pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 249
proLékaře.cz | 14.2.2026

Chronická B-lymfocytární leukemie
Část III: Současné konvenční možnosti primární léčby

Papajík T., Urbanová R., Procházka V., Indrák K.
Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

Souhrn
Chronická B-lymfocytární leukemie (B-CLL) je charakteristická vysoce variabilním průběhem choroby s mediánem přežití kolísajícím od 18 měsíců do více jak 10 let v závislosti na stádiu onemocnění a dalších biologicko-genetických vlastnostech nádorové populace. Tradičně byla B-CLL léčena alkylačními látkami nebo jejich kombinacemi, ale tento přístup byl ve své povaze jen paliativní. V posledních 10 letech však terapie tohoto onemocnění zaznamenala velmi dynamický rozvoj. Nástup fludarabinu a dalších purinových analog do první linie léčby změnil pohled na cíle léčby mladších nemocných. Kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem zvýšila počet kompletních remisí a prodloužila trvání léčebné odpovědi. Aktuálně publikované výsledky kombinace uvedené terapie s léčbou monoklonálními protilátkami (alemtuzumab, rituximab) naznačují možné další zlepšení výsledků dosažením kompletní remise na molekulární úrovni. Individuální výběr vhodné kombinované léčby, konsolidační či udržovací imunoterapie a testování nových účinných molekul jsou dnes příslibem, který by mohl vést k dalšímu zlepšení prognózy a v budoucnu snad i k vyléčení řady nemocných s B-CLL.
Klíčová slova: chronická B-lymfocytární leukemie, purinová analoga, fludarabin, monoklonální protilátky, kompletní remise - přežití

Summary
Papajík T., Urbanová R., Procházka V., Indrák K.: B-cell chronic lymphocytic leukemia
Part III: Current conventional options of first-line treatment

B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) is characterized by highly variable disease course with median survival varying from 18 months to more than 10 years depending on disease stage, biologic and genetic characteristics of tumor cells. Traditionally, CLL has been treated with alkylating agents alone or combined with other antineoplastic drugs, but this approach was palliative only. However, in the last ten years therapy of B-CLL has developed very dynamically. Fludarabine and other purine analogues used as initial therapy have changed our view on treatment goals, especially in younger patients. More complete remissions and longer progression-free survival can be achieved today with combination of fludarabine and cyclophosphamide. Recently reported results of this therapy with incorporation of monoclonal antibodies (alemtuzumab, rituximab) indicate other possible treatment improving with molecular remission achievement in many patients. Individualized combination initial treatment, consolidation and maintenance immunotherapy and testing of new effective molecules are promising approaches towards improving of prognosis and probably cure of substantial proportion of B-CLL patients in near future.
Key words: B-cell chronic lymphocytic leukemia, purine analogues, fludarabine, monoclonal antibodies, complete remission, survival

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 4, p. 249–256.

Úvod

Chronickou B-lymfocytární leukemii (B-CLL) charakterizuje vysoce variabilní průběh choroby. Řadu nemocných můžeme roky pozorovat bez nutnosti léčebného zásahu, na druhé straně spektra nalezneme pacienty s plně vyjádřenou aktivitou onemocnění, jež vyžaduje neodkladné zahájení terapie. V současnosti můžeme navíc identifikovat skupinu nemocných, u nichž B-CLL diagnostikujeme v časném stadiu a ač onemocnění není klinicky aktivní, identifikace prognosticky nepříznivých znaků nás nutí tyto pacienty velmi bedlivě sledovat a včas u nich zvažovat účinnou léčbu. Široká paleta současných terapeutických možností zvyšuje účinnost léčby, ale současně ztěžuje rozhodovací proces vyžadující sofistikované laboratorní zázemí a hluboké znalosti nutné pro pečlivé posouzení všech faktorů týkajících se nejen samotné choroby, ale i stavu výkonnosti nemocného, jeho věku a přidružených onemocnění. Výběr vhodné léčby pro určitého nemocného s B-CLL naplňuje v medicíně dříve často citované a dnes leckdy opomíjené heslo „umění léčit“.

Prvotní rozhodnutí: zahájit u nemocného s B-CLL léčbu?

Poté, co s jistotou potvrdíme diagnózu B-CLL, jsme postaveni před rozhodnutí, zda je u nemocného indikováno zahájení léčby. Francouzská kooperativní skupina pro CLL totiž ve svých 2 velkých studiích (1, 2) prokázala, že včasné nasazení terapie alkylačními látkami u jinak indolentně probíhající, resp. počáteční fáze choroby nepřináší zlepšení prognózy nemocných, naopak u nich vede k riziku nežádoucích účinků léčby, infekčních komplikací a výskytu sekundárních nádorů, což ve svém důsledku mírně zkracuje přežívání ve skupině takto léčených nemocných. Podobné poznatky vzešly

pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 250
proLékaře.cz | 14.2.2026

Tab. 1. Kritéria aktivní (progredující) formy chronické B-lymfocytární leukemie dle doporučení National Cancer Institute (Cheson B.D., 1996).

B-symptomy
Progresivní dřeňový útlum (anemie, trombocytopenie), stadium Binet C
Kortikoid-rezistentní AIHA či AITP
Velká (> 6 cm pod oblouk) či progresivně narůstající splenomegalie
Masivní (> 10 cm) či progresivně narůstající lymfadenomegalie
Narůstající lymfocytóza o > 50 % za 2 měsíce
Čas zdvojení počtu periferních lymfocytů < 6 měsíců

také z metaanalýzy 6 randomizovaných studií, zahrnujících 2048 pacientů, publikované v roce 1999 (3), která neprokázala rozdíl v přežití mezi skupinou nemocných, u nichž byla neodkladně zahájena terapie a skupinou pacientů, u kterých byla léčba zahájena až při zřejmých projevech aktivity onemocnění.

Na základě řady pozorování a důkazů předložil prof. Cheson se spolupracovníky z National Cancer Institute (NCI) v USA dnes již standardně přijímaná „konvenční" kritéria aktivní fáze B-CLL (tab. 1) (4). Na jejich základě můžeme rozhodnout, zda nemocný naplňuje obsah pojmu „aktivita choroby" a zda u něj můžeme začít zvažovat výběr adekvátní léčby.

V posledním desetiletí se objevila řada nových poznatků o biologii, molekulární genetice a prognóze B-CLL (5) a zároveň u stále více nemocných diagnostikujeme B-CLL v úvodní fázi (stadium Binet A) asymptomatického onemocnění a často i v relativně mladém věku (6). I když pravděpodobnost délky přežití starších i mladších nemocných je podobná, příčiny úmrtí se u nich statisticky liší (7). Mladší nemocní většinou umírají díky progresi základní choroby (B-CLL), zatímco starší pacienti především díky ostatním „přidruženým" chorobám (onemocnění cév, komplikace diabetu aj.). Z uvedených dat vyvstává otázka, zda nemocného v produktivním věku, v dobré biologické kondici, v časném asymptomatickém stadiu onemocnění, ale s výskytem prognosticky nepříznivých faktorů (např. nemutovaný stav IgV_H, vysoká úroveň exprese proteinu ZAP 70, přítomnost delece 17p nebo 11q, vyšší hladina beta-2-mikroglobulinu) začít léčit či zda za pravidelného pečlivého sledování počkat do zřetelné progrese choroby („watch and wait"). Nástup nových a účinnějších možností terapie (purinová analoga, monoklonální protilátky, alogenní transplantace s nemyeloablativní přípravou) posouvá význam této otázky do nové, ne zcela probádané roviny, která se zřetelně liší od doby, kdy byla k dispozici jen konvenční léčba alkylačními látkami. Jednoznačná odpověď není známa a přístup k těmto nemocným musí být velmi individuální. Až výsledky pečlivě připravených randomizovaných studií mohou tento problém pomoci vyjasnit.

Léčba nemocných s pokročilým, klinicky aktivním onemocněním

Monoterapie alkylační látkou

V roce 1955 Galton s kolegy poprvé popsal výsledky léčby nemocných s B-CLL (resp. i dalšími lymfomy) chlorambucilem (CLB) (8). Od té doby se CLB stal po dlouhá desetiletí základním lékem používaným u většiny nemocných s B-CLL. Režimy jeho podávání jsou dodnes velmi variabilní a lék se používá především v paliativní léčbě starších nemocných s progredující chorobou (tab. 2). Počet léčebných odpovědí se pohybuje v rozmezí 30-70 %, procento potvrzených kompletních remisí je však velmi malé (3). Udržovací terapie CLB po dosažení maximální terapeutické odpovědi se neukázala být prospěšnou a ani kombinace CLB s kortikosteroidy nepřináší nemocným další prospěch. Zajímavé výsledky publikoval Jaksic s kolektivem, kdy CLB podávali v tzv. vysoce dávkovaném režimu (HD-CLB – fixní dávka 15 mg denně p.o. do dosažení kompletní remise či do projevů závažné toxicity) a dosáhli 70 % kompletních odpovědí, které však nebyly hodnoceny podle NCI kritérií (9). Výsledky této léčby dále porovnali s režimem mini-CHOP a podáváním fludarabinu. Režim HD-CLB dosáhl lepších výsledků než terapie mini-CHOP a srovnatelných výsledků s podáváním fludarabinu (10).

Kombinovaná chemoterapie

V terapii B-CLL bylo použito množství různých kombinovaných režimů cytostatik, tak jak je známe z léčby ne-hodgkinských lymfomů a výsledky byly srovnávány s CLB. Žádná z kombinovaných chemoterapií – COP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison), CAP (cyklofosfamid, doxorubicin, prednison), CHOP a mini-CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) – nedosáhla zřetelného prodloužení přežití nemocných ve srovnání s monoterapií CLB, i když režim CHOP dosahoval v řadě studií vyššího počtu léčebných odpovědí (3, 11).

Purinová analoga

Objev purinových analog (PNA), ověření jejich působení na fyziologické i patologické lymfocyty a jejich zavedení do léčby B-CLL na konci 80. let se stalo přelomovou záležitostí v celkovém přístupu k nemocným s tímto onemocněním. Na rozdíl od konvenčních cytostatik jsou purinová analoga účinná jak na proliferující buňky, tak i na elementy v klidové fázi buněčného cyklu (12). Cytotoxicita PNA u proliferujících buněk je dána především inhibicí funkce DNA polymerázy, inkorporací do DNA nádorových buněk, blokádou oprav poškozené DNA a akumulací jejích zlomů. PNA dále blokují aktivitu ribonukleotid reduktázy, což přispívá k tvorbě DNA zlomů a indukuje expresi p53 vedoucí k apoptóze leukemické buňky. Apoptóza nádorové populace však může být indukována také nezávisle na expresi p53. Recentní data prokázala, že PNA jsou – navzdory některým dřívějším tvrzením – účinná i v léčbě nemocných s abnormalitami genu p53.

Dosud publikovaná data o účinku fludarabinu (2-fluoro-ara-AMP, FLU) nám dovolují hodnotit tento lék jako v současnosti nejúčinnější látku v léčbě B-CLL. Informace o účinku cladribinu (2-chlorodeoxyadenosin) nejsou u B-CLL tak četné jako u FLU, i když se léčebné

proLékaře.cz | 14.2.2026

Tab. 2. Nejčastější režimy podávání chlorambucilu u nemocných s chronickou B-lymfocytární leukemií.

Denní dávkování	4-8 mg/m^2 denně po dobu 4 – 8 týdnů
Čtrnáctidenní schéma	15-30 mg/m^2 1. den, opakovat každých 14 dní, do dosažení nejlepší odpovědi nebo projevů závažné toxicity (obvykle ne déle než 8-12 měsíců)
Měsíční schéma	20-40 mg/m^2 1.den, opakovat každé 4 týdny, do dosažení nejlepší odpovědi nebo projevů závažné toxicity (obvykle ne déle než 12 měsíců)
Vysoce dávkovaný chlorambucil	15 mg denně do dosažení nejlepší odpovědi nebo projevů závažné toxicity (maximální doba léčby 6 měsíců)

výsledky nezdají být horší. Použití pentostatinu (2'-deoxycoformycinu) u neléčených nemocných s B-CLL je v Evropě poměrně výjimečné. V našich podmínkách není tento lék prakticky používán.

Monoterapie fludarabinem

Nerandomizovaná studie Keatinga a kol. prokázala vysokou účinnost 5denního intravenózního podávání FLU (25-30 mg/m^2) s anebo bez přidání prednisonu u nemocných s dosud neléčenou B-CLL (13). Celková odpověď na terapii u 174 léčených byla 78 % (29 % kompletních remisí – CR, 49 % parciálních remisí – PR). Počet léčebných odpovědí u nemocných, kteří dostávali FLU s nebo bez kombinace s prednisonem byl shodný. Medián přežití byl pro celou skupinu 63 měsíců. Počet infektů koreloval s odpovědí na terapii a byl nižší u nemocných s dobrou odpovědí na FLU (1 epizoda infektu na 3,33 pacienta a rok). Pravděpodobnost kumulativní incidence histologické Richterovy transformace byla vypočtena na 8 %.

Rai inicioval a posléze publikoval velkou randomizovanou studii srovnávající účinek FLU (25 mg/m^2 5 dní, opakování každých 28 dní), CLB (40 mg/m^2 1x za 28 dní) a kombinace FLU (20 mg/m^2 5 dní, opakování každých 28 dní) + CLB (20 mg/m^2 1x za 28 dní) (14). Větev kombinace FLU + CLB byla předčasně uzavřena pro výrazný nárůst toxicity a léčebné výsledky, jež nebyly lepší než samotné podávání FLU. Ve větvi s FLU bylo dosaženo 20 % CR a 43 % PR (ze skupiny 178 pacientů), v rameni s CLB bylo 4 % CR a 33 % PR (hodnoceno 193 nemocných), rozdíly byly statisticky významné (p = 0,001). Medián trvání remise byl u FLU 25 měsíců, u CLB 14 měsíců, medián do progrese onemocnění byl u FLU 20 měsíců a u CLB 14 měsíců, rozdíly byly opět statisticky významné (p = 0,001). Celkové přežití bylo delší v rameni s FLU (66 měsíců) než ve skupině s CLB (55 měsíců), rozdíl ale nedosahoval statistické významnosti, zřejmě i proto, že 79 pacientů nereagující na CLB přešlo do léčebného režimu s FLU a 46 % z nich dosáhlo remise. Studie potvrdila lepší výsledky iniciální monoterapie FLU u dosud neléčených nemocných s B-CLL.

Francouzská studie vedená Leporrierem srovnala léčbu FLU s kombinovanou chemoterapií CAP a CHOP (11). Celkem bylo v 73 centrech randomizováno 938 nemocných ve stadiu Binet B a C. FLU byl podáván v dávce 25 mg/m^2 po dobu 5 dní, 1x za 28 dní do celkového počtu 6 cyklů. Celkový počet odpovědí na terapii dosáhl u FLU 71,5 %, u CHOP 71,1 % a u CAP 58,2 %. Počet klinických remisí (zde náhrada za CR) byl nejvyšší u FLU (40,1 %), u CHOP (29,6 %) a nejnižší u CAP (15,2 %). Medián celkového přežití se v jednotlivých ramenech nijak statisticky nelišil (69, 67 a 70 měsíců), opět zde ale existovala strategie přechodu nereagujících nemocných do ostatních léčebných ramen studie.

Perorální podávání fludarabinu

Ve druhé polovině 90. let byla testována a postupně do klinické praxe zavedena perorální forma FLU ve formě tablet s rychlým uvolňováním účinné látky. Dostupnost FLU z této formy podávání se v testech pohybovala kolem 60 % a jeho biologická dostupnost nebyla ovlivněna stravou. Jednotlivá dávka 40 mg/m^2 perorálního FLU je tedy ekvivalentní dávce 25 mg/m^2 FLU podaného intravenózně. V prvních větších studiích u refrakterních/relabujících nemocných byla potvrzena účinnost a bezpečnost takového podání (15). Výsledky prospektivní multicentrické studie fáze II u nepředléčených nemocných s B-CLL byly publikovány Rossim a kol. (16). 81 pacientů dostávalo FLU v perorální formě v dávce 40 mg/m^2 po dobu 5 dní, cyklus byl opakován každých 28 dní, celkově bylo plánováno podat 6–8 cyklů léčby. Celkový počet dosažených léčebných odpovědí byl 80,2 % při použití NCI kritérií, počet CR byl 12,3 %, počet PR 67,9 %. Medián doby do progrese choroby byl 841 dní. WHO stupeň 3 a 4 hematologické toxicity zahrnoval granulocytopenii (32,1 %), v nižší frekvenci pak anémii (9,9 %) a trombocytopenii (4,9 %).

Další multicentrická studie potvrzující účinnost perorální formy FLU byla provedena v Kanadě (17). 126 nemocných s B-CLL dostávalo FLU v dávce 40 mg/m^2/den po dobu 5 dní, léčba byla opakována každých 28 dní do maximální počtu 6-8 cyklů. Počet odpovědí na terapii dosáhl 64 % (18 % CR, 3 % nepotvrzených CR, 43 % PR). V mediánu sledování 23 měsíců byla střední doba do progrese onemocnění 15,3 měsíce, medián celkového přežití nebyl dosažen. Nemocní s mutovaným stavem IgV_H a nízkou expresí proteinu ZAP 70 dosahovali lepších odpovědí na terapii (77 % vs 63 %), i když rozdíl nebyl statisticky významný. Trombocytopenie stupně 3/4 se vyskytla v 11% a granulocytopenie 3/4 v 51 % případů.

Nejčastější režimy podávání fludarabinu jsou shrnuty v tabulce 3.

Tab. 3. Nejčastější režimy podávání fludarabinu u nemocných s chronickou B-lymfocytární leukemií.

Standardní i.v. režim	Fludarabin inj. 25 mg/m^2 denně v krátké infuzi, 5 aplikací v 1 cyklu; celkem 6–8 cyklů á 28 dní
Standardní p.o. režim	Fludarabin tbl. 40 mg /m^2 denně, 5 dní v cyklu; celkem 6–8 cyklů á 28 dní

pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 252
proLékaře.cz | 14.2.2026

Fludarabin v kombinaci s jinými protinádorovými léky

Na podkladě slibných dat z preklinických studií, která ukazovala na možnost synergního působení řady cytostatik s FLU, ve snaze zvýšit účinnost terapie založené na samotném FLU a prodloužit přežití bez návratu/progrese choroby bylo podávání FLU kombinováno s aplikací dalších protinádorových léků.

Přidání prednisonu k FLU nevedlo k zvýšení léčebného účinku, naopak bylo provázeno vyšší frekvencí oportunních infektů (18). Také kombinace s CLB vykazovala neakceptovatelnou toxicitu a byla brzy opuštěna (13), stejně tak jako doplnění léčby o doxorubicin, cytarabin nebo interferon. Nadějné výsledky přinesly až studie kombinující FLU s cyklofosfamidem (CFA), které vesměs demonstrovaly vyšší počet léčebných odpovědí a zejména CR. Flinn s kolegy podávali FLU v dávce 20 mg/m^2 po dobu 5 dnů a CFA v dávce 600 mg/m^2 1. den. Léčbu doplnili o preventivní podání G-CSF, protože data z předchozích pilotních projektů hovořila o vyšší hematologické toxicitě kombinované léčby (19). Autoři referovali o 100 % léčebných odpovědí, z toho 47 % bylo CR. Po rozšíření studie o další nemocné autoři pod hlavičkou EORTC dokumentovali 64 % odpovědí, z toho 42 % CR (20). Německá skupina pro CLL ve své studii fáze III zaznamenala vyšší počet CR u kombinace FLU+CFA než u samostatného FLU (20 % vs 6 %) (21). Vyšší počet CR byl ve skupině FLU+CFA provázen také delším intervalem do progrese choroby. Eichhorstová s kolegy pak dále publikovala finální analýzu rozšířeného souboru 375 pacientů mladších jak 66 let randomizovaných do zmíněných větví (22). FLU byl podáván v dávce 25 mg/m^2 5 dní, kombinace FLU+CFA obsahovala FLU v dávce 30 mg/m^2 3 dny a CFA 250 mg/m^2 také 3 dny. Celkový počet odpovědí a CR byl vyšší v rameni FLU+CFA (94 % vs 83 % a 24 % vs 7 %, p = 0,001) a rovněž medián doby do progrese choroby byl delší (48 vs 20 měsíců, p = 0,001). Zatím však nebylo dosaženo rozdílu v mediánech celkového přežití. Kombinace FLU+CFA způsobovala také významně vyšší procento trombocytopenií a granulocytopenií, ale počet těžkých infekcí nebyl v obou ramenech rozdílný. Nejčastější režimy podávání fludarabinu v kombinaci s ostatními protinádorovými léky u nemocných s B-chronickou lymfatickou leukemií a výsledky velkých randomizovaných studií hodnotících terapii PNA uvádějí tabulky 4, 5.

Tab. 4. Nejčastější režimy podávání fludarabinu v kombinaci s ostatními protinádorovými léky u nemocných s chronickou B-lymfocytární leukemií.

FC i.v. Fludarabin + + cyklofosfamid	Fludarabin inj. 30 mg/m^2 denně v krátké infuzi, 3 dny aplikace; cyklofosfamid 250 mg/m^2 denně v krátké infuzi, 3 dny aplikace; obvykle 6 cyklů á 28 dní
FCR i.v. Fludarabin + + cyklofosfamid + + rituximab	Fludarabin inj. 30 mg/m^2 v krátké infuzi, Fludarabin inj. 30 mg/m^2 v krátké infuzi, 3 dny aplikace; cyklofosfamid 250 mg/m^2 v krátké infuzi, 3 dny aplikace; rituximab 375 mg/m^2 v 1. cyklu, v dalších cyklech 500 mg/m^2; léčba obvykle do 6 cyklů á 28 dní
FCR p.o. Fludarabin + + cyklofosfamid + + rituximab	Fludarabin tbl. 40 mg /m^2 denně, 3 dny v cyklu; cyklofosfamid tbl. 250 mg/m2 denně 3 dny v cyklu; rituximab 375 mg/m^2 1. den (od 2. cyklu rituximabu dávka 500 mg/m^2); celkem 6 cyklů léčby á 28 dní

Velmi nadějné zprávy přichází i o dalších kombinovaných terapiích obsahujících FLU. Chanan-Khan představil zajímavou kombinaci FLU s thalidomidem ve své studii fáze I zahrnující dosud neléčené nemocné s B-CLL (23). Nemocní dostávali 6 měsíců denní dávku thalidomidu (100, 200 a 300 mg) a měsíčně standardní dávku fludarabinu 25 mg/m^2 po dobu 5 dní do 4–6 cyklů. Všichni nemocní dosáhli léčebné odpovědi, 55 % mělo na konci léčby potvrzenou CR choroby!

