

Praktyczne aspekty stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej u chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii

Practical aspects of the use of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia in patients ineligible for intensive chemotherapy

Andrzej Szczepaniak¹, Lidia Gil¹, Sebastian Giebel², Grzegorz Helbig³,
Tomasz Wróbel⁴, Jan Maciej Zaucha⁵, Bożena Budziszewska⁶, Agnieszka Wierzbowska⁷

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowego Instytutu Badawczego, Oddział w Gliwicach

³Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁴Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁵Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Klinika Hematologii i Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁷Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Szczepaniak A, Gil L, Giebel S, et al. Practical aspects of the use of ventoclax in combination with azacitidine for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia in patients ineligible for intensive chemotherapy. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (3–4): 112–122, DOI: 10.5603/HCPa2022.0018.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Celami leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) w podeszłym wieku, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii, są wydłużenie przeżycia oraz poprawa jakości życia, a wyniki dotychczasowego leczenia nie są satysfakcjonujące. Terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w nowo rozpoznanej AML pozwoliła na osiągnięcie remisji u 2/3 chorych i znaczne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego. Terapia ta jest coraz częściej stosowana w praktyce klinicznej i wyznacza nowe standardy postępowania. Stosowanie wenetoklaksu u chorych z AML wymaga znajomości zasad leczenia oraz indywidualizacji terapii. W niniejszym przeglądzie podsumowano najważniejsze elementy praktyki klinicznej stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z AZA dotyczące schematu dawkowania, postępowania w przypadku cytopenii występujących w trakcie terapii oraz dostosowywania leczenia w sytuacji ryzyka wystąpienia interakcji międzylekowych. Leczenie wenetoklaksem może powodować ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza (TLS), dlatego konieczne jest stopniowe zwiększanie dawki, stosowanie profilaktyki TLS oraz

Adres do korespondencji: Andrzej Szczepaniak, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, tel. 61 854 93 83, faks 61 854 93 56, e-mail: ajszczepaniak@gmail.com

ograniczenie liczby leukocytów w momencie wdrażania leczenia. Choć cytopenia występująca w trakcie terapii wenetoklaksem dotyczą większości pacjentów, to nie zaleca się modyfikowania dawkowania, zanim nie nastąpi remisja choroby. Po osiągnięciu remisji choroby w przypadku toksyczności hematologicznej rekomenduje się odroczenie kolejnego cyklu leczenia, a następnie skrócenie czasu stosowania leku, z utrzymaniem zalecanej dawki. Znajomość interakcji międzylekowych wenetoklaksu jest niezbędna do osiągnięcia skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. Kluczowe jest rozważenie zasadności stosowania niektórych leków, takich jak na przykład pochodne azolowe stosowane w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz znajomość schematów dostosowania dawkowania wenetoklaksu. Szczegółowa znajomość powyższych aspektów terapii jest niezbędna, aby zapewnić ciągłość, bezpieczeństwo i skuteczność stosowania połączenia wenetoklaksu i AZA.

Słowa kluczowe: azacytydyna, cytopenia, CYP3A, ostra białaczka szpikowa, zespół lizy guza, wenetoklaks

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 158–170

Abstract

The aim of treating elderly patients with acute myeloid leukaemia (AML) ineligible for intensive chemotherapy is to extend survival, but treatment results are often unsatisfactory. Therapy with venetoclax combined with azacitidine allowed remission in two-thirds of patients and significantly prolong the median overall survival. The treatment is increasingly used in clinical practice and establishes a new medical standard. The use of venetoclax in treating AML requires knowledge of drug use rules and their individualization. This review summarizes critical elements of the clinical practice of venetoclax use in combination with azacitidine regarding the dosing regimen, management of cytopenias during therapy and treatment adjustments to prevent drug-to-drug interactions. Treatment with venetoclax can cause the risk of tumor lysis syndrome (TLS), and therefore step-wise dose ramp-up is required with the prophylaxis of TLS and reduction in leucocyte count. Cytopenias that occur during the therapy affect most of the patients; nevertheless, it is not recommended to modify the treatment until the remission of the disease. In haematologic toxicity after disease remission, it is recommended to delay the next cycle and shorten the treatment while maintaining the dose. Knowledge about venetoclax drug-to-drug interactions is necessary for an efficacious and safe therapy. It is essential to reconsider the rationale behind using some agents, e.g., azole derivatives commonly used in the prophylaxis of invasive fungal infections, as well as to be aware of the rules of venetoclax dosing. Detailed knowledge of the above aspects of therapy is essential to ensure the continuity, safety, and efficacy of venetoclax with azacitidine.

Key words: acute myeloid leukaemia, azacitidine, cytopenia, CYP3A, tumour lysis syndrome, venetoclax

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 158–170

Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukaemia*) jest najczęstszą spośród ostrych białaczek występujących u osób dorosłych [1, 2]. W przebiegu AML dochodzi do proliferacji i kumulacji w szpiku kostnym niedojrzałych komórek blastycznych pochodzących od nowotworowo transformowanej komórki mieloidalnej. Koniec minionej dekady był okresem intensywnego rozwoju terapii AML — zarówno przeznaczonych dla pacjentów kwalifikujących się do intensywnego

leczenia, jak i przełomów w leczeniu starszych pacjentów, najtrudniejszej grupy chorych, którzy często nie kwalifikowali się do intensywnego leczenia. U tych chorych stosowano dotychczas niskodawkowe terapie cytarabiną (LDAC, *low-dose cytarabine*) oraz leki hipometylujące (HMA, *hypomethylating agents*) — azacytydynę (AZA) lub decytabinę. Ponieważ starsi pacjenci z AML są częściej obciążeni niekorzystnymi czynnikami ryzyka, takimi jak złożony kariotyp i mutacje genu *TP53* [3], to odpowiedź na leczenie o zredukowanej intensywności była niezadawalająca. Terapie te,

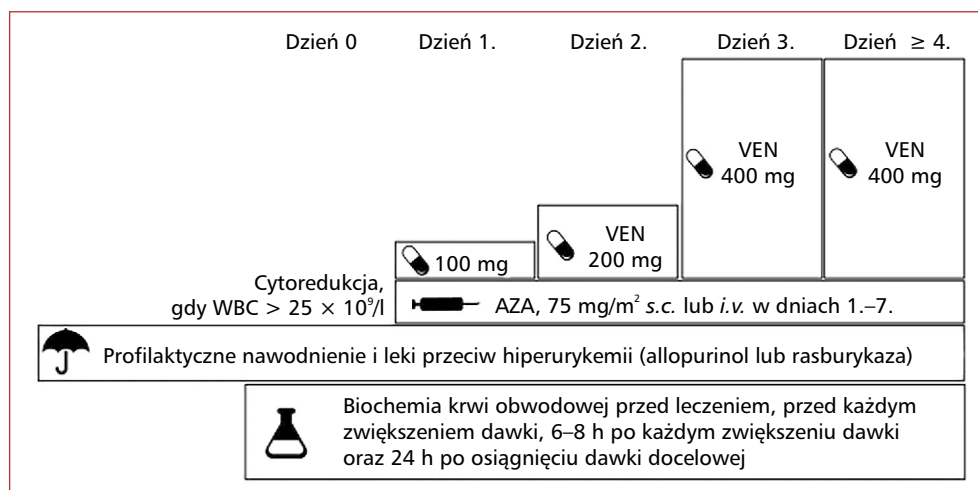
prowadzone bez intencji wyleczenia, zapewniały krótkotrwałą kontrolę choroby przy akceptowalnej jakości życia, jednak rokowanie było niekorzystne, z oczekiwanym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) nieprzekraczającym 12 miesięcy [4–6]. W wielu badaniach klinicznych oceniano skuteczność różnych terapii skojarzonych opartych na LDAC lub HMA w populacji starszych chorych z AML. Gemtuzumab ozogamycyny z LDAC [7], lintuzumab z LDAC [8], durwalumab z AZA [9], awelumab z AZA [10], entospletynib z decytabiną [11] nie wykazały korzyści w zakresie przeżycia w tej trudnej do leczenia grupie pacjentów. Przełomem było wprowadzenie do terapii nowo rozpoznanej AML wenetoklaksu, który w połączeniu z lekiem hipometylującym u osób starszych, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia, pozwala osiągnąć wysoki odsetek remisji, wydłużenie przeżycia [12, 13] przy jednoczesnym dłuższym zachowaniu jakości życia związanej ze zdrowiem [14].

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL-2. Nadekspresja tego białka, często obserwowana w nowotworach układów mieloidalnego i limfoidalnego, odpowiada za zmniejszoną apoptozę komórek nowotworowych i oporność na chemioterapię. Nadekspresja białka BCL-2 przyczynia się do chemiooporności komórek przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukaemia*) i AML oraz wiąże się z gorszymi wynikami leczenia [15]. Mechanizm działania wenetoklaksu, polegający na hamowaniu aktywności białka BCL-2 i indukcji apoptozy komórek białaczkowych, doprowadził do zainicjowania prób klinicznych w AML. Wenetoklaks w monoterapii wykazał umiarkowaną skuteczność w leczeniu nawrotowej i odpornej AML przy korzystnym profilu bezpieczeństwa [16]. Synergia między wenetoklaksem a HMA i cytarabiną, dowiedziona w badaniach przedklinicznych [17, 18], zapoczątkowała próby kliniczne wczesnych faz [13, 19], na podstawie których w Stanach Zjednoczonych zarejestrowano schematy terapii skojarzonej oparte na wenetoklakcie do leczenia nowo rozpoznanej AML u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii [20]. Wyniki prospektywnego, randomizowanego badania III fazy, VIALE-A, potwierdziły przewagę wenetoklaksu w skojarzeniu z AZA nad AZA z placebo w zakresie odsetka uzyskiwanych remisji i czasu przeżycia u chorych niekwalifikujących się do intensywnej terapii indukującej [12]. Wyniki badania VIALE-A doprowadziły do stworzenia nowego standardu leczenia w grupie chorych z AML oraz rejestracji wenetoklaksu w Europie [21]. W niniejszym artykule podsumowa-

no aktualną wiedzę na temat stosowania kombinacji wenetoklaksu z AZA i omówiono praktyczne aspekty leczenia pacjentów poddanych tej terapii.

Wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną

Białka z rodziny BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) odgrywają istotną rolę w mitochondrialnej regulacji procesu apoptozy [22]. Komórki AML charakteryzują się wysoką ekspresją białek BCL-2, której poziom jest czynnikiem determinującym odpowiedź na chemioterapię [23]. Wenetoklaks, selektywny inhibitor BCL-2, w badaniach przedklinicznych indukował apoptozę komórek nowotworowych, których przeżycie było zależne od białek BCL-2. Jednak w monoterapii AML lek wykazywał ograniczoną skuteczność [16]. Stworzyło to przestrzeń do poszukiwania połączeń lekowych opartych na wenetoklakcie. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ich ponownej ekspresji i uwrażliwienia komórek AML na proapoptotyczne działanie wenetoklaksu [24, 25]. Na podstawie powyższych przesłanek przeprowadzono badanie kliniczne fazy Ib służące ocenie bezpieczeństwa i skuteczności wenetoklaksu w połączeniu z HMA u wcześniej nieleczonych pacjentów w wieku co najmniej 65 lat niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. W badaniu uczestniczyło 145 pacjentów, z których niemal połowa była obciążona niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, a u co 4. występowała wtórna AML. Mediana wieku (zakres) wynosiła 74 lata (65–86 lat). Do fazy ekspansji badania, tj. włączenia dodatkowych chorych na wybranym poziomie dawki, wybrano dawki 400 i 800 mg wenetoklaksu raz/dobę, które łączono z AZA w dawce 75 mg/m² podawaną od 1. do 7. dnia cyklu lub z decytabiną w dawce 20 mg/m² w 1.–5. dniu cyklu. Terapia skojarzona była dobrze tolerowana, a najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym była toksyczność hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były gorączka neutropeniczna (43%), leukopenia (31%), niedokrwistość (25%), trombocytopenia (24%), neutropenia (17%) oraz zapalenie płuc (13%). Nie obserwowano wysokiego odsetka śmiertelności podczas pierwszych 30 dni terapii (3%), a mediana liczby cykli terapii wyniosła 5 (1–25). Odsetek remisji całkowitych (CR, *complete remission*) i całkowitych remisji z niepełną regeneracją hematologiczną



Rycina 1. Schemat miareczkowania dawek wenetoklaksu (VEN, *venetoclax*) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) i zapobieganie zespołowi lizy guza; WBC (*white blood count*) — liczba białych krwinek; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

(CRi, *complete remission with incomplete count recovery*) wynosił 67%, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,2 miesiąca. Negatywizację choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) uzyskano u 29% pacjentów. W populacji według intencji leczenia (ITT, *intention-to-treat*) mediana OS wyniosła 17,5 miesiąca [13]. Wyniki te świadczyły o wysokiej aktywności klinicznej w zakresie odsetka odpowiedzi, czasu do uzyskania odpowiedzi oraz OS w porównaniu z historycznymi danymi na temat monoterapii HMA [4, 5]. W potwierdzającym randomizowanym badaniu VIALE-A, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównano skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu z AZA oraz placebo z AZA w podobnej grupie pacjentów jak w badaniu fazy Ib [12].

W badaniu VIALE-A wzięło udział 431 pacjentów (286 w grupie leczonej wenetoklaksem z AZA i 145 w grupie otrzymującej placebo z AZA) z nowo rozpoznaną AML, z pośrednim i wysokim ryzykiem cytogenetycznym, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii z powodu wieku (> 75 lat) lub ze względu na obecność jednej z następujących chorób/stanów współistniejących: leczonej zastoinowej niewydolności serca, frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 50%, stabilnej przewlekłej dławicy piersiowej, zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach nie większej niż 65%, pierwszosekundowej objętości wydechowej nie większej niż 65%, 2. lub 3. stopnia w skali sprawności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Wszystkich chorych poddano profilaktyce zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*) obejmującej leki zapobiegające hiperurykემii oraz odpowiednie nawodnienie (doustne lub dożylnie). Profilaktyce przeciwniekcyjnej poddano 82% chorych. Chorzy w grupie eksperymentalnej rozpoczęli leczenie 3-dniowym schematem codziennego miareczkowania dawki do osiągnięcia docelowej dawki 400 mg wenetoklaksu raz/dobę (ryc. 1). W kolejnych cyklach wenetoklaks podawano w dawce 400 mg raz/dobę. Azacytydynę podawano dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) lub podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) w dawce 75 mg/m² w dniach 1.–7. każdego 28-dniowego cyklu (ryc. 1). Pacjenci kontynuowali leczenie w cyklach do momentu wystąpienia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności. Głównym punktem końcowym badania było OS. Ogółem mediana długości okresu obserwacji (zakres) wynosiła 20,5 miesiąca (< 0,1–30,7 mies.). Mediana czasu leczenia w grupie leczenia skojarzonego wenetoklaksem z AZA wyniosła 7 cykli w porównaniu z 4,5 cyklu w grupie kontrolnej. Wenetoklaks z AZA wykazał wyższą skuteczność niż monoterapia AZA (tab. 1). Zastosowanie leczenia wenetoklaksem z AZA prowadziło do szybkiego i trwałego osiągnięcia remisji (43% pacjentów osiągnęło CR/CRi przed rozpoczęciem 2. cyklu). Częstość CR/CRi w grupie leczonych wenetoklaksem i AZA była istotnie wyższa w podgrupach pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem cytogenetycznym, z nowo rozpoznaną i wtórną AML oraz AML z mutacjami wysokiego ryzyka (np. genów *TP53*, *FLT3*, *IDH1*

Tabela 1. Parametry oceny skuteczności w badaniu VIALE-A

Oceniany parametr	VEN + AZA (n = 286)	PBO + AZA (n = 145)	Wartość p
OS, mediana (95% CI), lata	14,7 (11,9–18,7)	9,6 (7,4–12,7)	< 0,001
CR/CRi, % (95% CI)	66,4 (60,6–70,2)	28,3 (21,1–36,3)	< 0,001
Czas do osiągnięcia CR/CRi, mediana (95% CI), mies.	1,3 (0,6–9,9)	2,8 (0,8–13,2)	
Czas utrzymania się CR/CRi, mediana (95% CI), mies.	17,5 (13,6–NO)	13,4 (5,8–15,5)	

VEN (*venetoclax*) — wenetoklaks; AZA — azacytydyna; PBO — placebo; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; CRi (*complete remission with incomplete hematologic recovery*) — remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną; NO (*not reached*) — nie osiągnięto

lub *IDH2*) niż u leczonych AZA w grupie kontrolnej. Analiza podgrup wykazała korzyść w zakresie OS — głównie w grupach z nowo rozpoznaną i wtórną AML, u chorych z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym i mutacjami genów *IDH1* lub *IDH2*. Do interpretacji wyników pochodzących z analiz dodatkowych należy jednak podchodzić z ostrożnością, gdyż liczebność niektórych podgrup chorych była niewielka [12]. Ponadto analiza zbiorcza danych pochodzących z badań wczesnych i późnych faz stosowania schematu wenetoklaksu z azacytydyną wykazała, że zwiększony odsetek remisji uzyskiwanych w wyniku leczenia nie przekładał się na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi i OS u pacjentów z zaburzeniami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka oraz mutacją genu *TP53* [26].

Obserwowane w badaniu działania niepożądane były zgodne ze znanymi profilami toksyczności AZA i wenetoklaksu oraz obserwacjami z wcześniejszej fazy badań. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi terapii były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i hematologiczne, z wyższą częstością występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej w grupie leczonej wenetoklaksem z AZA niż w grupie leczonej samą AZA. Częstość przerw w leczeniu w celu ustąpienia toksyczności hematologicznej była wyższa w grupie leczonej wenetoklaksem i AZA niż w przypadku stosowania samej AZA, jednak nie przekładało się to na częstsze zakończenie leczenia lub zmniejszenie dawek. W badaniu VIALE-A 24% chorych zakończyło leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z AZA z powodu zdarzeń niepożądanych, a w grupie leczonych AZA było to 20%. Z powodu działań niepożądanych 72% chorych przerywało leczenie między kolejnymi cyklami wenetoklaksu z AZA, a u 3% pacjentów zmniejszono dawkę wenetoklaksu. Przerwy między cyklami i w czasie ich trwania były spowodowane głównie gorączką neutropeniczną (21%), neutropenią (19%) i małopłytkowością (10%). Jakość życia chorych w obu badanych grupach była podobna [12].

Bezpieczeństwo terapii i zaopatrzenie działań niepożądanych

Terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z AZA jest leczeniem wymagającym uwagi i konsekwencji. Początek terapii wymaga oceny ryzyka wystąpienia TLS oraz zastosowania odpowiedniej profilaktyki. Mimo niespotykanej do tej pory, w tej trudnej do leczenia grupie pacjentów, wysokiej skuteczności terapii, działania niepożądane mogą doprowadzić do przedwczesnego zakończenia leczenia i zmniejszyć szanse na uzyskanie remisji. Ponadto wenetoklaks — ze względu na to, że jest głównie metabolizowany z udziałem cytochromu CYP3A — może wchodzić w interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny, w tym z lekami stosowanymi powszechnie w profilaktyce infekcji u chorych na AML. W przypadku równoczesnego stosowania takich leków należy odpowiednio dostosować dawkowanie wenetoklaksu. Poniżej przedstawiono praktyczne wskazówki dotyczące rozpoczynania terapii, zaopatrywania cytopenii i ryzyka interakcji wenetoklaksu z innymi lekami.

Rozpoczynanie leczenia i zapobieganie wystąpieniu zespołu lizy guza

Z doświadczeń w leczeniu wenetoklaksem CLL wiadomo, że lek ten może spowodować szybkie zmniejszenie masy guza i zwiększa ryzyko wystąpienia TLS [27, 28]. Podobnie jak u chorych na CLL w terapii AML z użyciem wenetoklaksu niezbędne jest podjęcie działań profilaktycznych oraz staranne monitorowanie chorego, by zapobiec gwałtownemu rozpadowi nowotworu.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem wenetoklaksu w leczeniu AML przypadki TLS były rzadkie; nie odnotowano TLS w badaniu służącym ocenie skuteczności wenetoklaksu z decytabiną [13], a w badaniu VIALE-A, w pierwszych dniach terapii, TLS wystąpił jedynie u 3 chorych (1%)

i nie odnotowano przypadków w grupie leczonej samą AZA [12]. W badaniu II fazy VIALE-C nie odnotowano przypadków objawowego klinicznie TLS, a u 2 pacjentów (2,4%) z zaburzeniami elektrolitowymi oraz podwyższonym stężeniem kwasu moczowego przeprowadzono bezpiecznie eskalację dawki leku [19]. Wielu badaczy uważa, że w rzeczywistej praktyce klinicznej TLS u pacjentów leczonych wenetoklaksem i AZA jest częstszy niż podczas prób klinicznych, a profilaktyka, która była standardem każdego z badań, bywa niedoceniana. Keruakous i wsp. [29] opisali 14 przypadków TLS związanych z leczeniem wenetoklaksem i AZA mimo zastosowania profilaktyki zgodnej z tą opisaną w badaniach. Zdarzenia występowały częściej u pacjentów stosujących pochodne azolowe w profilaktyce zakażeń grzybiczych. Esparza i wsp. [30] opisali 3 przypadki TLS związane ze stosowaniem wenetoklaksu w terapii AML, co odpowiadało 7% wszystkich chorych leczonych w ośrodku (n = 45), a Huang i wsp. [31] — 4 przypadki, co stanowiło 3% wszystkich analizowanych pacjentów (n = 121). Choć w praktyce klinicznej częstość TLS jest niska, to wydaje się wyższa niż w badaniach klinicznych i zmienna między ośrodkami, co może wskazywać na różnice w standardzie opieki lub ocenie ryzyka.

Leczenie wenetoklaksem należy rozpoczynać w szpitalu. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia TLS w trakcie 1. cyklu leczenia należy stopniowo zwiększać dawkę (tzw. miareczkowanie dawki) tego leku, rozpoczynając od 100 mg 1. dnia, 200 mg 2. dnia i 400 mg 3. dnia oraz w kolejnych dniach leczenia, aż do dnia 28. (ryc. 1) [12]. Ten podstawowy schemat miareczkowania może ulegać zmianom, na przykład w razie konieczności równoległego podawania leków wchodzących w interakcje z wenetoklaksem. U pacjentów, u których liczba krwinek białych przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem wynosi ponad 25 G/l, rekomenduje się leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem. U wszystkich chorych, niezależnie od stężenia kwasu moczowego we krwi, stosuje się leczenie służące ograniczeniu hiperurykემii przed zwiększaniem dawki wenetoklaksu i w trakcie jej zwiększania. W tym celu podaje się allopurinol, inhibitor oksydazy ksantynowej, który — ze względu na mechanizm działania — wymaga kilku dni stosowania, aby efektywnie obniżyć stężenie kwasu moczowego. W odróżnieniu od allopurinolu stosowanie rasburykazy, rekombinowanej oksydazy moczowej, powoduje natychmiastowy efekt, a dodatkowo nie wymaga dostosowania dawki u chorych z niewydolnością nerek [32]. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem powinni zostać odpo-

wiednio nawodnieni doustnie lub dożylnie, należy także zapewnić odpowiednio dużą podaż płynów w okresie zwiększania dawki i przez 24–48 h po rozpoczęciu leczenia stałą dawką. Przed rozpoczęciem leczenia zawsze należy ocenić parametry laboratoryjne TLS (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina) i wyrównać istniejące nieprawidłowości. Wymienione parametry należy monitorować co 6–8 h po podaniu każdej nowej dawki, aż do 24 h po pierwszorazowym podaniu dawki 400 mg [33]. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia TLS (komórki blastyczne krążące we krwi, duża masa nowotworu, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej lub zaburzenie czynności nerek) należy dodatkowo zwiększyć częstość monitorowania wyników badań laboratoryjnych. Stosowanie wenetoklaksu z lekami hamującymi aktywność enzymu CYP3A wymaga szczególnej uwagi, między innymi z powodu ryzyka TLS, i dlatego poświęcono temu zagadnieniu osobną część artykułu.

Cytopenie

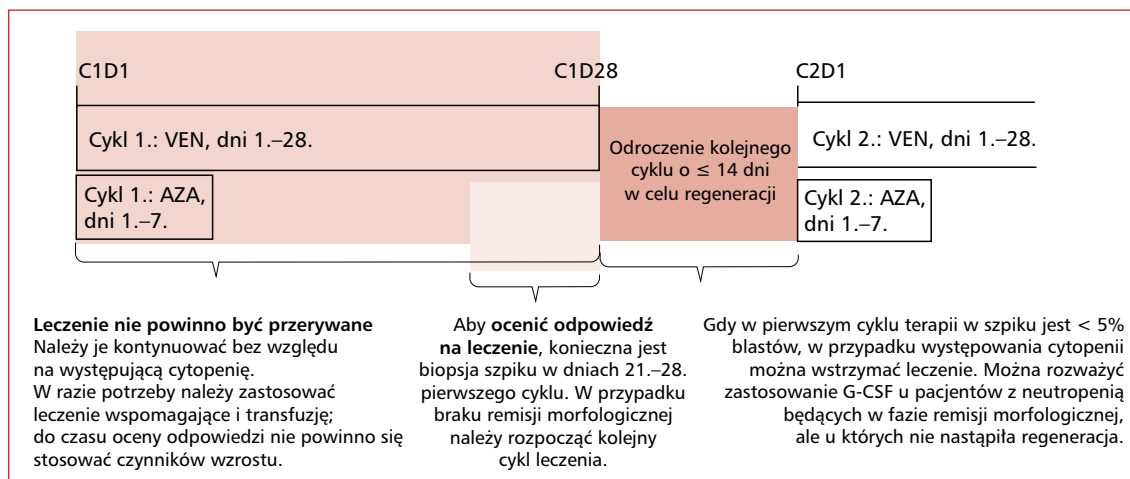
Cytopenie są powszechne u chorych na AML; w badaniu VIALE-A, przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem z AZA, u 31%, 51%, 72% chorych występowały odpowiednio niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia co najmniej 3. stopnia. Występowaniem cytopenii są szczególnie zagrożeni pacjenci z AML, u których wcześniej rozpoznano zespół mielodysplastyczny (MDS, *myelodysplastic syndrome*) [34]. W przebiegu leczenia wenetoklaksem i AZA cytopenie co najmniej 3. stopnia obserwowano u 82% w porównaniu z 68% w grupie leczonych AZA. Ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak gorączka neutropeniczna, odnotowano 2-krotnie częściej w grupie leczonej wenetoklaksem z AZA niż w grupie leczonej AZA (42 vs. 19%) [12]. Tak wysoka częstość hematologicznych zdarzeń niepożądanych wymaga odpowiedniego postępowania, aby zachować ciągłość leczenia.

Postępowanie w przypadku wystąpienia cytopenii 4. stopnia zależy od statusu choroby. Oznacza to potrzebę wczesnej oceny szpiku, najlepiej w 21.–28. dniu 1. cyklu leczenia; wynik badania pozwala na wybór odpowiedniej strategii postępowania. Podjęcie właściwej decyzji jest bardzo ważne, ponieważ skuteczne i odpowiednio długotrwałe podawanie leku w początkowym etapie stwarza optymalne szanse do uzyskania CR. Dlatego w przypadku gdy we wczesnej ocenie szpiku wciąż obecne są blasty, nie należy przerywać leczenia z powodu izolowanej cytopenii 4. stopnia (tab. 2). Należy

Tabela 2. Modyfikacja dawkowania wenetoklaksu w przypadku wystąpienia cytopenii stopnia 4. w trakcie leczenia nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej

Czas wystąpienia cytopenii	Postępowanie
Przed osiągnięciem remisji	Nie przerywać leczenia. Rozważyć przyspieszenie oceny komórkowości szpiku w przypadku, gdy chory gorączkuje lub ma objawy zakażenia w celu podjęcia decyzji o dalszym leczeniu. Stosować transfuzje i odpowiednie leczenie wspomagające
Pierwsza cytopenia po osiągnięciu remisji	Odroczyć kolejny cykl leczenia i monitorować parametry krwi. Rozważyć zastosowanie G-CSF w przypadku neutropenii. Po ustąpieniu objawów do stopnia 1. albo 2. wznowić leczenie wenetoklaksem w poprzednio stosowanej dawce
Kolejna cytopenia po osiągnięciu remisji	Odroczyć kolejny cykl leczenia i monitorować parametry morfologii krwi. Rozważyć zastosowanie G-CSF w przypadku neutropenii. Po ustąpieniu objawów do stopnia 1. albo 2. wznowić leczenie wenetoklaksem w poprzednio stosowanej dawce, skracając okres podawania wenetoklaksu o 7 dni w trakcie każdego kolejnego cyklu (do 21 dni zamiast 28 dni). Zmodyfikować dawkę AZA w zależności od czasu, jaki był potrzebny na uzyskanie regeneracji (\leq lub $>$ 14 dni)

AZA — azacytydyna; G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

**Rycina 2.** Schemat postępowania w trakcie pierwszego cyklu terapii wenetoklaksem (VEN, *venetoclax*) z azacytydyną (AZA). W przypadku występowania cytopenii należy przeprowadzić ocenę szpiku kostnego pod koniec 1. cyklu terapii, co pozwoli podjąć decyzję o możliwości przerwania terapii na okres regeneracji szpiku; G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factors*) — czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów

ściśle monitorować stan pacjenta i zwracać uwagę na występowanie gorączki lub innych objawów infekcji. Objawy te są wskazaniem do prowadzenia dalszego leczenia w warunkach szpitalnych oraz rozważenia wstrzymania leczenia wenetoklaksem. Niedokrwistość i małopłytkowość, często występujące u chorych, wymagają przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych lub koncentratu krwinek płytkowych w warunkach szpitalnych oraz stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego.

