prolékaře.cz | 5.11.2026

Možnosti léčby pacientů s AML s nepříznivým rizikem v roce 2024

Dvě dobře známá cytostatika v nové formě – to je lipozomální fixní kombinace cytarabinu a daunorubicinu, která rozšiřuje možnosti léčby akutní myeloidní leukemie (AML). V programu letošních Pražských hematologických dnů jí bylo z velké části věnováno sympozium podpořené společností Swixx Biopharma.

Prof. Christoph Röllig z Universitätsklinikum TU Dresden, SRN, v úvodní přednášce připomněl, že léčba AML se v současnosti odvíjí jak od charakteristiky onemocnění na bázi cytogenetického a molekulárního rizika, tak od celkového stavu pacienta založeného na klinickém výkonnostním stavu, komorbiditách nebo věku. Tedy zda je schopen („fit“) podstoupit intenzivní léčbu, nebo nikoli („unfit“). V kategorii nepříznivého rizika jsou podle aktuálního znění doporučení Evropské leukemické sítě (ELN) z roku 2022 pacienti s mutací TP53, s mutacemi souvisejícími s myelodysplazií a s cytogenetickými abnormalitami asociovanými s myelodysplazií.

1. LINIE LÉČBY „FIT“ PACIENTŮ

Jak uvedl prof. Röllig, intenzivní terapie s kurativním cílem se skládá ze sekvence indukční léčby pro navození kompletní remise a následné konsolidační terapie.

Standardem v indukci je již mnoho let režim 3+7 – tedy podávání antracyklinu po dobu 3 dnů a cytarabinu po dobu 7 dnů. Následuje konsolidace vysokodávkovaným cytosinarabinosidem (Ara-C). Pacienti s vysokým stupněm rizika nebo s měřitelnou minimální reziduální nemocí (MRN) po indukci mají být konsolidováni alogenní transplantací krvetvorných kmenových buněk.

Prof. Röllig připomněl, že se hledají alternativy k režimu 3+7, které by fungovaly u vysoce rizikových pacientů. Kandidátem byla například cílená léčba gemtuzumabem ozogamicinem, anti-CD33 protilátkou s navázaným cytotoxickým kalicheamicinem. Ve studiích signifikantně prodloužila celkové přežití (OS) pacientů s nízkým rizikem a výsledky měla i v kategorii středního rizika – bohužel ji nelze použít u vysoce rizikových pacientů, u kterých nebyl prokázán žádný přínos v OS.

Přidání kinázového inhibitoru midostaurinu k intenzivní chemoterapii má prokázaný efekt pouze u pacientů s mutací FLT3, avšak nikoli s jinými aberacemi spojenými s vysokým rizikem. Totéž podle prof. Rölliga platí i pro quizartinib – nový potentnější inhibitor FLT3, který je zatím registrován jen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA).

POKROK V CHEMOTERAPII AML PO PŘEDCHOZÍ LÉČBĚ NEBO SE ZMĚNAMI SOUVISEJÍCÍMI S MYELODYSPLAZIÍ

Fixní kombinace cytarabinu a daunorubicinu enkapsulovaná v lipozomech (Vyxeos liposomal) je první kombinovanou chemoterapií svého druhu, která je určena pro pacienty s nově diagnostikovanou AML související s léčbou (t-AML) nebo se změnami souvisejícími s myelodysplazií (AML-MRC). Díky lipozomální obálce účinné látky lépe pronikají do kostní dřeně, kde se kumulují a jsou absorbovány blasty, na které poté cytotoxicky působí.

Účinnost a bezpečnost fixní kombinace lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu ověřila randomizovaná, multicentrická, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3. Pacienti starší 60 let s nově diagnostikovanou, vysoce rizikovou sekundární AML byli randomizováni k podávání fixní kombinace lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu, nebo standardního režimu 3+7. Primárním cílem bylo OS od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny.

Ve studii bylo dosaženo primárního cíle – odhadované 5leté OS bylo s fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu (18 %) více než dvojnásobné oproti režimu 33 (8 %). Medián OS 9,3 vs. 5,9 měsíce, snížení relativního rizika úmrtí o 30 %.

Obzvláště příznivé výsledky byly pozorovány ve vztahu k následné transplantaci krvetvorných buněk, kterou mohlo absolvovat více pacientů s fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu oproti těm s režimem 3+7. Lepší byly i jejich posttransplantační výsledky – medián OS od transplantace dosud nedosažen vs. 10,25 měsíce, snížení relativního rizika smrti o 49 %. Míra 5letého posttransplantačního OS dosáhla s fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu 52 %, ve skupině s režimem 3+7 již nebyla hodnotitelná. Proto je, jak dodal prof. Röllig, uvedená fixní kombinace v první linii vhodnou volbou především pro pacienty se sekundární AML, u kterých je cílem právě alogenní transplantace.

Pokud jde o bezpečnost, výskyt nežádoucích účinků jakéhokoli stupně se ve studii mezi oběma rameny výrazně nelišil. Nejčastější byla febrilní neutropenie následovaná únavou, pneumoniemi, hypoxiemi a hypertenzí.

Jak upozornil prof. Röllig, doba do obnovení absolutního počtu neutrofilů a krevních destiček se může při léčbě fixní kombinací lipozomálního cytara-

prolékaře.cz | 5.11.2026

binu a daunorubicinu prodloužit a může být vyžadováno další sledování. Ve studii u pacientů s kompletní remisí/kompletní remisí s neúplnou obnovou (CR/CRi) po první indukci byl medián doby do zotavení neutrofilů 35 vs. 29 dnů a do zotavení krevních destiček 36 vs. 29 dnů.

Jak už bylo řečeno, fixní kombinace lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu je učena pro pacienty s nově diagnostikovanou t-AML a AML-MRC. Profesor Röllig v této souvislosti upozornil na jistou komplikaci vzniklou v souvislosti se změnami definice AML-MRC, ke kterým došlo v průběhu studie. Světová zdravotnická organizace (WHO) a Mezinárodní konsenzus klasifikace myeloidních neoplazií a akutních leukemií (ICC) v roce 2022 definovaly nově skupinu somatických mutací spojených s myelodysplazií u AML a překryvem myelodysplastického syndromu (MDS)/AML (tzv. mutace sekundárního typu) – konkrétně mutace ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 anebo ZRSR2, v ICC je uvedena ještě navíc RUNX1.

„Na základě analýzy provedené retrospektivně u 201 německých pacientů jsme zjistili, že u 44 % z nich lze AML-MRC definovat pouze na základě mutací sekundárního typu podle WHO 2022. Otázka tedy zní, zda i u nich může fixní kombinace lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu fungovat, protože mutace sekundárního typu nebyly, na rozdíl od cytogenetiky, v době zahájení studie součástí kritérií pro zařazení,“ uvedl prof. Röllig.

Mnoho důkazů pro zodpovězení této otázky zatím není k dispozici. Vycházet lze z několika retrospektivních analýz a zatím asi nejlépe z britské studie NCRI AML 19. *„Byli v ní mladší pacienti s AML-MRC léčení buď fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu, nebo režimem FLAG-ida, tedy fludarabinem, Ara-C, faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a idarubicinem. V této studii byla i skupina pacientů analyzovaných výlučně na bázi mutací sekundárního typu, nikoli cytogenetiky či mutace TP53. A výsledky OS jsou u nich při léčbě fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu lepší,“* uvedl prof. Röllig.

Na základě výsledků studií i klinické praxe poté zrekapituloval, že fixní kombinace lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu je v porovnání s režimem 3+7 prokazatelně superiorní u starších pacientů s tAML a AML-MR. V praxi funguje dobře i u mladších pacientů, ovšem prospektivní porovnání s režimem 3+7 v této věkové skupině není k dispozici. Z britské studie ale vyplývá, že u mladších pacientů s AML-MRC s mutacemi sekundárního typu je účinnější než intenzivní chemoterapie.

A konečně po využití maximálního účinku léčby fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu by měla vždy jako cíl následovat alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Obecné poznatky týkající se první linie léčby „fit“ pacientů jako celku shrnul prof. Röllig tak, že dochází ke změně paradigmatu – namísto jednoho univerzálního režimu 3+7 pro všechny je tu stratifikovaná léčba podle rizika (gemtuzumab ozogamicin) a genetiky (midostaurin, fixní kombinace lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu). Konsolidace po remisi je založena na riziku relapsu a způsobilosti k alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Ta by měla být po fixní kombinaci lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu přednostní. Pokud není možná, pak je zde hemokonsolidace následovaná perorálním azacidinem s prokázaným benefitem OS napříč podskupinami pacientů včetně AML-MRC.

1. LINIE LÉČBY „UNFIT“ PACIENTŮ

V léčbě nově diagnostikovaných pacientů s AML, kteří nejsou způsobilí podstoupit intenzivní chemoterapii, je prokazatelně nejúčinnější kombinace hypometylační látky s venetoklaxem – azacitidin s venetoklaxem ve studii oproti azacitidinu samotnému prodloužil OS na 14,7 vs. 9,6 měsíce a zvýšil četnost odpovědí CR/CRi na 66,4 vs. 28,3 %. Míra CR/CRi při zahájení druhého cyklu činila 43,4 vs. 7,6 %. Vysoká míra odpovědí byla zaznamenána i ve vysoce rizikové skupině. Podobné výsledky podle prof. Rölliga platí i pro kombinaci venetoklaxu s decitabinem.

U AML s mutací IDH1 je lékem volby kombinace ivosidenibu s azacitidinem, která proti azacitidinu samotnému prodlužuje OS (o 56 nižší relativní riziko smrti) a zlepšuje četnost odpovědí (ORR) na 62,5 vs. 18,9 %, z toho CR 47,2 vs. 14,9 %.

Prof. Röllig zároveň připomněl, že stále je co zlepšovat, a to nejen v obtížně léčitelných skupinách pacientů s mutacemi TP53 nebo FLT3 či s obecně nepříznivou genetikou.

Prof. Röllig připomněl i legitimní otázku, zda lze prvoliniovou léčbu „unfit“ pacientů, tedy venetoklax s azacitidinem, použít i v první linii léčby „fit“ pacientů. Uvedl, že je to nepochybně skvělá kombinace s vysokým potenciálem, ale o jejím použití u „fit“ pacientů je k dispozici málo dat. A pokud už jsou, výsledky jsou značně heterogenní a kontradiktorní, často v závislosti na použité statistické metodě.

Dokud nebudou k dispozici výsledky přímého srovnání z randomizované studie, zůstává standardem prvoliniové léčby AML u „fit“ pacientů intenzivní chemoterapie.

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S LIPOZOMÁLNÍM CYTARABINEM A DAUNORUBICINEM

MUDr. Jan Válka, Ph.D., z Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT), Praha, prezentoval poznatky z užívání uvedené fixní kombinace na svém pracovišti.

„V ÚHKT podáváme tento přípravek pacientům ze všech tří skupin, pro které je indikován, tedy s AML vzniklou po předchozí chemoterapii nebo radioterapii pro nádorové choroby, s AML s dysplastickými rysy a s AML vzniklou jako sekundární po předchozí hematologické malignitě. U pacientů mladších 60 let žádáme zdravotní pojišťovnu o schválení úhrady podle paragrafu 16,“ uvedl MUDr. Válka.

prolékaře.cz | 5.11.2026

Až dosud bylo v ÚHKT fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu léčeno 7 pacientů ve věku 39–63 let s diagnózami akutní erytroidní leukemie nebo AML-MR, postterapeutické AML nebo sekundární AML po MDS. Téměř u poloviny pacientů byl přítomen komplexní karyotyp, rovněž téměř polovina měla mutaci TP53. Tři pacienti již v minulosti absolvovali transplantaci krvetvorných buněk pro MDS, jednalo se tedy o posttransplantační relapsy s progresí do AML.

Po první indukční terapii se projevilo očekávatelné prodloužení doby do reparace neutrofilů. Medián neutropenie byl při první indukci 36 dnů a trombocytopenie 42 dnů.

Všichni pacienti zaznamenali nějaké nežádoucí účinky (gramm-negativní sepse, febrilní neutropenie). *„Výsledky indukční léčby byly poměrně dobré, čtyři ze sedmi pacientů dosáhli kompletní remise. Překvapivě jediný prognosticky příznivý pacient v naší léčené populaci, který měl postterapeutickou AML, byl vůči léčbě refrakterní,“* konstatoval MUDr. Válka a dodal, že u jedné pacientky s perzistujícím onemocněním byla provedena ještě druhá indukce. Výsledkem bylo stabilní onemocnění, a tudíž byla indikována k transplantaci. Jeden pacient v průběhu indukce zemřel na jiné komplikace.

Konsolidaci dostali 3 pacienti – ti, kteří dosáhli v indukci CR a nebyli vhodní k transplantaci, resp. již přišli s posttransplantační AML. Jeden prodělal septický šok s akutním respiračním selháním, a protože setrvával v první kompletní remisi, nemohl již dostat další léčbu a následně zrelaboval. Zbývající dva dosáhli CR s negativní MRN. Jeden z nich v intenzivní léčbě dále nepokračoval a po několika měsících rovněž zrelaboval. Medián neutropenie v konsolidacích byl 25 dnů, medián trombocytopenie v konsolidacích 32 dnů.

KAZUISTIKA 1

Mladý muž (v době diagnózy 43 let) s anamnézou kombinované chemoradioterapie glioblastomu, s opakovanou leukopenií. V dubnu 2022 mu byl diagnostikován MDS s vysokou mírou rizika. Jako přemosťovací léčbu k alogenní transplantaci krvetvorby užíval azacitidin, po kterém došlo k progresi onemocnění do AML. Při diagnóze byl leukopenický, s malým počtem blastů v periferní krvi. Byl bez významných komorbidit, kromě předchozího nádorového onemocnění byl tedy zcela zdráv a „fit“ k intenzivní léčbě.

V nátěrech aspirátu z kostní dřeně byly zmnožené blasty (10 %), při imunofenotypizačním vyšetření aspirátu kostní dřeně průtokovou cytometrií bylo přítomno cca 20 % myeloidních blastů/prekurzorů. Cytogenetika byla normální, bez molekulárních změn a mutací. Diagnóza byla stanovena jako AML s myelodysplastickými rysy vzniklá progresí z postterapeutického MDS se středním cytogenetickým a vysokým klinickým rizikem.

V srpnu 2022 byla u pacienta zahájena indukční léčba fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu. Během terapie se čtvrtý den objevil nikoli zcela neobvyklý výsev celotělového toxoalergického exantému s opožděnou kožní reakcí v obličeji ve dvacátém dni. Od pátého dne byla přítomna febrilní neutropenie se záchytem Staphylococcus epidermidis v hemokultuře bez rozvinutí septického stavu, s nutností parenterálního podávání kombinační antibiotické terapie.

„Pacient šel do remise poměrně obtížně, po 47 dnech však bylo dosaženo kompletní remise s inkompletní reparací krvetvorby a s pozitivitou minimální reziduální nemoci,“ uvedl MUDr. Válka.

Po přípravě fludarabinem a busulfanem byla koncem září 2022 provedena transplantace krvetvorných buněk od HLA shodné nepříbuzné dárkyně. Od té doby pacient setrvává v kompletní remisi s negativitou MRN a pouze s mírnou chronickou reakcí štěpu proti hostiteli v oblasti sliznic a jater.

KAZUISTIKA 2

Žena (v době diagnózy 60 let) s posttransplantačním relapsem, původně diagnostikovaná jako MDS.

V lednu 2022 jí byla opět potvrzena diagnóza MDS s excesem blastů 1–2. Normální karyotyp, vysoké riziko podle IPSS-R. Po podání 2 cyklů azaciditinu jako přemosťovací léčby podstoupila v červnu 2022 alogenní transplantaci krvetvorných buněk od haploidentické rodinné dárkyně.

V květnu 2023 byl pozorován počínající relaps, o měsíc později změny ve smyslu MDS, zvyšuje se chimérismus (4 %) autologní krvetvorby, postupně i vzestup markerů WT1.

Posléze byla diagnostikovaná jako sekundární AML s dysplastickými rysy vzniklá jako postransplantační relaps s progresí z předchozího MDS se středním cytogenetickým a vysokým klinickým rizikem podle ELN.

Pacientka byla indikována k léčbě fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu, vzhledem k věku nebylo nutné žádat o úhradu. Než se dostala k indukci, prodělala pneumonii. Při příjmu udávala 4 dny přetrvávající febrilie, na rentgenu potvrzena levostranná pneumonie, potřebovala oxygenodependenci. Po týdnu kombinované antibiotické léčby byla navzdory vstupnímu stavu schopna podstoupit indukci ve standardním dávkování. Průběh byl komplikován hypotenzí v důsledku předchozí pneumonie, od 26. dne febrilní neutropenií, od 29. dne kandidemií, na zobrazení CT s vysokým rozlišením přetrvávala oboustranná atypická pneumonie. *„Pacientka všechny komplikace dobře přestála a šla rychle do remise – ve 22. a 30. dni byla pozorována aplázie bez zmnožení blastů a bez MRN. Propuštěna byla po 43 dnech s morfologickou reparací hematopoézy, bez zmnožení blastů, LAIP negativní,“* zrekapituloval MUDr. Válka.

Koncem října loňského roku pacientka dostala první konsolidační léčbu fixní kombinací lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu, která proběhla bez komplikací. Mohla být propuštěna již 8. den cyklu a předána do ambulantní péče s reparující se hematopoézou bez zmnožení blastů. Období neutropenie proběhlo bez významných komplikací,

prolékaře.cz | 5.11.2026

po 29 dnech došlo k reparaci granulocytů a po 43 dnech trombocytů. Výsledkem je první CRi s negativní MRN.

Od ledna letošního roku probíhá druhá konsolidace. Pacientka mohla být opět rychle propuštěna do ambulantní péče, až dosud nejeví žádné známky komplikací.

Závěrem MUDr. Válka konstatoval: *„Fixní kombinace lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu významně rozšiřuje až dosud poměrně omezené léčebné možnosti u pacientů se sekundární AML nebo s AML spojenou s předchozí protinádorovou léčbou. Výsledky klinických studií se jeví jako vcelku nadějné, zejména u nemocných starších 60 let. Zkušenosti získané zatím na malém vzorku pacientů v ÚHKT odpovídají údajům z klinických studií. Četnost a závažnost komplikací a nežádoucích účinků je srovnatelná se standardním indukčním režimem 3+7, a to i přes delší čas potřebný k obnově krvetvorby po podání fixní kombinace lipozomálního cytarabinu a daunorubicinu. Pokud se potvrdí nadějná účinnost a únosná míra komplikací v klinickém provozu, lze doufat, že bude úhrada rozšířena i na mladší věkové skupiny nemocných pod 60 let věku, u kterých jsme dosud měli dvě neschválené žádosti podle paragrafu 16. Jistou nevýhodou je v této souvislosti zatím jen poměrně vysoká cena přípravku.“*

Ing. Kateřina Michnová,
šéfredaktorka Care Comm s. r. o.