Fludarabin v kombinaci s monoklonálními protilátkami

FLU ve srovnání s alkylačními látkami dosahuje větší procento léčebných odpovědí i CR, ale důkazy o prodloužení celkového přežití nemocných při léčbě FLU v monoterapii či v kombinaci s dalšími látkami zatím chybějí. Zkušenosti ze samostatného použití monoklonální protilátek alemtuzumab (anti-CD52) a rituximab (anti-CD20 protilátka) u nemocných s relabující či refrakterní B-CLL naznačily jejich možnou účinnost i u dosud neléčeného onemocnění a řada studií demon-

Tab. 5. Výsledky velkých randomizovaných studií hodnotících podávání purinových analog u nepředléčených nemocných s chronickou B-lymfocytární leukemií.

Autor	Léčba	Počet pacientů	CR (%)	PR (%)	Medián trvání odpovědi (měsíce)	Medián přežití (měsíce)
Rai[14]	chlorambucil	181	4	33	14	56
	fludarabin	170	20	43	25	66
Leporrier[11]	CAP	240	15	43	28	70
	CHOP	305	30	42	30	67
	fludarabin	341	40	31	32	69
Robak[36]	chlorambucil + prednison	103	12	45	18	82 % ve 2 letech
	cladribin + prednison	126	47	40	21	78 % ve 2 letech
Eichhorst[22]	fludarabin	182	7	83	20	81 % ve 3 letech
	fludarabin +cyklofosfamid	180	24	94	48	80 % ve 3 letech

pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 253
proLékaře.cz | 14.2.2026

Tab. 6. Nejčastější profylaktická opatření při léčbě purinovými analogy u nemocných s chronickou B-lymfocytární leukemií.

Filgrastim a pegfilgrastim (prevence febrilní neutropenie)
Cotrimoxazol (prevence pneumocytové pneumonie)
Acyclovir (prevence reaktivace herpetických nákaz)
Antimykotika (prevence mykóz)
Antibiotika (prevence bakteriálních nákaz)
Imunoglobuliny i.v. (sekundární prevence recidivujících těžkých infektů)

strovala jejich potenciál v kombinační léčbě s purinovými analogy. Ve snaze zlepšit účinnost primární terapie B-CLL a prodloužit přežití nemocných je v řadě klinických projektů zkoumán přínos kombinace monoklonálních protilátek a FLU nebo FLU+CFA.

Alemtuzumab (anti-CD52 monoklonální protilátka) byl první protilátkou schválenou k léčbě nemocných s B-CLL. Profil jeho toxicity (myelotoxicita, výrazná deplece T-lymfocytů) však nedovoluje jeho plné využití v kombinaci zvláště s purinovými analogy, protože toxický profil obou léků je velmi podobný a při jejich současném podávání dochází k zvýšenému výskytu řady závažných infekčních komplikací. Ve snaze vyhnout se těmto rizikům zkoušelo několik center podávat FLU a alemtuzumab sekvenčně. Rai s kolegy (24) referovali o výsledcích protokolu, ve kterém byly podávány 4 cykly i.v. FLU v měsíčních intervalech 56 nemocným s neléčenou B-CLL. 4 % z nich dosáhli CR, 52 % PR. Po 2měsíčním odstupu od skončení terapie byl nemocným se stabilním onemocněním, PR a CR (36 nemocných) podáván i.v. alemtuzumab po dobu 6 týdnů. 33 z těchto nemocných (92 %) dosáhlo léčebné odpovědi, u 15 byla zjištěna CR a u 18 PR choroby. U 12 nemocných byly zaznamenány vážné infekční komplikace, u 8 nemocných CMV infekce (1 s fatálním průběhem). Montillo se spolupracovníky (25) sledovali 35 nemocných s dobrou odpovědí po léčbě FLU (10 CR, 25 PR), kterým byl 8 týdnu po skončení léčby FLU podáván podkožně alemtuzumab po dobu 6 týdnů. 29 nemocných dosáhlo CR a 6 nemocných zůstalo v PR. U 57 % nemocných byla zjištěna reaktivace CMV, nemocní dostávali pre-emptivně p.o. ganciklovir a u žádného z nich se nerozvinula CMV infekce. U 23 nemocných byly úspěšně separovány periferní kmenové buňky, 20 z nich bylo úspěšně autologně transplantováno (26). 1 nemocný zemřel na plicní aspergilózu, 19 nemocných žilo v CR v mediánu 17 měsíců po transplantaci.

Použití rituximabu (anti-CD20 monoklonální protilátka) v kombinaci s chemoterapií výrazně zlepšilo léčebné výsledky u nemocných s difuzními velkobuněčnými a folikulárními lymfomy. První zkušenosti s použitím rituximabu u relabující B-CLL či lymfomu z malých lymfocytů nebyly příliš optimistické a léčebné úspěchy dosahovaly v prvních studiích jen 10–15 % (27). Použití samotné protilátky u nepředléčených nemocných s B-CLL však naznačilo, že její podání u těchto pacientů může vést k zajímavému počtu léčebných odpovědí (9 % CR, 49 % PR) a po vzoru kombinovaných režimů podávaných u nemocných s B-ne-hodgkinskými lymfomy by se rituximab mohl zařadit u pacientů s B-CLL do kombinované imunochemoterapie první linie (28).

Byrd s kolegy proto provedli fázi II studie, ve které podávali souběžně nebo následně po FLU rituximab. Nemocní se souběžným podáním FLU a rituximabu dosáhli 90 % léčebných odpovědí (47 % CR, 43 % PR), u následného podání to bylo 77 % odpovědí (28 % CR, 49 % PR). Je však nutné zdůraznit, že celková dávka a doba podání rituximabu byla výrazně vyšší, resp. delší u nemocných se souběžnou aplikací, což může vysvětlit vyšší počet dosažených odpovědí (29). V následné analýze porovnali autoři tuto skupinu pacientů s jiným souborem nemocných léčených v předchozí studii samotným FLU. V multivariantní analýze dokázali, že přidání rituximabu k FLU prodlužuje dobu do progrese onemocnění a celkové přežití nemocných a přitom nedochází ke zvýšení toxicity léčby ani frekvence závažných infektů (30). Titíž autoři se pokusili dále zodpovědět na otázku, zda existuje skupina nemocných s rizikovými faktory, u nichž ani výsledky imunochemoterapie nejsou dostatečně efektivní a tito nemocní budou z léčby profitovat jen krátkodobě (31). Další multivariantní analýzou bylo zjištěno, že nemocní s nemutovaný stavem IgV_H řetězců, delecí 17p nebo mutací p53 nebo delecí 11q dosahují při imunochemoterapii stejného počtu léčebných odpovědí i CR, ale doba do opětovné progrese jejich choroby je kratší než u pacientů bez těchto rizikových faktorů (32 vs 45 měsíců, $p = 0{,}004$). K podobnému závěru dospěli i italští autoři (32), když zjistili, že nemocní s vysokou expresí ZAP-70 proteinu mají po sekvenční léčbě FLU+rituximab výrazně kratší dobu do progrese onemocnění (38 % vs 100 % ve 3 letech, $p = 0{,}003$) a proto vyžadují další léčebná opatření (minimalizace zbytkové choroby, transplantační léčba).

Na základě zpráv o příznivém efektu kombinace FLU a rituximabu a na podkladě velmi dobrých výsledků léčby FLU + CFA se rozhodl Keating s kolektivem inicializovat studii fáze II hodnotící podávání kombinace FLU + CFA + rituximab u nemocných s neléčenou B-CLL (33). Celkem bylo hodnoceno 224 nemocných (33 % pacientů ve stadiu III a IV dle Raie). Počet léčebných odpovědí dosáhl 95 % (70 % CR!) a 2/3 nemocných měli v kostní dřeni méně než 1 % CD5+/CD19+ buněk detekovaných pomocí průtokové cytometrie. Neutropenie stupně 3 a 4 se vyskytla u 52 % podaných cyklů, závažné infekce byly zaznamenány u méně než 3 % cyklů. Analýza doby do progrese onemocnění ukázala, že 69 % pacientů žije bez selhání léčby více jak 4 roky od zahájení terapie. Podobně optimistických výsledků dosáhli na menším souboru nemocných italští autoři, kteří podávali FLU i CFA v orální formě spolu s infuzí rituximabu. Počet léčebný odpovědí byl 100 %, 62 % nemocných dosáhlo molekulární CR choroby (34).

Ostatní purinová analoga a jejich kombinace v léčbě B-CLL

Robak s kolegy referovali o svých zkušenostech s podáváním cladribinu (2-CdA) u dosud neléčených nemocných s B-CLL (35). U 31 pacientů dosáhli 85 % léčebných odpovědí, počet CR byl 37 %, léčebná odpo-

proLékaře.cz | 14.2.2026

věď trvala v mediánu 16 měsíců. V randomizované studii pak autoři srovnali léčebný efekt 2-CdA (0,12 mg/kg denně po dobu 5 dnů) + prednisonu s účinky CLB + prednisonu (36). Na souboru 229 nemocných s neléčenou B-CLL prokázali, že kombinace 2-CdA + prednison dosahuje větší počet léčebných odpovědí (87 % vs 57 %, p = 0,001), CR (47 % vs 12 %, p = 0,001), významně delší byla doba do progrese onemocnění (p = 0,001), i když se délka přežití v obou skupinách nelišila (zřejmě také díky tomu, že nemocní nereagující na léčbu CLB byli dále léčeni 2-CdA).

Poté co byly předběžně referovány dobré preklinické i klinické výsledky podávání kombinace FLU + CFA, byla testována také účinnost a toxicita 2-CdA + CFA u neléčené B-CLL. Ve studii analyzující 82 pacientů byl podáván 2-CdA v dávce 0,12 mg/kg/den po dobu 3 dnů a CFA v dávce 650 mg/m^2 1. den. Bylo dosaženo celkem 88 % léčebných odpovědí, z toho 29 % CR (37). V další randomizované studii pak Robak a kol. srovnali účinnost režimů samotného 2-CdA, jeho kombinace s CFA (režim CC) nebo kombinace s CFA a mitoxantronem (režim CMC) (38). Režimy CC a CMC vykazovaly větší účinnost než samostatně podávaný 2-CdA, protokol CMC dosahoval větší počet CR, ale také indukoval větší myelotoxicitu. V poslední době uvedený tým zkouší kombinaci 2-CdA s rituximabem.

Léčba B-CLL pomocí pentostatinu byla zkoušena především ve Spojených státech amerických, a to s podobnými výsledky jaké byly dosaženy při podávání ostatních PNA. U nepředléčených nemocných byl pentostatin podáván v kombinaci s CFA a rituximabem (režim PCR) (39). Z 33 analyzovaných nemocných dosáhlo 16 (48 %) CR choroby, u zbylých nemocných, až na jednoho, byl léčebný efekt hodnocen jako PR. Těžká neutropenie se vyskytla u 55 % a trombocytopenie u 18 % léčených, žádný z nich však nevyžadoval hemosubstituční terapii. Medián sledování nemocných byl velmi krátký (2 roky), mediánu bez známek progrese onemocnění nebylo ve studii dosaženo.

Toxicita a nežádoucí účinky režimů obsahujících fludarabin a ostatní purinová analoga

Terapie B-CLL pomocí PNA a jejich kombinace s ostatními cytostatiky či monoklonálními protilátkami může vést k útlumu funkce kostní dřeně, která se relativně často manifestuje prolongovanou trombocytopenií, neutropenií a/nebo anémií. Navíc PNA vedou ke specifickému, výraznému a dlouhodobému snížení počtu CD4+ T-lymfocytů. Následkem kombinace přechodné granulocytopenie, prolongované T-lymfopenie a mnohdy též přítomné hypogamaglobulinemie je výskyt infekčních komplikací při této intenzivní léčbě poměrně častý. Rai s kolegy popsali vyšší výskyt infektů v rameni s FLU (16 %) než při léčbě CLB (9 %), rozdíl však nebyl statisticky významný (14). Robak popsal četnější výskyt infekcí a horeček neznámé etiologie po 2-CdA ve srovnání s CLB (56 % vs 40 %, p = 0,02). Přidání prednisonu k PNA vede k prohloubení imunodeficitu a frekvence, resp. tíže infektů se prohlubuje (18, 35).

Většinu infektů způsobují běžné bakteriální kmeny (nejčastěji jako infekce dýchacích cest), virové infekty jsou často způsobeny herpetickými viry (herpes simplex, herpes zoster, cytomegalovirus). V řadě studií však byly popsány i oportunní nákazy – slizniční i invazivní mykózy (Candida sp., Aspergillus sp.), pneumocystová pneumonie (Pneumocystis carinii), listeriové či mykobakteriové infekty. Řada autorů proto doporučuje profylaxi antibiotiky či antivirotiky. Nejčastěji je preventivně podáván cotrimoxazol (prevence pneumocystové pneumonie) a acyclovir (40). U nemocných s vyšším rizikem granulocytopenie a následné febrilní neutropenie se doporučuje podávat filgrastim nebo nověji pegfilgrastim (41). Tyto léky mohou snížit výskyt těžkých infektů, např. pneumonií a tím zlepšit léčebné výsledky režimů používajících PNA. Řada infekčních komplikací se vyskytuje především u starších nemocných (> 70 let), kde se doporučuje pečlivě zvážit indikace léčby PNA, resp. jejich kombinaci s CFA či redukovat jejich plánovanou dávku (42). Profylaktická opatření při léčbě PNA shrnuje tabulka 6.

Indukce autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) FLU či ostatními PNA bývá obecně přeceňována. Data klinických studií jednoznačně ukazují na stejnou, resp. nižší incidenci AIHA při srovnání léčby FLU s CLB nebo kombinovanou chemoterapií (11). Obecně se ale nedoporučuje podávat PNA při klinicky rozvinuté AIHA.

Důležitou otázku, na niž zatím nemáme jednoznačnou odpověď, představuje vliv moderních režimů s použitím PNA, CFA a monoklonálních protilátek na rozvoj sekundárních neoplázií, resp. vývoj Richterova syndromu. Data o jejich výskytu při léčbě samotnými PNA nebo v jejich kombinaci s CFA se prozatím neliší od dat, která byla publikována v ramenech léčby samotnými alkylačními látkami. Zajímavé bude sledování těchto jevů v éře kombinované léčby s monoklonálními protilátkami, jež mohou humorální (rituximab) a buněčný (alemtuzumab) deficit organismu dále prohlubovat.

Závěr

Indikace k zahájení léčby a výběr vhodného nepaliativního terapeutického postupu pro individuálního nemocného s B-CLL dnes vyžaduje podrobné vyšetření a kvalifikované zhodnocení celé řady prognostických faktorů erudovaným a zkušeným hematologem. Moderní kombinovaná léčba 1. linie u nemocných s B-CLL za použitím purinových analog, resp. monoklonálních protilátek sice vede k dramatickému zvýšení počtu kompletních odpovědí a prodloužení intervalu bez návratu, resp. opětovné progrese onemocnění, zatím však nebyl prokázán rozhodující vliv této iniciální terapie na celkové přežití pacientů. Řada starších nemocných proto i dnes může profitovat z léčby alkylačními látkami, nemocným v dobré biologické kondici s kumulací nepříznivých prognostických faktorů by však měla být rozhodně nabídnuta zmíněná kombinovaná léčba obsahující PNA s cílem dosáhnout maximální redukce nádorové populace. Použití monoklonálních pro-

pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 255
proLékaře.cz | 14.2.2026

tilátek, konsolidační či udržovací imunoterapie a testování nových účinných molekul jsou příslibem, který by mohl vést k dalšímu zlepšení prognózy nemocných.

