

3. Nové perspektivy léčby MDS

Ačkoliv v posledních letech byl zaznamenán značný pokrok v léčbě MDS a máme k dispozici nové léky pro léčbu MDS nízkého i vysokého rizika, dosažená léčebná odpověď není stále uspokojivá (Obr. 2). Nadále probíhá celá řada studií a po dlouhé době máme k dispozici nový preparát *luspatercept* (*Reblozyl*), který byl schválen FDA a EMA v dubnu 2020 pro léčbu anemických MDS pacientů s prstenčitými sideroblasty (RS), kteří selhali na léčbě ESA a jsou nadále transfuzně dependentní. *Luspatercept* je první inhibitor dráhy TGF- β (transforming growth factor- β), který vede ke stimulaci pozdní fáze erytroidní diferenciaci a reguluje zlepšení diferenciaci a vyzrávání erytrocytárních prekurzorů nezávislé na EPO. Preparát je již nově schválen v ČR, avšak nemá úhradu a jeho použití je tedy možné po schválení úhrady na § 16 podle zákona č. 48/1997 Sb., v platném znění.

Ve studii fáze III (MEDALIST) u pacientů refrakterních na ESA nebo s vysokým endogenním EPO bylo léčbou dosaženo ve 38 % případů transfuzní nezávislosti a 53 % pacientů mělo zlepšení hematologických parametrů. Léčba se podává podkožně à 3 týdny, doporučená zahajovací dávka je 1 mg/kg/s.c. s možným postupným zvýšením až na 1,75 mg/kg dle léčebné odpovědi. Nejlépe ve studiích odpovídali pacienti s nálezem prstenčitých sideroblastů či mutací *SF3B1* a toto se promítlo do schválené indikace (16, 17).

K dalším preparátům, jejichž efekt je prověřován u MDS anemických pacientů nízkého rizika, patří *imetelstat*, který je inhibitorem telomeráz. K dispozici máme průběžné výsledky studií fáze II a III, ve kterých byl popsán efekt léčby u 37 % pacientů. Tento preparát je podáván v dávce 7,5 mg/kg/i.v. každé 4 týdny (18, 19).

Roxadustat je perorálně podávaný inhibitor prolylhydroxylázy indukované hypoxií (HIF-PHI), který je více studován v léčbě anémie u chronického onemocnění ledvin. *Roxadustat* ovlivňuje erytropoézu prostřednictvím zvyšování endogenních hladin EPO stabilizací HIF a zlepšením regulace železa prostřednictvím hepcidinu. U MDS máme k dispozici pilotní výsledky studie, podle kterých 38 % pacientů dosáhlo transfuzní nezávislosti a 58 % pacientů mělo $\geq 50\%$ redukci počtu transfuzí. Preparát je užíván perorálně a v této studii byly zkoušeny zahajovací dávky 1,5; 2,0 nebo 2,5 mg/kg s následnou titrací podle léčebné odpovědi (20, 21).

První linií léčby pro pacienty vysokého rizika představuje AZA, avšak celková léčebná odpověď a délka trvání této odpovědi je stále velmi neuspokojivá s nepříznivou prognózou. Z tohoto důvodu probíhá řada studií, ve kterých jsou ke standardní dávce AZA přidávány další preparáty s cílem potencovat léčebný efekt. Přidání některých preparátů, jako je lenalidomid, vorinostat, eltrombopag, nepřineslo očekávaný benefit, neboť léčebná odpověď byla srovnatelná s léčbou AZA a významně narostl počet nežádoucích projevů léčby (22, 23).

Slibnějším preparátem kombinované léčby se jeví *pevonedistat* (inhibitor nedylace – tedy inhibice aktivační schopnosti nádorového supresoru p53, ale bez ovlivnění Mdm2-závislé degradace), kde celková léčebná odpověď ve studii fáze II byla v kombinované větvi 79,3 % vs. 56,7 % u větve s AZA a medián trvání léčebné odpovědi byl 34,6 M vs. 13,1M. Na léčbu odpovídali i pacienti s nepříznivou mutací TP53. Více informací nám přinesou výsledky studie fáze III, která probíhala i na některých českých centrech (24).

Velmi silný potenciál v léčbě MDS bude mít zřejmě *venetoclax* (inhibitor BCL-2), což dokládají výsledky studií použití preparátu pro léčbu AML starších nemocných, kteří nejsou již kandidáty intenzivní chemoterapie. V současné době probíhají dvě studie u MDS pacientů a první výsledky u MDS refrakterních/relabovaných dokumentují 50% celkovou léčebnou odpověď (ORR) a 38 % pacientů dosáhlo kompletní remisi ve dřeni (25).

Pro pacienty se selháním léčby AZA byly určeny studie fáze II a III s *guadecitabinem* (druhá generace hypometylační látky) a *rigosertibem* (multikinázový inhibitor). Výsledky léčby *guadecitabinem* jsou zatím rozporuplné, protože u pacientů po selhání AZA bylo dosaženo prodloužení přežití, ale celkovou léčebnou odpověď mělo pouze 14,3 %. Preparát je rovněž neefektivní u pacientů s nepříznivou TP53 mutací (26, 27).

Výsledky studií s *rigosertibem* jsou naopak povzbudivější. V prvních studiích byl tento preparát podáván ve formě 3denní kontinuální infuze, v současné době je již dostupná perorální forma. Ve studii fáze II v kombinaci s AZA byla zjištěna celková léčebná odpověď až u 90 % MDS pacientů bez předchozí léčby a u 54 % pacientů s předchozím selháním léčby.

Obr. 2. Historické mezníky vývoje léčby MDS

FDA: US Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency

