proLékaře.cz | 6.10.2026

Výběr z tisku a zpráv o knihách

Iron chelation therapy with deferasirox in patiens with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial

Jong Wook Lee, Sung-Soo Yoon, Zhi Diany Shen, et al. on behalf of the EPIC study investigators
The Catholic University of Korea, Seoul, South Korea; Seoul National University College of Medicine Seoul, South Korea; Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, et al.; Novartis Pharmaceuticals.

Blood, 7 October 2010, Vol. 116, No. 14, pp. 2448-2454

Předmětem této studie je vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti chelátové terapie přípravkem deferasirox (Exjade, EPIC) ve velkém souboru 116 pacientů s aplastickou anémií. V rámci jednoroční prospektivní multicentrické studie byly vyhodnoceny výsledky u specifikované podskupiny nemocných s AA (věk 33,3 ± 17,1 roků) s anamnézou opakovaných transfuzí 6,1 ± 5,7 roků, s průměrem celkového objemu erytrocytů podaných v roce před vstupem do studie 116 ± 179 ml/kg (n = 112). Po 1 roce sledování klesl medián sérového feritinu ze 3254 ng/ml výchozí hodnoty na 1854 ng/ml signifikantně ($P < 0{,}001$). Data jsou podrobně analyzována s dávkováním, úpravou dávky a hladinou feritinu v séru v průběhu sledovaného roku zařazení pacientů do studie. Byla zjištěna signifikantní korelace mezi změnou v sérovém feritinu a ALT ($r = 0{,}40$, $P < 0{,}001$), což ukazuje, že pokles sérového feritinu o 500 ng/ml byl spojen s poklesem ALT o 17,4 U/l. Nejčastější vedlejší nežádoucí účinky v souvislosti s dávkou zahrnovaly nauzeu (22 %), průjem (16 %), vyrážku (11 %), zvracení (8,6 %), dyspepsii (7,8 %), bolesti břicha (6 %), bolesti horní partie břicha (6 %). Sérový kreatinin se zvýšil o víc než 33 % nad výchozí hodnoty, horní hranice normálních hodnot byla zjištěna u 29 pacientů (25 %), ale nešlo o progresivní vzestupy. Souběžné podávání cyklosporinu mělo signifikantní dopad na hladiny kreatininu. Průměrné absolutní hodnoty neutrofilů a destiček zůstávaly stabilní. V souvislosti s léčbou nebyly zjištěny cytopenie. Závěrem autoři konstatují, že jeden rok trvající léčba deferasiroxem redukovala efektivně zátěž železa v organismu u velkého souboru pacientů s AA. Pečlivé monitorování renálních funkcí je nutné u pacientů, kteří mají souběžně terapií cyklosporinem a deferasiroxem.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia

Jitesh D. Kawedia, Sue C.Kaste, Deqing Pei, et al.
Departments of Pharmaceutical Sciences, Oncology, Radiological Sciences, Hartwell Center, and Biostatistics, St Jude Children´s Research Hospital, Memphis, TN

Blood 24 February 2011, Vol. 117, No. 8, pp. 2340-2347.

Osteonekróza je velmi závažnou komplikací při léčbě ALL u dětí. V těžkých případech může vést až ke kolapsu kloubu a vyžaduje totální kloubní náhradu. Současná léčba ALL přinesla vysoký podíl vyléčených dětí zčásti díky intensifikaci chemoterapie, která však může vést k toxicitě a snížené kvalitě života. Klíčovou úlohu v léčebných schématech hrají glukokortikoidy. Mohou se ale i svými četnými mechanismy uplatnit v patogeneze osteonekróz. Klinické rizikové faktory zahrnují věk adolescence mezi 10 a 20 roky, ženské pohlaví, vysoký index tělesné hmotnosti. Některé režimy léčby ALL mají značně vyšší frekvenci osteonekróz než jiné, což ukazuje, že i jiné neglukokortikoidní látky (asparagináza a metotrexát) mohou modifikovat riziko osteonekrózy. Genové studie poukázaly na četné polymorfismy domněle ve vztahu ke vzniku osteonekróz. Výsledky však byly protikladné. Nebyly dosud provedeny široce založené geonomové asociační studie (GWAS, genome-wide association studies) a většina genomových studií selhala vzhledem k rozsáhlosti negenetických rizikových faktorů. Studie vzniku osteonekróz závisely dosud na diagnostice zobrazovacími technikami až u symptomatických pacientů.

Cílem této studie bylo provést poprvé prospektivní vyšetření všech pacientů pomocí zobrazení magnetickou resonancí (MRI) kyčle a kolene během prvních 6 až 8 měsíců pokračovací terapie bez ohledu na symptomy. To umožnilo určit stav osteonekrózy u každého pacienta a provést zevrubnou analýzu pro určení klinických, biochemických, farmakokinetických a farmakogenetických rizikových faktorů.