Literatura

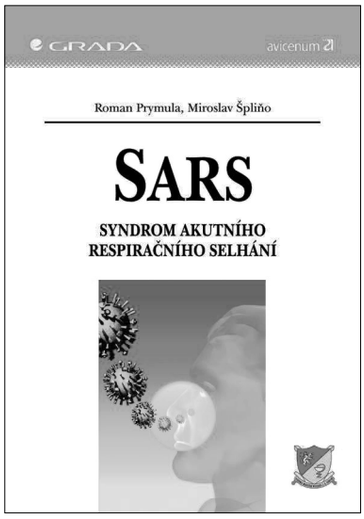
1. French Cooperative Group On Chronic Lymphocytic Leukemia: Effects of chlorambucil and therapeutic decision in initials forms of chronic lymphocytic leukemia (stage A): Results of a randomized clinical trial on 612 patients. Blood 1990; 75: 1414-1421.
2. **Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al.** Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group On Chronic Lymphocytic Leukemia. N Eng J Med 1998; 338: 1506-1514.
3. CLL Trialists' Collaborative Group: Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 861-868.
4. **Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al.** National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996; 87: 4990-4997.
5. **Krober A, Seller T, Benner A, et al.** VH mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002; 100: 1410-1416.
6. **Rozman C, Bosch F, Montserrat E.** Chronic lymphocytic leukemia: a changing natural history? Leukemia 1997; 11 (6): 775-778.
7. **Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, et al.** Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: A single institution study of 204 cases. Blood 1999; 94: 448-454.
8. **Galton DAG, Israels LG, Nabarro JDN, Till M.** Clinical trials of p-(DI-2-chloroethylamino)-phenylbutyric acid (CB 1348) in malignant lymphoma. BMJ 1955; 12: 1172-1176.
9. **Jaksic B, Brugiatelli M.** High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL—IGCI CLL-01 trial Nouv Rev Fr Hematol 1988; 30: 437–442.
10. **Jaksic B, Brugiatelli M, Suciu S, et al.** Fludarabine vs. high dose chlorambucil in advanced B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL): results of EORTC phase-II randomised trial after 4 years of median follow-up. Blood 2000; 96: 758a.
11. **Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al.** Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 2001; 98: 2319-2325.
12. **Robak T.** Therapy of chronic lymphocytic leukemia with purine nucleoside analogues. Drugs Aging 2005; 22: 983-1012.
13. **Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al.** Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood 1998; 92: 1165-1171.
14. **Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al.** Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1750–1757.
15. **Boogaerts M, Van Hoof A, Catovsky D, et al.** Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001; 19: 4252-4258.
16. **Rossi JF, Van Hoof A, De Boeck K, et al.** Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2004; 22: 1260-1267.
17. **Shustik C, Turner R, Desjardins P, et al.** A National Cancer Institute of Canada clinical trials group (NCIC CTG) phase II study of oral fludarabine in untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005; 106: 2977a.
18. **O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al.** Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. Blood 1993; 82: 1695-1700.
19. **Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, et al.** Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. Blood 2000; 96: 71-75.
20. **Flinn IW, Jemiai Y, Bennett JM, et al.** Fludarabine and cyclophosphamide achieves high complete response rate in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001; 98: 633a.
21. **Eichhorst B, Busch R, Hopfinger G, et al.** Fludarabine plus cyclophosphamide induces higher remission rates and longer progression free survival than fludarabine alone in first line therapy of advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a Phase III study (CLL4 Protocol). Blood 2003; 102: 72a.
22. **Eichhorst B, Busch R, Hopfinger G, et al.** Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; 107: 885-891.
23. **Chana-Khan A, Miller KC, Takeshita K, et al.** Result of a phase 1 clinical trial of thalidomide in combination with fludarabine as initial therapy for patients with treatment-requiring chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood 2005; 106: 3348-3352.
24. **Rai KR, Byrd JC, Peterson BL, Larson LA.** A phase II trial of fludarabine followed by alemtuzumab (Campath-1H) in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with active disease: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study 19901. Blood 2002; 100: 205a.
25. **Montillo M, Tedeschi A, Rossi V, et al.** Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective to purge residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2004; 104: 479a.
26. **Montillo M, Tedeschi A, Cairoli R, et al.** Purging „in vivo" with alemtuzumab (Campath-1H) before autologous stem cell transplantation (ASCT) in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood 2005; 106: 2927a.
27. **McLaughlin P, AJ Grillo-Lopez AJ, BK Link BK, et al.** Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998; 2825- 833.
28. **Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al.** Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol; 2003: 1746-1751.
29. **Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al.** Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003; 101: 6-14.
30. **Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al.** Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood 2005; 105: 49-53.
31. **Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, et al.** Select high risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Preliminary justification for risk-adapted therapy. Blood 2004; 104: 476a.
32. **Del Principe MI, Del Poeta G, Maurillo L, et al.** Addition of rituximab to fludarabine improves progression free survival in untreated ZAP-70 negative chronic lymphocytic leukemia. Blood 2004; 104: 477a.
33. **Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al.** Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol; 2005: 4079-4088.
34. **Casula P, Sorano G, Pulixi D, et al.** Oral fludarabine and cyclophosphamide plus rituximab in the treatment of the chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005; 106: 5039a.
35. **Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al.** Cladribine with or without prednisone in the treatment of previously treated and unt-

pfiedloha 1/11/07 3:06 PM Str. 256
proLékaře.cz | 14.2.2026

reated B-cell chronic lymphocytic leukemia – update results of the multicenter study of 378 patients. Br J Haematol 2000; 108: 357-368.
36. **Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al.** Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective randomized, multicenter trial. Blood 2000; 96: 2723-2729.
37. **Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al.** Cladribine combined with cyclophosphamide is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Hematol J 2002; 3: 244-250.
38. **Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al.** Cladribine combined with mitoxantrone and cyclophosphamide as front-line therapy in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2001; 15: 1510-1516.
39. **Kay N, Geyer SM, Lin T, et al.** Combination chemotherapy with pentostatin, cyclophosphamide and rituximab induces high rate of remission including complete responses and achievement of minimal residual disease in previously untreated B-chronic lymphocytic leukemia. Blood 2004; 104: 100a.
40. **Südhof T, Arning M, Schneider W.** Prophylactic strategies to meet infectious complications in fludarabine-treated CLL. Leukemia 1997; 11: S38-S 41.
41. **O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al.** Fludarabine and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 1997; 11: 1631-1635.
42. **Spiers AS.** Management of the chronic leukemias: Special considerations in the elderly patient. Part I. Chronic lymphocytic leukemias. Hematology 2001; 6: 291-314.

Podpořeno VZ MŠM 619 895 9205

MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: tomas.papajik@fnol.cz



SARS - Syndrom akutního respiračního selhání

Roman Prymula, Miroslav Špliňo

Publikace přináší ucelené a kvalitní zpracování mimořádně aktuálního tématu - průběhu pandemie 21. století. Zároveň dává důležité informace o hrozbě SARS v kombinaci s rizikem bioterorizmu, hrozící pandemií chřipky či ptačí chřipky… Určeno nejen epidemiologům, mikrobiologům a infekcionistům – ale i široké zdravotnické veřejnosti, která v ní najde poučení i informace, jak postupovat a jak se chránit při pandémii nejen SARS.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-1550-3, kat. číslo 1062, formát 15x21, brožovaná vazba , 144 stran, cena 195 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu:
Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz