

zaznamenány nežádoucí účinky idelalisibu dané převážně autoimunitními mechanismy, jako hepatotoxicita, plicní toxicita (pneumoni-tida) a zejména průjmy až kolitida. Osud idela-lisibu zásadně ovlivnily další probíhající studie zejména v 1. linii, které musely být předčasně ukončeny pro trend k vyšší mortalitě v idelali-sibových ramenech. Tyto studie nebyly dosud publikovány. Duvelisib jakožto PI3K inhibitor 2. generace byl původně registrován v USA na základě prodloužení PFS vůči monoterapii ofatumumabem v randomizované studii DUO (50), avšak dlouhodobější sledování odhalilo opět trend ke kratšímu OS v rameni s duve-lisibem, proto byl deregistrován. Obdobná situace postihla další PI3K inhibitor umbralisib, který v kombinaci s geneticky modifikova-nou anti-CD20 protilátkou ublituximabem prokázal delší PFS v randomizované studii f. III UNITY vůči režimu G-CLB (výsledky této studie nebyly dosud publikovány *in extenso*), ale při aktualizaci sledování se opět projevil trend ke kratšímu OS v rameni s umbralisibem, což vedlo ke stažení žádosti o jeho registraci. Z PI3K inhibitorů tedy zůstává jediná možnost léčby v rámci běžné péče režim idelalisib + rituximab, která je však nyní využívána zcela výjimečně, zejména pro nižší účinnost a vyšší toxicitu v porovnání s venetoklaxovými režimy či BTK inhibitory (51, 52).

Inhibitory BCL-2: venetoklax

Venetoklax je dosud jediným registrova-ným zástupcem skupiny perorálně dostupných selektivních inhibitorů antiapoptotického pro-teinu BCL-2. Jedná se konkrétně o tzv. BH3 mi-metikum, které působí proti nadměrné expresi BCL-2 a dalších antiapoptotických proteinů, kte-rý je typická pro CLL, a tím posouvá nitrobuňč-nou rovnováhu aktivátorů a inhibitorů BCL-2 směrem k aktivaci kaspáz a nastartování pro-cesu programované buněčné smrti (apoptózy) mitochondriální cestou (53). Venetoklax získal registraci pro léčbu relabované/refrakterní CLL díky výsledkům studie fáze II u nemocných s delecí 17p (54). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem v časných fázích vývoje (55) se ukázal být syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS), který se laboratorně typicky projevuje elektrolytovými abnormalitami (hy-perfosfatemii, hypokalcemií, hyperaklemií) či hyperurikemií. Klinický TLS může již být život

ohrožující komplikace v důsledku akutního renálního selhání a arytmií; typicky bývají též křeče (56, 57). Proto bylo vyvinuto upravené schéma zahájení léčby s postupným navyšováním dávky venetoklaxu během 5 týdnů v týdenních intervalech od 20 mg přes 50, 100 a 200 mg až po cílovou dávku 400 mg denně za pečlivých profylaktických opatření (masivní hydratace, allopurinol, detailní klinické a labo-ratorní monitorování), které vedlo k významné-mu snížení rizika této komplikace (58). Také byla vytvořena klasifikace rizika rozvoje TLS, která se povinně provádí před léčbou u každého nemocného. Nízké riziko je definováno veli-kostí mízních uzlin < 5 cm a zároveň absolutním počtem lymfocytů (ALC) < 25 × 10⁹/l; vysoké riziko je přítomno při velikosti mízních uzlin ≥ 10 cm nebo velikostí uzlin ≥ 5 cm a zároveň (ALC) ≥ 25 × 10⁹/l. K riziku TLS může přispívat i snížená funkce ledvin (vypočtená clearance kreatininu < 80 ml/min) a masivní splenome-galie. Zatímco nemocní s nízkým rizikem TLS mohou navyšování venetoklaxu zpravidla ab-solvovat ambulantně, u těch s vysokým rizikem je povinná hospitalizace s masivní i. v. hydratací a častými biochemickými kontrolami před po-dáním 1. dávky a před 1. navýšením na 50 mg. Výše uvedená opatření výrazně výskyt TLS sni-žila. Ve velkých randomizovaných studiích byl výskyt laboratorního TLS do 3 %, bez rozvoje klinického TLS (59, 60). Venetoklax lze označit za nejúčinnější preparát pro léčbu CLL, neboť i v monoterapii na rozdíl od BTK inhibitorů do-sahuje u významné části nemocných negati-vity minimální reziduální nemoci (MRN) v krvi či kostní dřeni (54). MRN je u CLL hodnocena nejčastěji metodou vícebarevné průtokové cytometrie a běžně dosahuje citlivosti 0,01 % (1 × 10⁻⁴) (61). Dosažení negativy MRN je u CLL obecně již od dob chemoimunoterapie mi-mořádně důležitým prediktivním faktorem, který byl v řadě studií spojen s prodloužením PFS, případně též OS. První randomizovanou studií fáze III využívající venetoklax byla studie MURANO, která srovnávala kombinaci vene-toklax + rituximab (VR, venetoklax 400 mg po dobu 2 let, 6 infuzí rituximabu) s 6 cykly BR u re-labující/refrakterní CLL. Důležitým aspektem je, že venetoklax byl podáván v časově omeze-ném schématu po dobu maximálně 24 měsíců. Režim VR dosáhl oproti chemoimunoterapii významně častější negativitu MRN a zejména

zřetelné prodloužení PFS i OS (59, 62). Režim VR se tedy jeví jako vynikající léčebná možnost pro léčbu 2. linie. Problematiku léčby 1. linie řešila studie fáze III CLL14, která randomizovala starší komorbidní nemocné mezi kombinaci venetoklax + obinutuzumab (VG, venetoklax 400 mg po dobu 12 měsíců) vs. chemoimuno-terapii G-CLB. Lze ocenit stejnou dobu trvání léčby, na rozdíl od randomizovaných studií s BTK inhibitory, které v monoterapii využívají dlouhodobou léčbu do progresu či nepříjemné toxicity: zde trvala léčba venetoklaxem i chlo-rambucilem stejnou dobu (12 měsíců). Režim VG se ukázal být významně účinnější z hlediska dosažení kompletních remisí, negativity MRN i prodloužení PFS (60, 63). Ve skupině mlad-ších fit nemocných byla provedena 4ramenná randomizovaná studie fáze III organizovaná DCLLSG s názvem CLL13 (GAIA), ve které byla porovnávána chemoimunoterapie FCR (či BR při věku > 65 let) s venetoklaxovými kombi-nacemi (přidání rituximabu [režim VR], obinu-tuzumabu [VG] či obinutuzumabu a ibrutinibu [GIV]). Studie prokázala prodloužení PFS a čas-tější negativitu MRN u režimů VG a GIV. Daní za přidání ibrutinibu do režimu GIV bylo zvýšení typických nehematologických nežádoucích účinků spojených s tímto preparátem. Vyšší výskyt syndromu nádorového rozpadu vůči studii CLL14 je vysvětlován použitím starších, přísnějších kritérií pro TLS (Cairo-Bishop) (56) v porovnání s méně přísnými Howardovými kritérii ve studii CLL14 (57). Je otázkou do budoucna, zda přes zřetelné zlepšení osudu nemocných s nemutovaným IGHV či aberací TP53 v porovnání s chemoimunoterapií si tyto ukazatele zachovávají v případě použití vene-toklaxových režimů svůj negativní prediktivní význam ve smyslu kratšího období do pro-grese, pokud je venetoklax kombinován s BTK inhibitorem. Výsledky experimentálních ramen stěžejních randomizovaných studií v léčbě 1. li-nie shrnuje tabulka 1, zásadní studie v léčbě relapsu/refrakterní CLL pak tabulka 2.

Další možnosti léčby CLL – buněčná terapie

Použití alogenní transplantace kmeno-vých buněk (aloTKB), jediné léčebné možnosti s kurativním potenciálem díky imunologic-kému efektu štěpu proti leukemii (graft vs. leukemia effect, zřetelně ustupuje od zave-