Metody, soubor a výsledky. Prospektivně bylo sledováno zobrazení pomocí MRI u 364 dětí léčených podle protokolu St. Jude Total XV. Stupeň osteonekrózy v době každého vyšetření MRI byl kategorizován podle Na-

proLékaře.cz | 6.10.2026

tional Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,Version 3.0 takto: stupeň 0 (žádná), 1 (symptomatická), 2 (střední), 3 (těžká), 4 (invalidizující). Při prvním vyšetření mělo stupeň 0 215 pacientů, stupeň l 141 pacientů, a 8 pacientů stupeň 2-4. Byly sledovány: věk, rasa, pohlaví, léčebná větev dle protokolu, index tělesné hmotnosti, lipidy, albumin, hladiny kortizolu, farmakokinetika dexametazonu. Dále provedeno genotypování stanovením jednonukleotidových polymorfismů (SNP), identifikace společných genetických faktorů metodou genomové asociační studie GWAS. Zjištěny rizikové faktory: věk pod 10 roků, intenzivnější léčba. Nižší albumin a zvýšený cholesterol byly spojeny se symptomatickou osteonekrózou. Těžká osteonekróza (stupeň 3 nebo 4) byla spojena se špatnou clearancí dexametazonu. Ve studii GWAS identifikovali lokus na chromozomu 2 kódující kyselou fosfatázu 1 *(ACP1)* a *SH3YL1*, který je spojen s rizikem symptomatické osteonekrózy.

Závěr. Vyšší věk, nižší albumin, vyšší hladiny lipidů a vyšší expozice dexamethazonem byly v této studii spojeny s rizikem osteonekrózy a mohou být vázány na vrozenou genomovou variaci. Alterovaná lipidová hemostáza může být důležitá ve vztahu k mechanismu osteonekrózy a dát podnět k alternující terapii pro minimalizaci této komplikace v budoucnosti.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Randomized, double-blind trial of fluconazole versus variconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

John R. Wingard, Shelly L. Carter, Thomas J. Walsh, et al.
for The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network
University of Florida, Gainesville, FL; The EMMES Corporation, Rockville, MD; National Cancer Institute, Bethesda, MD; et al.

Blood, 9 December 2010, Vol. 116, No 24, pp. 5111-5118

Invazivní plísňové infekce (IFI) jsou velmi závažné, život ohrožující komplikace u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických buněk (HCT). Jsou způsobeny řadou vyvolavatelů, zejména různými kmeny *Candida* a *Aspergillus* spp. Diagnostické možnosti v posledních letech značně pokročily, včetně stanovení galaktomananu (GM) na aspergilový antigen a využití moderních zobrazovacích metod schopných odhalit a upřesnit zejména plicní nálezy. Četné práce se zabývají současnou diagnostikou a strategií léčby při použití nových antimykotik a doporučením způsobů primární a sekundární profylaxe.

Referovaná práce shrnuje zkušenosti získané ve 35 centrech pro transplantace v USA (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network). Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená klinická studie byla zaměřena specifikovaně na účinek dvou antimykotik: ***flukonazolu*** a ***varikonazolu***. Primární hypotézou autorů bylo zjistit, zda primární profylaxe varikonazolem nebo flukonazolem zlepší přežití bez plísňové infekce (FFS, fungal-free survival). Sekundární hypotézou bylo zjistit, zda varikonazol sníží incidenci IFI a upraví tak celkové přežití OS. Do strukturovaného screeningového programu bylo zařazeno 600 pacientů (305 s varikonazolem, 295 s flukonazolem) v době od listopadu 2003 do září 2006. Pacienti ≥ 2 roky se podrobili po myeloablativní přípravě alogenní transplantaci štěpem shodným v HLA alespoň v 5 ze 6 lokusů (A,B a DR) od členů rodiny nebo od nepříbuzenských dárců. Děti pod 12 roků mohli dostat štěp z pupečníkové krve. Indikací pro příbuzenský nebo nepříbuzenský transplantát byla AML v 1. nebo 2. kompletní remisi, nebo v časném relapsu; ALL, bifenotypová nebo nediferencovaná leukemie v 1. nebo 2. kompletní remisi, CML v chronické nebo akcelerované fázi, MDS, nehodgkinský nebo Hodgkinův lymfom. Práce podrobně uvádí způsob strukturovaného monitoringu (včetně GM), empirickou protiplísňovou terapii od začátku, dávky a způsob aplikace studovaných dvou srovnávaných antimykotik, podávaných 100 dní nebo 180 dní u pacientů s větším rizikem.

Výsledky: Do 180 dnů po HCT došlo k invazivní plísňové infekci u 55 pacientů (u 14 prokázané, u 24 pravděpodobné a u 17 předpokládané. U 79 pacientů došlo k IFI do 1 roku po HCT (28 prokázané, u 33 pravděpodobné a u 18 předpokládané). Nejčastějším patogenem byl Aspergillus u 26 pacientů (47 %) v době do 180 dnů po HCT, u 38 pacientů (48 %) do 365 dnů. U 4 a 9 pacientů zjištěna zygomykóza. V této studii nebyl zjištěn rozdíl v přežití bez plísňové infekce (FFS) mezi skupinou s vorikonazolem a skupinou s flukonazolem u pacientů se standardním rizikem HCT (tj. pacientů s nízkým rizikem progrese choroby nebo časné HCT mortality). Toxicita byla podobná u obou větvích souboru (ne víc než 5 % (dle škály CTCAE verse 3, stupně 3-5). Fotopsie všech stupňů se vyskytla u 39 pacientů (6,5 %), u 18 s flukonazolem a 21 s varikonazolem.

Závěr: Autoři poznamenávají, že z těchto dat nelze soudit, že podobné nálezy jsou též u pacientů, kteří by nebyli intensivně monitorování, u pacientů s vysokým rizikem IFI, možná též u pacientů s prolongovanými kúrami kortikoidů, nebo ATG, či pacientů transplantovaných pro AML. U pacientů s vyšším rizikem budou potřeba k optimalizaci výsledků další studie.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.