prolékaře.cz | 20.10.2026

11. CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIE

INICIÁLNÍ LÉČBA PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIÍ (CLL)

Šimkovič M.

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

Iniciální léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) prošla během posledního desetiletí dramatickými změnami, které vyústily k zavedení několika nových terapií a léčebných kombinací. Nemenší pokrok byl zaznamenán také na poli výzkumu molekulárně prognostických/prediktivních markerů. Vyšetření mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV) a mutací genu *TP53* mají klíčový význam pro individualizovaný léčebný přístup. Dříve standardní chemoimunoterapie (FCR, BR, G-Clb či R-Clb) zůstává platnou alternativou zvláště pro nemocné s příznivým profilem prognostických ukazatelů. U podskupiny „fit" pacientů bez patogenní mutace TP53 a mutovaným IGHV může vést režim fludarabin + cyklofosfamid rituximab (FCR) k velmi dlouhému trvání remise.

Nástup inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) přinesl nový koncept léčby až do progrese či nepřijatelné toxicity. Dlouhodobá data o účinnosti a bezpečnosti máme o ibrutinibu. Zástupcem 2. generace BTKi je akalabrutinib, který je spojen s redukcí rizika kardiovaskulárních komplikací. Dle aktuálně platných úhradových podmínek lze využít oba přípravky v 1. linii pouze u nemocných, u kterých je prokázána mutace *TP53* nebo del(17p).

Další zásadní změnu v přístupu k léčbě nemocných s CLL v 1. linii přinesly výsledky studie CLL14. V této studii byla kombinace venetoklaxu s obinutuzumabem spojena s vysokou pravděpodobností eradikace minimální reziduální nemoci. Na rozdíl od terapie BTKi se jedná o časově omezenou léčbu na 12 měsíců. V českých podmínkách lze v 1. linii využít režim venetoklax + obinutuzumab k léčbě pacientů s komorbiditami (pouze PS ECOG 0-1), v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Dále lze využít tento režim u nemocných s dysfunkcí proteinu p53, ale nevýhodou může být kratší období do progrese.

Lze shrnout, že při rozhodování o výběru mezi chemoimunoterapií, kontinuální léčbou BTKi a kombinací venetoklax + obinutuzumab pro iniciální léčbu CLL je nutné pečlivě posoudit prognostické ukazatele, preference pacienta, možné lékové interakce a přidružené choroby. Zejména u BTKi by měly být pečlivě vyhodnoceny kardiovaskulární komorbidity, arteriální hypertenze. Na druhé straně je potřeba brát v potaz riziko syndromu nádorového rozpadu v úvodu terapie venetoklaxen či infuzní reakci při aplikaci obinutuzumabu. Pro úplnost je nutné připomenout, že se i přes veškerý vývoj na poli cílené terapie CLL nemění kritéria k zahájení léčby. Ta je nadále indikována pouze při klinické aktivitě CLL dle platných mezinárodních doporučení IWCLL. Věříme, že další zlepšení prognózy nemocných, byl mohly přinést současné studie, kterou jsou zaměřeny na optimální sekvenování nebo kombinaci cílených terapií.

Podpořeno programem Cooperatio, vědní oblasti INDI a projektem RVO MZ ČR (FNHK 00179906).

LÉČBA PACIENTŮ S RELAPSEM CLL

Špaček M.

I. interní klinika – hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

Léčba chronické lymfocytární leukémie (CLL) v uplynulých letech doznala revolučních změn s příchodem nové cílené terapie malými molekulami. V 1. linii léčby je nadále v ČR zejména z důvodu úhradových mechanizmů z velké části indikována chemoterapie s anti-CD20 protilátkou. Nicméně v relapsech se až na výjimky používá již jen cílená léčba. V současné době jsou v běžné praxi dostupné již čtyři perorální inhibitory specifických buněčných signálních drah, které už i v ČR mají úhradu ze zdravotního pojištění: akalabrutinib, ibrutinib, idelalisib a venetoklax. Nejvíce z těchto léků profitují pacienti s prognosticky nepříznivou CLL, tj. pacienti s nálezem aberace genu *TP53* (delece nebo mutace), nemocní s časným relapsem po imunochemoterapii, resp. s chemorefrakterním onemocněním. Velkou výhodou všech zmíněných preparátů je perorální užívání a možnost použití i u starších a komorbidních pacientů. Nevýhodou jsou některé specifické nežádoucí účinky, lékové interakce (zejména s inhibitory cytochromu CYP3A4) či nutnost kontinuálního podávání (v případě BCR inhibitorů). Otázkou zůstává optimální sekvence cílené terapie, vhodné kombinace jednotlivých preparátů i délka podávání. Nutno uvést, že u vybraných mladších nemocných v dobrém stavu s velmi nepříznivou chorobou nadále zůstává alternativou alogenní transplantace krvetvorných buněk. Oproti tomu jiné léčebné modality – jako CAR-T buněčná terapie – zatím u CLL nepřinesly kýžené výsledky. Poslední konference ASH v roce 2021 ukázala pravděpodobné směřování v příštích letech k léčbě pomocí vzájemných kombinací cílených léků, jako jsou inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK), Bcl-2 inhibitory či anti-CD20 monoklonální protilátky. Trendem zřejmě bude také časově limitovaná terapie nejspíše s využitím monitorování minimální reziduální nemoci, které umožní léčbu více individualizovat.

MANAGEMENT KOMPLIKACÍ CÍLENÉ TERAPIE U NEMOCNÝCH S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIÍ

Panovská A.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) prochází v posledních letech zásadním vývojem. S příchodem nových cílených léků se postupně mění zažité léčebné postupy. Stále širší spektrum pacientů je léčeno inhibitory signalizace přes B-buněčný receptor a inhibitory bcl-2 proteinu a to buď v monoterapii, vzájemné kombinaci nebo doplněných o anti CD20 monoklonální protilátku. Dřívější standard léčby CLL – imunochemoterapie, zůstává indikována

u jasně definovaných skupin pacientů – v léčbě 1. linie u mladších nemocných s mutovaným IGHV nebo u pacientů s imunitními cytopeniemi. Široké používání nových molekul s sebou však přináší nejen zlepšení léčebných výsledků, ale i specifické nežádoucí účinky (NÚ), které je třeba správně diagnostikovat a léčit. Nejčastější komplikací a příčinou úmrtí pacientů s CLL zůstávají infekce, mezi nimiž v posledních 2 letech dominovalo onemocnění COVID-19. Retrospektivní data z České republiky (ČR) i data světová potvrdila, že nemocní s CLL jsou ohrožení závažným průběhem COVID-19 a správný management v úvodu diagnózy výrazně zlepšuje jejich osud.

Léčba inhibitory Brutonovy Kinázy (BTKi) a její komplikace – V ČR jsou pro léčbu CLL schváleny dva preparáty z této skupiny. Prvním a nejdéle používaným lékem je ibrutinib, který irreverzibilně a neselektivně inhibuje BTK. S různou afinitou se však váže i na jiné kinázy, což přímo souvisí s jeho specifickými NÚ. Inhibice kináz z rodiny ITK a TEC je asociována s trombocytopatií a krvácením, inhibice EGFR s průjmy a exantémem a inhibice kináz z rodiny c-Src pak s rozvojem fibrilací síní. Tyto specifické a potenciálně závažné NÚ vedou dle dostupných dat k trvalému přerušení terapie až u 26 % pacientů [1]. Pokračují tedy snahy o vývoj BTKi nových generací, které budou mít bezpečnější profil při zachovalém protinádorovém účinku. Jedním z nich je selektivní inhibitor druhé generace acalabrutinib, který je v ČR dostupný od konce roku 2021. Acalabrutinib neinhibuje Src-kinázy, méně ovlivňuje kinázy z rodiny TEC a *in vitro* nevykazoval aktivitu proti EGFR, což odpovídá nižší frekvenci exantému, průjmu a zejména kardiálních komplikací. Ve studii ELEVATE-RR srovnávající ibrutinib a acalabrutinib v léčbě relabované CLL byla incidence fibrilace síní vyšší v ibrutinibovém rameni (16,0 vs. 9,4 %; p = 0,02). U pacientů léčených acalabrutinibem byl nižší výskyt arteriální hypertenze (8,6 vs. 22,8 %), artralgií (15,8 vs. 22,8 %) a průjmu (34,6 vs. 46,0 %). Pacienti v rameni s acalabrutinibem nejčastěji uváděli bolest hlavy (34,6 vs 20,2 %), která byla většinou lehká a měla krátkého trvání. Z důvodu NÚ častěji ukončili terapii pacienti užívající ibrutinib (21,3 vs. 14,7 %) [1,2].

Fibrilace síní je typickým nežádoucím účinkem BTKi. Vyšší incidence je popisována u předléčených pacientů užívajících ibrutinib. Mezi další rizikové faktory patří vyšší věk a interní komorbidity. Prevencí této komplikace je zejména správná volba cílené terapie u konkrétního pacienta. Pokud i přes to dojde k rozvoji fibrilace síní, další postup je přísně individuální. Závisí na možnostech ovlivnění arytmie samotné (elektrická/farmakologická verze), na riziku krvácení na straně jedné a riziku kardioembolizační příhody na straně druhé. Obecně platí, že u pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo obtížně řešitelnou arytmií je vhodné přistoupit ke změně inhibitoru. Naopak u pacienta s asymptomatickou fibrilací síní a nízkým rizikem dle CHA2DS2-VASc (0–1 bodů) lze v léčbě BTKi pokračovat. Z antikoagulancií je preferována redukovaná dávka apixabanu nebo enoxaparinu [1].

Dalším kardiovaskulárním NÚ ibrutinibu je **arteriální hypertenze**, jejíž incidence s délkou užívání BTKi mírně narůstá. U pacientů léčených BTKi je nutné pravidelně monitorovat krevní tlak a adekvátně korigovat antihypertenzní terapii. Nutné je myslet na úpravu antihypertenziv i v případě, že dojde k vysazení BTKi [1].

Klinicky patrné **krvácení** se v průběhu terapie ibrutinibem objevuje až u poloviny pacientů, většinou se však jedná o drobné kožní krvácení, které nevyžaduje léčbu ani přerušení terapie BTKi. Riziko závažného krvácení (grade ≥ 3 dle CTCAE – common terminology criteria for adverse events) je obdobné u obou preparátů. U ibrutinibu se pohybuje mezi 3–9 % napříč studiemi, u acalabrutinibu mezi 2–5 % [1,2]. Klinicky závažné krvácení je častější u starších pacientů a pacientů užívajících vyšší dávku ibrutinibu (560 mg denně). Trombocytopenie asociovaná s aktivitou nemoci, současná antikoagulační či antiagregační terapie byly definovány jako další rizikové faktory pro vznik klinicky manifestního krvácení [1,2]. Primární prevencí krvácení je nejen správná indikace BTKi, ale i pravidelné sledování pacienta v průběhu léčby. Léčbu BTKi přerušujeme s dostatečným předstihem před každým invazivním výkonem a restart terapie je možný až ve chvíli, kdy je riziko krvácení z rány minimální. Nevhodné je současné užívání doplňků stravy obsahujících vitamín E a rybí olej, které mohou dále ovlivnit srážlivost krve. Pokud je během léčby BTKi pacient indikován k zahájení duální antiagregace, je ke zvážení přerušení léčby BTKi pro riziko závažného krvácení [1,2].

Léčba inhibiotry bcl-2 proteinu a její komplikace – Inhibitor bcl-2 proteinu venetoklax je v ČR indikován jak v 1. linii léčby u pacientů nevhodných k léčbě fludarabinovým režimem (v kombinaci s obinutuzumabem), tak u pacientů s relapsem CLL (v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem). U nemocných léčených venetoklaxem se nejčastěji setkáváme s hematologickou toxicitou a infekcemi. Roeker et al publikovali retrospektivní data 297 pacientů z reálné praxe, u nichž byla neutropenie grade ≥ 3 popsána v 39,6 % případech, trombocytopenie grade ≥ 3 u 29,2 % a infekce grade ≥ 3 u 25 % pacientů [3,4]. Specifickým NÚ pro tento lék je **syndromu z nádorového rozpadu** v úvodu terapie. Na základě dat z klinických studií bylo vytvořeno eskalační schéma (tzv. rump-up fáze) s postupným navyšováním dávky léku v prvních 5 týdnech. Před zahájením léčby vždy zhodnotíme riziko rozvoje tumorlýzy (TLS) u konkrétního pacienta. Na základě lymfocytózy, velikosti lymfadenopatie dle CT a aktuální clearance kreatininu stratifikujeme pacienta do tří rizikových skupin – na nízké, střední a vysoké riziko. U pacientů s vysokým rizikem TLS je nezbytné zahájit eskalaci venetoklaxu za hospitalizace. Klinicky manifestní TLS je diagnostikován u cca 3 % nemocných, laboratorní abnormality odpovídající TLS můžeme zachytit až u 5,7 % léčených [3,4]. Díky jasně stanoveným doporučením pro prevenci a léčbu tumor lysis syndromu je tato komplikace v běžné praxi zvládána velmi dobře a nevede k trvalému ukončení léčby.

Léčba inhibitory fosfatidyinositol 3-kinázy (PI3K) – Idelalisib byl prvním PI3K inhibitorem, který v kombinaci s rituximabem prokázal účinnost v léčbě relabované CLL. V současné době je také jediným preparátem z této skupiny, který je v ČR k dispozici pro léčbu nemocných s CLL. Širokému užívání idelalisibu brání zejména jeho bezpečnostní profil. V roce 2021 byla publikována data o léčbě

prolékaře.cz | 20.10.2026

idelalisibem v běžné praxi ve Velké Británii a Irsku (RETRO-Idel). Z důvodů NÚ trvale přerušilo terapii 63 % nemocných v 1. linii a 45 % léčených pro relaps CLL. Nejčastějším důvodem ukončení terapie byl **průjem** (30,9 %, grade ≥ 3 u 6,4 %) a **kolitida** (9,1 %, grade ≥ 3 u 5,5 %), nejčastěji reportovaným závažným nežádoucím účinkem pak pneumonie (15 %) [5,6]. Pokud se objeví průjem u pacienta léčeného idelalisibem, je zásadní nejprve vyloučit jinou, zejména infekční etiologii průjmu. Ve většině případů současně přerušujeme terapii PI3Ki a zahajujeme symptomatickou terapii vč. dietních opatření a rehydratace. Pokud do 48 hod nedojde ke stabilizaci stavu pacienta, je indikována léčba kortikoidy. Závažnost potíží a rychlost restituce stavu pak definitivně rozhodne o pokračování léčby idelalisibem.

Infekční komplikace a COVID-19 – Zvýšená náchylnost k infekcím je u nemocných s CLL způsobena jak imunitním deficitem při samotné leukémii, tak podáním protinádorové terapie. Je přítomna B buněčná dysfunkce často doprovázená sníženou hladinou imunoglobulinů a polékovou neutropenií. Kombinace nových molekul s anti CD20 monoklonální protilátkou imunitní deficit dále prohlubuje. Pro terapii PI3Ki je typický pokles počtu CD4+ regulatorních T lymfocytů, což vede k dalšímu zvýšení rizika oportunních infekcí vč. virových reaktivací [7]. Před zahájením cílené terapie vyšetřujeme pacienta stran virových hepatitid, při léčbě idelalisibem monitorujeme nálož cytomegaloviru v krvi a podáváme profylaxi pneumocystové pneumonie. V rámci prevence infekční komplikací je doporučována i vakcinace nemocných s CLL, ideálně před zahájením cílené terapie. Pacienti očkovaní během protinádorové terapie mají často sníženou imunitní odpovědi na vakcínu, což bohužel platí i pro vakcinaci proti onemocnění **COVID-19** [8]. CLL pacient má obecně vyšší riziko závažného průběhu COVID-19 ve srovnání s běžnou populací. Retrospektivní analýza Evropské výzkumné iniciativy pro CLL, která hodnotila data pacientů s CLL a prodělaným COVID-19, potvrdila, že většina pacientů s CLL má symptomatický průběh nemoci (95 %). Hospitalizace byla indikována u 75 % pacientů (63 % z nich vyžadovalo kyslíkovou podporu na intenzivním lůžku). Téměř třetina pacientů (27,3 %) na COVID-19 zemřela [9]. V případě potvrzení infekce SARS-CoV-2 je indikována komplexní terapie vč. podání dostupných antivirotik, případně monoklonálních protilátek. U těžších a recidivujících infekcí dolních cest dýchacích je doporučována substituce imunoglobulinů typu IgG.

Přednáška bude doplněna kazuistikou, prostřednictvím které budou shrnuta praktická doporučení pro management jednotlivých komplikací.

Literatura

1. O'Brien SM, Brown JR, Byrd JC, et al. Monitoring and Managing BTK Inhibitor Treatment-Related Adverse Events in Clinical Practice. Moni Front. Oncol. 2021;11:720704.
2. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin. Oncol. 2021;39(31):3441–3452.
3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378:1107–1120.
4. Roeker LE, FOX CP, Eyer TA et al. Tumor Lysis, Adverse Events, and Dose Adjustments in 297 Venetoclax-Treated CLL Patients in Routine Clinical Practice. Clin Cancer Res. 2019;25(14):4264–4270.
5. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2019;37(16):1391–1402.
6. Eyre TA, Preston G, KAgdi H et al. A retrospective observational study to evaluate the clinical outcomes and routine management of patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with idelalisib and rituximab in the UK and Ireland (RETRO-idel). Br J Haematol. 2021;194:69–77.
7. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leisa F. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. Blood Reviews. 2018; 32 (5), 387–399.
8. Morawska M. Reasons and consequences of COVID-19 vaccine failure in patients with chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol. 2022;108:91–98.
9. Chatzikonstantinou T, Kapetanakis A, Scarfò L et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. Leukemia (2021) 35:3444–3454.