Większość pacjentów, spośród wszystkich uzyskujących złożoną CR choroby (66,4%) w badaniu rejestracyjnym, bo aż 43,4%, uzyskało remisję na zakończenie 1. cyklu leczenia [12]. Ponadto subanaliza tego badania wykazała, że nawet 77%

chorych uzyskało eliminację blastów ($<$ 5%) po 1. cyklu leczenia [35]. Eliminacja balastów ze szpiku lub osiągnięcie co najmniej stanu morfologicznego wolnego od białaczki, w przypadku występowania cytopenii, jest wskazaniem do przerwania leczenia, po czym wznowienia go, gdy nastąpi regeneracja morfologii (ryc. 2). Podjęcie takiej decyzji wymaga oceny odpowiedzi na leczenie, które standardowo wykonuje się w 28. dniu 1. cyklu, jednak można rozważyć je wcześniej, na przykład w 21. dniu cyklu, zwłaszcza gdy w przebiegu leczenia pojawia się gorączka lub objawy infekcji (ryc. 2). Wcześniejsze potwierdzenie uzyskania odpowiedzi na leczenie daje możliwość odroczenia kolejnego cyklu terapii (ryc. 2). W badaniu VIALE-A u 75% chorych, którzy

osiągnęli remisję, odroczone kolejny cykl terapii, a mediana (zakres) opóźnienia rozpoczęcia kolejnego cyklu wynosiła 9 dni (1–39) [35]. U chorych z redukcją blastów w szpiku niespełniających kryteriów remisji po 1. cyklu oraz brakiem regeneracji należy planowo rozpocząć kolejny cykl leczenia. Przerwanie leczenia mogłoby zmniejszyć szansę na uzyskanie remisji. Wpływ cytopenii, opóźnień i przerw w leczeniu wenetoklaksem na skuteczność leczenia jest tematem trwających analiz. W przypadku występowania neutropenii w okresie po uzyskaniu remisji choroby można rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) w celu przyspieszenia regeneracji. Temat ten rozwinięto dalej w tej części artykułu.

Cytopenie są częste również po osiągnięciu remisji. W badaniu VIALE-A cytopenie u chorych, którzy uzyskali remisję, występowały u 87% leczonych według schematu wenetoklaks z AZA i 48% leczonych samą AZA [35]. Jeśli cytopenia 4. stopnia rozwija się w trakcie kontynuacji leczenia u chorego, u którego wcześniej uzyskano remisję, to należy przerwać podawanie wenetoklaksu i monitorować parametry morfologii krwi. Gdy pierwsza cytopenia, po osiągnięciu remisji, trwa co najmniej 7 dni, po zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. albo 2. można wznowić podawanie wenetoklaksu we wcześniej stosowanej dawce. Wystąpienie po raz kolejny cytopenii utrzymującej się 7 dni lub dłużej wymaga odstawienia wenetoklaksu, a po jej ustąpieniu lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. — wznowienia leczenia we wcześniejszej dawce, lecz ze skróceniem czasu podawania wenetoklaksu w cyklu o 7 dni, tj. 21 dni w cyklu trwającym 28 dni. Leczenie AZA w przypadku wystąpienia cytopenii należy dostosować zgodnie z charakterystyką leku. Jeśli regenerację morfologii osiągnięto w ciągu 14 dni, to AZA w kolejnym cyklu można zastosować w standardowej dawce, a jeżeli czas do regeneracji wyniósł ponad 14 dni, to należy zmniejszyć dawkę AZA [36]. Wśród chorych odpowiadających na leczenie mediana czasu trwania opóźnień w rozpoczęciu kolejnego cyklu leczenia wyniosła 14 dni w grupie leczonych wenetoklaksem i AZA i 11 dni w grupie leczonej samą AZA. Przerwy w dawkowaniu w trakcie trwającego cyklu były znacznie krótsze niż odroczenia następnego cyklu; mediana czasu przerw w dawkowaniu w trakcie realizacji cyklu leczenia wynosiła 2 dni w grupie leczonych wenetoklaksem i AZA i 1 dzień w grupie leczonej AZA [35].

W leczeniu neutropenii występujących po uzyskaniu remisji należy rozważyć stosowanie G-CSF.

Zastosowanie G-CSF w AML wymaga indywidualnej oceny korzyści i ryzyka, ponieważ blasty mogą mieć receptory oddziałujące z cytokiną, co może prowadzić do proliferacji komórek białaczkowych [37, 38]. Ryzyko wystąpienia nawrotu musi być jednak równoważone ryzykiem związanym z wystąpieniem powikłań infekcyjnych i ich konsekwencjami. Biorąc pod uwagę, że leczenie wenetoklaksem z AZA zwiększa szanse na uzyskanie trwałych remisji, leczenie wspomagające G-CSF pozwalające zwiększyć ekspozycję na terapię podstawową może być celowe. Niemal co 4. pacjent (23%) uzyskujący remisję w badaniu VIALE-A musiał otrzymać co najmniej 2 cykle leczenia wenetoklaksem z AZA przed uzyskaniem remisji choroby. Z drugiej strony eliminacja blastów w ocenie szpiku wskazuje, że leczenie zmierza w kierunku uzyskania remisji, co pozwala na regenerację w naturalnym tempie, której nie należy przyspieszać. W takich przypadkach racjonalne wydaje się podanie G-CSF jedynie w przypadku przedłużającej się neutropenii zwiększającej ryzyko powikłań infekcyjnych [39]. Decyzja o zastosowaniu G-CSF powinna być podjęta na podstawie doświadczenia lekarza oraz szczegółowej analizy sytuacji klinicznej, z uwzględnieniem poniższych zasad leczenia neutropenii w przebiegu terapii wenetoklaksem z AZA za pomocą G-CSF:

- nie rekomenduje się zastosowania G-CSF jako terapii profilaktycznej;
- nie rekomenduje się zastosowania G-CSF, gdy nie nastąpił klirens blastów w szpiku;
- nie powinno się stosować G-CSF w trakcie 1. cyklu leczenia, tj. między 1. a 28. dniem 1. cyklu;
- nie należy podawać G-CSF chorym z przedłużającą się neutropenią, którzy są w dobrym stanie ogólnym bez objawów infekcyjnych i nie gorączkują.

Izolowana neutropenia w przebiegu terapii wenetoklaksem nie jest wskazaniem do hospitalizacji. Prowadzenie leczenia w warunkach ambulatoryjnych ogranicza ryzyko zakażeń opornymi patogenami szpitalnymi, które trudno poddają się leczeniu. To przemawia za wypisaniem do domu chorych, którzy nie gorączkują i są w dobrym stanie ogólnym, bez infekcji. Warto wziąć pod uwagę uwarunkowania środowiska domowego chorego, na przykład liczbę mieszkańców i stopień ich wyszczerpienia przeciw chorobom zakaźnym. Na początku kontrole powinny odbywać się raz w tygodniu, jednak dalsza częstość wizyt powinna być uzależniona od wyników morfologii krwi. Chorzy gorączkujący i z objawami infekcji powinni być przyjmowani na oddziały hematologii. Powyższe zalecenia opierają

Tabela 3. Niektóre produkty wchodzące w interakcje z wenetoklaksem z uwzględnieniem mechanizmu interakcji i siły oddziaływania

Mechanizm interakcji i siła oddziaływania	Produkty
Silny inhibitor CYP3A	Klarytromycyna, indynawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir, pozakonazol, rytonawir, telaprewir, worykonazol
Umiarkowany inhibitor CYP3A	Cyprofloksacyna, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, werapamil, grejpfruty, gorzkie pomarańcze, oskoman pospolity
Umiarkowany induktor CYP3A	Bozentan, efawirenz, etrawiryryna, modafinil, nafcylina
Silny induktor CYP3A	Karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego
Inhibitor glikoproteiny P	Ryfampicyna
Substraty glikoproteiny P i BCRP	Digoksyna, dabigatran, ewerolimus, syrolimus
Substraty OATP	Statyny

CYP3A — cytochrom P450, rodzina 3, podrodzina A; BCRP (*breast cancer resistance protein*) — białko oporności raka piersi; OATP (*organic anion transporting polypeptide*) — polipeptyd transportujący aniony organiczne

się na danych z badania rejestracyjnego, w którym odsetki chorych z ciężkimi infekcjami były podobne w grupie leczonych wenetoklaksem z AZA i samą AZA — zapalenie płuc, odpowiednio, 17% i 22%, a wstrząs septyczny, odpowiednio, 6% i 8% [12].

Interakcje z innymi lekami

Wśród chorych poddanych intensywnej chemioterapii z powodu ostrych białaczek poważny problem stwarzają inwazyjne zakażenie grzybicze (IFD, *invasive fungal disease*), głównie inwazyjna aspergiloza [40]. W minionych dwóch dekadach XXI wieku dokonał się znaczny postęp w zapobieganiu zakażeniom i ograniczaniu śmiertelności, między innymi za sprawą profilaktycznego stosowania pozakonazolu [41]. Jest to postępowanie o udowodnionym korzystnym wpływie na całkowite przeżycie chorych z AML [42, 43]. W badaniach amerykańskich potwierdzono, że również inne leki z grupy azoli są skuteczne w profilaktyce IFD [44].

Wenetoklaks jest substratem enzymu CYP3A, dlatego jednoczesne stosowanie go z jego inhibitorami lub induktorami może wywołać zmiany stężenia i ekspozycji na wenetoklaks, a w konsekwencji wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. We wczesnej fazie badań klinicznych wenetoklaks podawano w dawkach do 1200 mg dziennie, jednak w przypadku dawek przekraczających 400 mg toksyczność hematologiczna przeważała nad korzyścią kliniczną [13]. Dlatego zmniejszenie dawki wenetoklaksu jest konieczne, gdy istnieje ryzyko interakcji, która może spowodować zwiększenie ekspozycji na wenetoklaks, na przykład z inhibitorami CYP3A [45]. Do takich leków należą między

innymi powszechnie stosowane w profilaktyce i leczeniu IFD azole, w tym wspomniany wcześniej i stosowany jako lek z wyboru pozakonazol [46] (tab. 3). Podawanie pozakonazolu, silnego inhibitora CYP3A, powodowało, że stężenie maksymalne wenetoklaksu wzrastało około 2-krotnie, a pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu — aż 2,5-krotnie. Aby leczyć efektywnie i bezpiecznie, dawka wenetoklaksu musi być zmniejszona o 75%, gdy równolegle jest stosowany pozakonazol [21, 46]. Szczególnej uwagi wymaga okres zwiększania dawki wenetoklaksu, gdy równolegle są podawane silne inhibitory CYP3A; 1. dnia podaje się 10 mg, 2. dnia — 20 mg, 3. dnia — 50 mg, a 4. — nie więcej niż 100 mg. Dotyczy to również worykonazolu — w przypadku jednoczesnego stosowania należy zmniejszyć dawkę wenetoklaksu do 100 mg lub mniej (lub o $\geq 75\%$), jeśli została ona już zmodyfikowana z innych przyczyn [21]. W przypadku umiarkowanych inhibitorów CYP3A (tab. 3) wymagana jest co najmniej 50-procentowa redukcja dawki wenetoklaksu [21]. Podawanie wenetoklaksu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A należy wznowić 2–3 dni po zaprzestaniu stosowania inhibitora.

Ośrodki kliniczne coraz częściej wykorzystują monitorowanie stężeń wenetoklaksu i/lub pozakonazolu, jednak — ze względu na ograniczony dostęp do tego typu badań laboratoryjnych — należy polegać na wynikach badań farmakokinetycznych i formułowanych na ich podstawie rekomendacjach na temat łączenia leków [21]. Interakcje między wenetoklaksem i inhibitorami CYP3A (tab. 3) mogą mieć niekorzystne konsekwencje, takie jak wystąpienie TLS [29] czy przedłużenie regeneracji

małopłytkowości [47]. Z drugiej strony, równocześnie stosowane induktory enzymu (tab. 3) mogą ograniczyć skuteczność leczenia. W tabeli 3 przedstawiono listę leków, które wchodzi w interakcje z wenetoklaksem, z uwzględnieniem inhibitorów i substratów glikoproteiny P, białka oporności raka piersi (BCRP, *breast cancer resistance protein*) i polipeptydu 1B1 transportującego aniony organiczne (OATP1B1, *organic anion transporting polypeptide 1B1*), które również są zaangażowane w metabolizm wenetoklaksu *in vitro* [48]. Jest to bardzo zróżnicowana grupa leków, obejmująca leki o wąskim wskaźniku terapeutycznym oraz leki stosowane powszechnie w medycynie. Dlatego pacjenci leczeni wenetoklaksem powinni być objęci opieką farmaceutyczną, aby bez należytej kontroli nie stosowano u nich leków lub suplementów diety wpływających na metabolizm wenetoklaksu. Niestety, zarówno dostęp do opieki farmaceutycznej, jak i wiedza lekarzy na temat interakcji leków z lecznictwa otwartego i tych stosowanych w programach lekowych jest ograniczona. Dlatego konieczne jest informowanie oraz wydawanie pisemnych zaleceń dotyczących stosowanego leczenia zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu.

Mając na uwadze wymienione interakcje lekowe, należy rozważyć, czy każdy pacjent z AML leczony wenetoklaksem wymaga profilaktyki przeciwgrzybiczej pochodnymi azolowymi. W retrospektywnym badaniu *real-life*, służącym ocenie częstości prawdopodobnych infekcji grzybiczych u chorych z nowo rozpoznaną AML leczonych wenetoklaksem i HMA, częstość ta wniosła 5%. Przypadki IFD były znacznie częstsze u pacjentów nieodpowiadających na leczenie i tych z chorobą oporną i nawrotową. W badaniu tym jako profilaktykę przeciwgrzybiczą stosowano mykafunginę — u 38% pacjentów lub azole — u 41% chorych, a u pozostałych pacjentów nie stosowano żadnej profilaktyki przeciwgrzybiczej. Nie wykazano, aby wiek pacjentów, rodzaj HMA i czas trwania neutropenii wpływały na częstość IFD [49]. Autorzy uważają, że u chorych z nowo rozpoznaną AML, zakwalifikowanych do leczenia wenetoklaksem w połączeniu z HMA, rutynowe stosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgrzybiczego nie jest uzasadnione, poza osobami obciążonymi dużym ryzykiem infekcji. W badaniu VIALE-A azole otrzymywało łącznie 36% pacjentów z badanej grupy, natomiast echinokandyny (kaspofungina i mykafungina) zastosowano u 15% chorych [12]. Obecnie brakuje informacji na temat skuteczności stosowania zmniejszonych dawek wenetoklaksu, dlatego, jeśli jest to możliwe, zaleca się unikanie interakcji

międzylekowych, w tym również nieuzasadnionej profilaktyki przeciwgrzybiczej u chorych z nowo rozpoznaną AML zakwalifikowanych do leczenia wenetoklaksem i AZA. W przypadku konieczności zastosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej należy rozważyć stosowanie leków niemetalizowanych przez cytochrom P450.

Według Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA, *European Hematology Association*) pewność dowodów uzasadniających stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej u chorych z AML leczonych wenetoklaksem jest niska. Europejskie Towarzystwo Hematologiczne rekomenduje ograniczenie profilaktyki przeciwgrzybiczej, przede wszystkim z zastosowaniem azoli, do pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia IFD, na przykład chorych z długo trwającą neutropenią. Zgodnie z tym decyzja o profilaktycznej farmakoterapii powinna być podejmowana w kontekście indywidualnych pacjentów, historii leczenia i uwarunkowań środowiskowych. Europejskie Towarzystwo Hematologiczne zaleca zmniejszenie dawki wenetoklaksu o co najmniej 75% w przypadku jednoczesnego stosowania azoli i zachowanie szczególnej ostrożności w okresie przerw w stosowaniu profilaktyki oraz gdy występują zaburzenia absorpcji leku przeciwgrzybiczego niosące ryzyko wystąpienia nieterapeutycznego stężenia wenetoklaksu [50].

Podsumowanie

Wyniki terapii chorych z AML niekwalifikujących się do intensywnego leczenia były dotychczas niezadawalające. Terapia skojarzona wenetoklaksem z HMA powiększyła liczbę opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z tej trudnej do leczenia grupy oraz znacznie poprawiła rokowanie. Tym samym ustanowiono nowy standard postępowania, którego stosowanie umożliwia osiągnięcie wyższych odsetków remisji i wydłużenie przeżycia. Wenetoklaks w skojarzeniu z AZA jest jedynym schematem leczenia nowo rozpoznanej AML, w odniesieniu do którego istnieją dowody kliniczne pochodzące z randomizowanego badania III fazy [12] oraz badań *real-life* [51].

Głównym wyzwaniem terapii według schematu wenetoklaks z AZA jest supresja szpiku, która może występować również u chorych po uzyskaniu remisji. Większość pacjentów wymaga modyfikacji dawkowania wenetoklaksu i/lub AZA, zwykle wydłużania odstępów między cyklami, ale również przerw w leczeniu w trakcie cyklu. Leczenie wenetoklaksem wymaga uwagi i konse-

kwencji, a zbyt pochopne zakończenie terapii może zmniejszyć szanse na uzyskanie remisji (tab. 1). Ponadto 23,4% (67/286) wszystkich pacjentów leczonych według schematu wenetoklaks z AZA osiągnęło negatywną MRD i związane z tym dodatkowe korzyści w zakresie OS [52]. Dlatego zaleca się nieprzerwanie i niemodyfikowanie dawek do czasu osiągnięcia remisji. Po uzyskaniu remisji modyfikacja czasu podawania wenetoklaksu (przez 21 zamiast 28 dni) jest preferowana zamiast zmniejszenia dawki leku. Około 14-dniowe przerwy między cyklami terapii wydają się uzasadnione, aby umożliwić regenerację po wywołanej leczeniem cytopenii [53]. W przypadku przedłużających się neutropenii można rozważyć zastosowanie G-CSF, zwłaszcza jeśli pojawiają się powikłania infekcyjne.

Leczenie wenetoklaksem wymaga dostosowania dawek zależnie od stosowanych równolegle leków, które mogą wchodzić w interakcje. Dotyczy to między innymi pochodnych azolowych stosowanych w profilaktyce IFD. Ze względu na ograniczoną wiedzę na temat skuteczności zmniejszonych dawek wenetoklaksu i stosunkowo niewielkie ryzyko zakażeń grzybiczych w przypadku chorych leczonych wenetoklaksem z AZA, w porównaniu z poddanymi intensywnej chemioterapii, wydaje się, że profilaktyka przeciwgrzybicza powinna być ograniczona tylko do wybranych osób z grup ryzyka wystąpienia infekcji. Wiedza na temat stosowania wenetoklaksu w terapii AML będzie na pewno poszerzana w najbliższych latach.

Podziękowania

Niniejszy artykuł powstał na podstawie opinii i dyskusji autorów podczas posiedzenia komitetu doradczego organizowanego przez AbbVie. Publikacja została przygotowana wyłącznie przez jej autorów, bez merytorycznej ingerencji w jej treść. Pomoc redakcyjną świadczoną przez Unique Work S.A. sfinansowała firma AbbVie.

Konflikt interesów

SG świadczył usługi konsultacyjne i należy do biur mówców (AbbVie i BMS). GH uczestniczył w Komitecie Doradczym (AbbVie). TW otrzymywał honoraria, uczestniczył w komitetach doradczych (AbbVie, Janssen-Cilag, Roche i AstraZeneca) oraz otrzymał wsparcie na prace naukowe (Roche). JMZ uczestniczył w komitetach doradczych (AbbVie, Takeda, Roche, Novartis i Astellas). BB świadczyła usługi konsultacyjne (AbbVie). AW pełniła rolę doradcy z honorarium dla firm: AbbVie, Astellas,

BMS, Celgene, Gilead, Janssen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Servier; finansowanie badań klinicznych przez Jazz Pharmaceuticals. LG prowadziła wykłady dla firm AbbVie, Novartis, Astellas, BMS i Pfizer oraz uczestniczyła w spotkaniach doradczych: AbbVie, Astellas, BMS. AS prowadził wykłady dla firmy AbbVie, Novartis.

Piśmiennictwo

1. Seferyńska I, Warzocha KA. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia*. 2014; 5(2): 162–72.
2. Dong Y, Shi O, Zeng Q, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol*. 2020; 9: 14, doi: [10.1186/s40164-020-00170-6](https://doi.org/10.1186/s40164-020-00170-6), indexed in Pubmed: [32577323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32577323/).
3. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012; 119(9): 2114–2121, doi: [10.1182/blood-2011-08-375758](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375758), indexed in Pubmed: [22186996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186996/).
4. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015; 126(3): 291–299, doi: [10.1182/blood-2015-01-621664](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664), indexed in Pubmed: [25987659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987659/).
5. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012; 30(21): 2670–2677, doi: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429), indexed in Pubmed: [22689805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689805/).
6. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007; 109(6): 1114–1124, doi: [10.1002/cncr.22496](https://doi.org/10.1002/cncr.22496), indexed in Pubmed: [17315155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17315155/).
7. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al. UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013; 27(1): 75–81, doi: [10.1038/leu.2012.229](https://doi.org/10.1038/leu.2012.229), indexed in Pubmed: [22964882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22964882/).
8. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, et al. Randomized phase IIb study of low-dose cytarabine and lincuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(1): 119–128, doi: [10.3324/haematol.2012.066613](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066613), indexed in Pubmed: [22801961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801961/).
9. Zeidan AM, Boss I, Beach CL, et al. A randomized phase 2 trial of azacitidine with or without durvalumab as first-line therapy for older patients with AML. *Blood Adv*. 2022; 6(7): 2219–2229, doi: [10.1182/bloodadvances.2021006138](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006138), indexed in Pubmed: [34933333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34933333/).
10. Saxena K, Herbrich SM, Pemmaraju N, et al. A phase 1b/2 study of azacitidine with PD-L1 antibody avelumab in relapsed/refrac-

- tory acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021; 127(20): 3761–3771, doi: [10.1002/cncr.33690](https://doi.org/10.1002/cncr.33690), indexed in Pubmed: [34171128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171128/).
11. Duong VuH, Ruppert A, Mims A, et al. Entospletinib (ENTO) and decitabine (DEC) combination therapy in older newly diagnosed (ND) acute myeloid leukemia (AML) patients with mutant TP53 or complex karyotype is associated with poor response and survival: a phase 2 sub-study of the beat AML master trial. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 1279–1279, doi: [10.1182/blood-2021-151234](https://doi.org/10.1182/blood-2021-151234).
 12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383(7): 617–629, doi: [10.1056/NEJMoa2012971](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971), indexed in Pubmed: [32786187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786187/).
 13. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019; 133(1): 7–17, doi: [10.1182/blood-2018-08-868752](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752).
 14. Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, et al. Venetoclax combinations delay the time to deterioration of HRQoL in unfit patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2022; 12(4): 71, doi: [10.1038/s41408-022-00668-8](https://doi.org/10.1038/s41408-022-00668-8), indexed in Pubmed: [35443742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443742/).
 15. Kapoor I, Bodo J, Hill BT, et al. Targeting BCL-2 in B-cell malignancies and overcoming therapeutic resistance. *Cell Death Dis*. 2020; 11(11): 941, doi: [10.1038/s41419-020-03144-y](https://doi.org/10.1038/s41419-020-03144-y), indexed in Pubmed: [33139702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139702/).
 16. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov*. 2016; 6(10): 1106–1117, doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-0313](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0313), indexed in Pubmed: [27520294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27520294/).
 17. Teh TC, Nguyen NY, Moujalled DM, et al. Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1. *Leukemia*. 2018; 32(2): 303–312, doi: [10.1038/leu.2017.243](https://doi.org/10.1038/leu.2017.243), indexed in Pubmed: [28751770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751770/).
 18. Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(1): 226–229, doi: [10.3109/10428194.2014.910657](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.910657), indexed in Pubmed: [24707940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24707940/).
 19. 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, doi: [10.1200/JCO.18.01600](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01600), indexed in Pubmed: [30892988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30892988/).
 20. VENCLEXTA (venetoclax). U.S. Food and Drug Administration. Apr 11, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=208573# (August 22, 2022).
 21. Venclyxto. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency, 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto> (August 22, 2022).
 22. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2014; 4(3): 362–375, doi: [10.1158/2159-8290.CD-13-0609](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0609), indexed in Pubmed: [24346116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346116/).
 23. Campos L, Rouault JP, Sabido O, et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood*. 1993; 81(11): 3091–3096, indexed in Pubmed: [7684624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7684624/).
 24. Jin S, Cojocari D, Purkal JJ, et al. 5-azacitidine induces NOXA to prime AML cells for venetoclax-mediated apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(13): 3371–3383, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-1900](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1900), indexed in Pubmed: [32054729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054729/).
 25. Bose P, Gandhi V, Bose P, et al. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(9): 1–17, doi: [10.1080/10428194.2017.1283032](https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1283032), indexed in Pubmed: [28140720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28140720/).
 26. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018; 19(2): 216–228, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30010-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30010-X), indexed in Pubmed: [29339097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339097/).
 27. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2020; 188(6): 844–851, doi: [10.1111/bjh.16345](https://doi.org/10.1111/bjh.16345), indexed in Pubmed: [31858596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858596/).
 28. Iskierka-Jażdźewska E, Robak T. Minimizing and managing treatment-associated complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(1): 39–53, doi: [10.1080/17474086.2020.1696185](https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1696185), indexed in Pubmed: [31747803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747803/).
 29. Keruakous A, Saleem R, Asch A. Venetoclax-induced tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia: real world experience. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): e19542–e19542, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e19542](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e19542).
 30. Esparza S, Muluneh B, Galeotti J, et al. Venetoclax-induced tumour lysis syndrome in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020; 188(1): 173–177, doi: [10.1111/bjh.16235](https://doi.org/10.1111/bjh.16235), indexed in Pubmed: [31621058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621058/).
 31. Huang JQ, Academia E, Pollyea DA, et al. Tumor lysis syndrome (TLS) in acute myeloid leukemia (AML) patients treated with azacitidine (AZA) and venetoclax (VEN). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): e19507–e19507, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e19507](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e19507).
 32. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome in the era of onco-nephrology progress. *Kidney Blood Press Res*. 2020; 45(5): 645–660, doi: [10.1159/000509934](https://doi.org/10.1159/000509934), indexed in Pubmed: [32998135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998135/).
 33. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 2040620719882822, doi: [10.1177/2040620719882822](https://doi.org/10.1177/2040620719882822), indexed in Pubmed: [31692757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31692757/).
 34. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454–2465, doi: [10.1182/blood-2012-03-420489](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489), indexed in Pubmed: [22740453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740453/).
 35. Pratz KW, DiNardo CD, Selleslag D, et al. Cytopenia management in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 51–53, doi: [10.1182/blood-2020-134832](https://doi.org/10.1182/blood-2020-134832).
 36. Vidaza. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency 2009. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vidaza> (August 22, 2022).
 37. Czerw T, Labopin M, Gorin NC, et al. Use of G-CSF to hasten neutrophil recovery after auto-SCT for AML is not associated with increased relapse incidence: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(7): 950–954, doi: [10.1038/bmt.2014.64](https://doi.org/10.1038/bmt.2014.64), indexed in Pubmed: [24710564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710564/).
 38. Feng X, Lan He, Ruan Y, et al. Impact on acute myeloid leukemia relapse in granulocyte colony-stimulating factor application: a meta-analysis. *Hematology*. 2018; 23(9): 581–589, doi: [10.1080/10245332.2018.1446811](https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1446811), indexed in Pubmed: [29516766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516766/).

39. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(12): 2795–2804, doi: [10.1038/s41375-019-0612-8](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0612-8).
40. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and, European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(12): 3221–3230, doi: [10.1093/jac/dky286](https://doi.org/10.1093/jac/dky286), indexed in Pubmed: [30085172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085172/).
41. Dragonetti G, Criscuolo M, Fianchi L, et al. Invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: are we making progress in reducing mortality? *Med Mycol*. 2017; 55(1): 82–86, doi: [10.1093/mmy/myw114](https://doi.org/10.1093/mmy/myw114), indexed in Pubmed: [27915304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915304/).
42. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. SEIFEM Group. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(11): 1515–1521, doi: [10.1093/cid/cis773](https://doi.org/10.1093/cid/cis773), indexed in Pubmed: [22955439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22955439/).
43. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 348–359, doi: [10.1056/NEJMoa061094](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061094), indexed in Pubmed: [17251531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251531/).
44. Barreto JN, Beach CL, Wolf RC, et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *Am J Hematol*. 2013; 88(4): 283–288, doi: [10.1002/ajh.23388](https://doi.org/10.1002/ajh.23388), indexed in Pubmed: [23460251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460251/).
45. Agarwal SK, Salem AH, Danilov AV, et al. Effect of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, on the pharmacokinetics of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(4): 846–854, doi: [10.1111/bcp.13175](https://doi.org/10.1111/bcp.13175), indexed in Pubmed: [27859472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859472/).
46. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. *Clin Ther*. 2017; 39(2): 359–367, doi: [10.1016/j.clinthera.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.003), indexed in Pubmed: [28161120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161120/).
47. Rausch CR, DiNardo CD, Maiti A, et al. Duration of cytopenias with concomitant venetoclax and azole antifungals in acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021; 127(14): 2489–2499, doi: [10.1002/cncr.33508](https://doi.org/10.1002/cncr.33508), indexed in Pubmed: [33793970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793970/).
48. Weiss J, Gajek T, Köhler BC, et al. Venetoclax (ABT-199) might act as a perpetrator in pharmacokinetic drug-drug interactions. *Pharmaceutics*. 2016; 8(1), doi: [10.3390/pharmaceutics8010005](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8010005), indexed in Pubmed: [26927160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927160/).
49. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 4043–4049, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000930](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000930), indexed in Pubmed: [31816059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816059/).
50. Stemler J, de Jonge N, Skoetz N, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association. *Lancet Haematol*. 2022; 9(5): e361–e373, doi: [10.1016/S2352-3026\(22\)00073-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00073-4), indexed in Pubmed: [35483397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483397/).
51. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(6): 697–712, doi: [10.1016/j.annonc.2020.02.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018), indexed in Pubmed: [32171751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171751/).
52. Pratz K, Jonas B, Pullarkat V, et al. Measurable residual disease response in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 7018, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.7018](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.7018).
53. Othman TA, Tenold ME, Moskoff BN, et al. Venetoclax-based combinations for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Future Oncol*. 2021; 17(23): 2989–3005, doi: [10.2217/fon-2021-0262](https://doi.org/10.2217/fon-2021-0262), indexed in Pubmed: [34024158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024158/).