout se společnému podávání, pokud nelze monitorace NÚ
silné induktory CYP3A4	vyhnout se společnému podání
středně silné induktory CYP3A4	vyhnout se společnému podání, pokud nelze – dle tolerance \uparrow dávku: – stávající dávka 100 mg \rightarrow \uparrow dávku na 200 mg – stávající dávka 50 mg \rightarrow \uparrow dávku na 100 mg po vysazení induktoru snížit dávku na původní (dle $t_{1/2}$ daného induktoru)
substráty P-gp, BRCP s úzkým terapeutickým indexem (digoxin, edoxaban, takrolimus, cyklosporin, ...)	vyhnout se společnému podání pokud nelze, dávky jednotlivých léčiv podat s minimálním rozestupem 6 h

LD-AraC – nízkodávkovaný cytarabin, AML – akutní myeloidní leukemie, FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (US), PK – farmakokinetika, NÚ – nežádoucí účinek, ESDR – konečné stadium onemocnění ledvin, P-gp – P-glykoprotein, BRCP – breast cancer resistance protein, LIA – lékové interakce, CK – kreatinín, HHN – horní hranice normy

komplikací, jakými jsou prodloužení QTc intervalu, DS (19–25 % pacientů) či neinfekční leukocytózy (36–38 % pacientů), kdy podaná symptomatická léčba nemusí přinést rychlé zlepšení a časné odeznění příznaků. Další informace a shrnutí viz tab. 7.

Enasidenib

Na žádost držitele rozhodnutí o registraci byl v prosinci 2019 stažen z evropského trhu. Jedná se o inhibitor mutantního enzymu izocitrát-dehydrogenázy 2 (IDH2) s indikací pro relabovanou/refrakterní AML s IDH2 mutací. Farmakologický profil má velmi podobný s ivosidenibem – rozdílem je chybějící

NÚ v podobě prodloužení QTc intervalu, naopak se vyznačuje hepatální toxicitou (hyperbilirubinemie). Stejně jako u IDH1 inhibitoru patří k výrazným komplikacím léčby DS či neinfekční leukocytóza [17,18].

Glasdegib

Evropská léková agentura schválila použití glasdegibu na konci dubna 2020. Jde o inhibitor signální transdukční dráhy Hedgehog (Hh), který se váže na transmembránový protein Smoothened (SMO). Tato vazba vede ke snížení aktivity transkripčního faktoru onkogenu souvisejícího s gliomem (GLI) a downstream signalizace. Pro udržení populace

leukemických kmenových buněk je vyžadována signalizace dráhy Hh; navázáním glasdegibu na SMO a inhibicí SMO se tedy snižují hladiny GLI1 v buňkách AML a leukemického iniciačního potenciálu buněk AML. Signalizace dráhy Hh je rovněž zapojena do rezistence k chemoterapii a cílené terapii. V preklinickém modelu AML glasdegib v kombinaci s LD-AraC inhiboval růst tumoru ve větší míře než glasdegib či nízkodávkovaný cytarabin samotný. Mechanismus účinku této kombinace však není zcela objasněn.

Primární metabolismus glasdegibu zajišťuje CYP3A4 a sám se uplatňuje jako substrát (i inhibitor) P-gp či inhibitor BRCP. Při souběžném podání s inhi-

Tab. 8 – pokračování. Glasdegib shrnutí.

NÚ a jejich management

prodloužení QTc	EKG před začátkem podávání, poté: – 1× týdně týden po zahájení léčby – 1× měsíčně po dobu 2 následujících měsíců
≥ 480 ms do 500 ms	monitorace biochemických parametrů (iontová rovnováha) zhodnocení konkomitantní medikace (redukce/eliminace LP s potenciálem prodloužení QTc intervalu; další LIA ↑ plazmatickou hladinu) po úpravě prodloužení korigovaného QT intervalu na ≤ 480 ms monitorace EKG min. 1× týdně po dobu 2 týdnů
> 500 ms	přerušit podávání znovuzahájit v dávce 50 mg při ↓ o 30 ms původní hodnoty či ≤ 480 ms monitorace EKG min. 1× týdně po dobu 2 týdnů zvážení reescalace dávky na 100 mg v případě identifikace jiné příčiny prodloužení QTc intervalu
zvýšení hladiny CK nad HHN – 2,5× HHN	monitorace: – CK 1× týdně do dosažení původních hodnot, poté monitorace 1× měsíčně – kreatinin, resp. renální funkce – svalové příznaky adekvátní hydratace
zvýšení hladiny CK 2,5× HHN – 5× HHN bez poruchy funkce ledvin	přerušit léčbu monitorace CK 1× týdně do dosažení původních hodnot → obnovení terapie stejnou dávkou, poté monitorace CK 1× měsíčně při opakování výskytu příznaků → dtto, ale obnovení terapie nižší dávkou (50 mg)
zvýšení hladiny CK > 5× HHN – 10× HHN bez poruchy funkce ledvin	přerušit léčbu monitorace CK 1× týdně do dosažení původních hodnot → obnovení terapie nižší dávkou (50 mg), poté monitorace CK 1× týdně po dobu 2 měsíců, poté 1× měsíčně
zvýšení hladiny CK (všechny stupně nad 2,5× HHN) + porucha funkce ledvin	přerušit léčbu monitorace CK 1× týdně do dosažení původních hodnot → obnovení terapie nižší dávkou (50 mg), poté monitorace CK 1× týdně po dobu 2 měsíců, poté 1× měsíčně
Poznámka	
embryofetální toxicita	celá doba léčby + 30 dnů po poslední dávce nutná účinná antikoncepce

NÚ – nežádoucí účinek, LIA – lékové interakce

bitory CYP3A4 se doporučuje opatrnost a úzké sledování toxicity, oproti tomu při podání s induktory je zapotřebí zvýšit dávku (dle tolerance pacienta). Před prvním podáním je nutné provést EKG a stanovit hladinu kreatinkinázy (CK) a kreatininu, neboť jako hlavní NÚ se objevuje prodloužení QTc intervalu a svalové poškození. Dále se lze při podání glasdegibu setkat s GIT toxicitou v podobě nechutenství, snížené chuti k jídlu či dysgeuzie. Hematologická toxicita je pak nejčastěji vyjádřena anemií, trombocytopenií a neutropenií (vč. febrilní) [19,20]. Shrnutí informací obsahuje tab. 8.

ZÁVĚR

Nová léčiva představují nové výzvy a zvyšují nároky na lékaře a další zdravotníky. Proto je zásadní komplexní zna-

lost každého léčivého přípravku, který je nově zařazen do běžné klinické praxe. Je nutné získat povědomí o tom, jak předvídat, zmírňovat a řešit běžné komplikace či správně postupovat při zvládnání závažných projevů toxicity, určování klinické významnosti lékových interakcí atd. V záplavě informací může důležitá informace často zapadnout; do procesu zavádění nové léčby je proto nutné zapojení všech členů multidisciplinárního týmu (lékař, sestra, klinický farmaceut). Jen díky vzájemné spolupráci lze zvyšovat bezpečnost a účinnost podávané léčby, a minimalizovat tak nežádoucí dopady na pacienta i zdravotnický systém.

ZKRATKY

ADC – konjugát protilátka-léčivo
ALT – alaninaminotransferáza
AML – akutní myeloidní leukemie

AraC – cytosin-arabinosid, cytarabin
AST – aspartátaminotransferáza
ATRA – kyselina all-trans-retinová
BAV – biologická dostupnost (bioavailability)
BRCP – efluxní transportér, protein lékové rezistence (breast cancer resistance protein)
CK – kreatinkináza
CLL/SLL – chronická lymfocytární leukemie/malobuněčný lymfatický lymfom
CYP450 – cytochrom P450
D1 – označení dne podání (den 1, etc.)
DRN – daunorubicin
DS – diferenační syndrom
EKG – elektrokardiogram
ESRD – konečné stadium onemocnění ledvin (end-stage renal disease)
FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
G-CSF – faktor stimulující granulocytární kolonie (granulocyte colony stimulating factor)
GO – gemtuzumab ozogamicin
HIDAC – vysokodávkovaný cytosin-arabinosid (high-dose cytosine arabinoside)

HRCT – výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením (high resolution computed tomography)

H SCT – transplantace krvetvorných buněk (haematopoietic stem cell transplantation)

Ch-P C – hodnocení tíže jaterního onemocnění dle Child-Pugh klasifikace

IDH – izocitrát-dehydrogenáza

KH – klinické hodnocení

KS – kortikosteroidy

LD-AraC – nízkodávkovaný cytosin-arabinosid (low-dose cytosine arabinoside)

LIA – lékové interakce

LP – léčivý přípravek

NŮ – nežádoucí účinek

PDGFR – receptor pro destičkový růstový faktor

P-gp – P-glykoprotein

PK – farmakokinetika

PRES – posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom

SPC – souhrn údajů o přípravku

$t_{1/2}$ – terminální poločas eliminace

VEGFR2 – receptor typu 2 vaskulárního endoteliálního růstového faktoru

VOD/SOS – veno-okluzivní choroba jater/sinusoidální obstrukční syndrom (veno-occlusive disease / sinusoidal obstruction syndrome)

WBC – počet leukocytů (white blood count)

Literatura

1. Doubek M, Mayer J, ed. Postupy diagnostiky a léčby leukemií a jejich infekčních komplikací u dospělých pacientů: doporučení České leukemické skupiny – pro život (CELL). 2., přeprac. vyd. Brno: Česká leukemická skupina – pro život, 2013. ISBN 978-80-260-4744-5.
2. Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farmacie*. 2003;1:17–21.
3. Dostálek M, Janoščíková E, Juřica J, a kol. Farmakokinetika. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1464-7.
4. Souhrn údajů o přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Databáze léků, Xospata, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_cs.pdf, [online], cit 25. 05. 2020.
5. tibsovo.com, Full Prescribing Information, <https://www.tibsovopro.com/pdf/prescribinginformation.pdf>, [online], cit 31. 05. 2020.

6. Čerňan M, Szotkowski T. Moderní léčba akutní myeloidní leukemie. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2017;23(1):16–28.

7. Souhrn údajů o přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Databáze léků, Rydapt, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_cs.pdf, [online], cit 25. 05. 2020.

8. UpToDate, Midostaurin: Drug information, Topic 112991 Version 72.0, https://www.uptodate.com/contents/midostaurin-drug-informati-on?search=midostaurin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~14&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1, [online], cit 31. 05. 2020.

9. UpToDate, Gilteritinib: Drug information, Topic 119861 Version 41.0, https://www.uptodate.com/contents/gilteritinib-drug-informati-on?search=gilteritinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~7&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1, [online], cit 31. 05. 2020.

10. Souhrn údajů o přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Databáze léků, Mylotarg, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_cs.pdf, [online], cit 25. 05. 2020.

11. UpToDate, Gemtuzumab ozogamicin: Drug information, Topic 8968 Version 156.0, https://www.uptodate.com/contents/gemtuzumab-ozogamicin-drug-informati-on?search=gemtuzumab%20ozogamicin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1, [online], cit 31. 05. 2020.

12. Mylotarg.com, Full Prescribing Information, <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=9548>, [online], cit 31. 05. 2020.

13. Souhrn údajů o přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Databáze léků, Venclyxto, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_cs.pdf, [online], cit 25. 05. 2020.

14. Venclexta.com, Full Prescribing Information, <https://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf>, [online], cit 31. 05. 2020.

15. Wei AH, Strickland SA, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: Results from a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1277–1284.

16. UpToDate, Ivosidenib: Drug information, Topic 118520 Version 42.0, https://www.uptodate.com/contents/ivosidenib-drug-informati-on?search=ivosidenib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1, [online], cit 31. 05. 2020.

17. idhifapro.com, Full Prescribing Information, <https://media2.celgene.com/content/uploads/idhifa-pi.pdf>, [online], cit 31. 05. 2020.

18. UpToDate, Enasidenib: Drug information, Topic 114206 Version 42.0, https://www.uptodate.com/contents/enasidenib-drug-informati-on?search=enasidenib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~12&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=11, [online], cit 31. 05. 2020.

19. Souhrn údajů o přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Databáze léků, Daurismo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information_cs.pdf, [online], cit 10. 07. 2020.

20. Daurismo.com, Full Prescribing Information, <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=11336>, cit 31. 05. 2020.

21. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. *Med Praxi*. 2014;11(1):34–39.

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

JV příprava rukopisu; ZR revize, úprava, doplnění rukopisu.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne 22. 6. 2020.

Přijato po recenzi dne 3. 8. 2020.

Mgr. Jana Vedrová

Oddělení klinické farmacie

Ústav hematologie a krevní transfuze

U Nemocnice 2094/1

128 20 Praha 2

e-mail: jana.vedrova@uhkt.cz