

časově omezená léčba, která snižuje výskyt nežádoucích účinků, umožňuje nemocným „lékové prázdniny“ bez antileukemické léčby a také skýtá možnost opakované léčby venetoklaxem v případě pozdního relapsu (67). Riziko rozvoje závažné neutropenie při léčbě venetoklaxem lze obvykle významně snížit použitím granulocytárního kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF), a to jak v primární prevenci febrilní neutropenie zejména v úvodu léčby, tak v udržovací variantě (např. 1–2 aplikace G-CSF týdně); v případě, že tato opatření nedostačují, je též možno dávku venetoklaxu snížit. Průjem je při léčbě venetoklaxem poměrně častý, ale zpravidla mírného stupně a v případě potřeby kontrolovaný antidiaroiiky. Inhibitory BTK nabízejí snadné ambulantní zahájení léčby s méně častými kontrolami, mají však častější nehematologickou toxicitu včetně rizika krvácení, kardiální toxicity (což je zřejmě společný typický rys BTK inhibitorů) nebo artralgií, které mohou vést k nutnosti dávku snížit či léčbu ukončit. Dlouhodobá léčba BTK inhibitory může vést ke kumulaci nežádoucích účinků, problémům s lékovou compliance nemocného a selekci rezistentního nádorového klonu v podobě mutací BTK či fosfolipázy C gama 2 (68); selekce rezistentního klonu se však nevyhýbá ani venetoklaxu v podobě mutací BCL-2 (69). Pro venetoklax i BTK inhibitory je společným rysem jaterní metabolizace přes systém cytochromu P450. Je tedy nutno pamatovat na rizika lékových interakcí s induktory či inhibitory tohoto systému (např. makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, grapefruity, třezalka tečkovaná atd.).

V neposlední řadě je třeba zmínit finanční náročnost cílené léčby CLL. Perorální cílené inhibitory jsou z hlediska dopadu na rozpočet zdravotní péče výrazně dražší než chemoimunoterapie (70). Mezi hlavní důvody této skutečnosti patří náklady na vývoj léků či chybějící konkurence na volném trhu (71). Hlavní nevýhodou inhibitorů BTK, jsou-li podávány v monoterapii, je v tomto ohledu nutnost dlouhodobého podávání do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Oproti tomu kombinované venetoklaxové režimy využívají časově omezenou léčbu (12 měsíců v 1. linii, 24 měsíců u relapsu/refrakterní choroby), což významným způsobem nákladnost léčby snižuje. Farmakoekonomická analýza dospěla k závěru,

že režim VG je v první linii nákladově efektivnější než ibrutinib nebo kombinace bendamustin + rituximab (72). Analýza léčby ibrutinibem ukázala, že jeho cena v 1. linii u nemocných bez aberace *TP53* by musela být nižší o 72 %, aby bylo dosaženo nákladové efektivity (73). Tab. 3 shrnuje porovnání mezi typickými vlastnostmi venetoklaxu a BTK inhibitorů.

Algoritmus léčby CLL v podmínkách České republiky

Při terapii dosud neléčených nemocných je zásadním prediktivním faktorem aberace *TP53* (vyskytuje se u cca 10 % neléčených nemocných indikovaných k léčbě) – v tom případě je indikována cílená léčba BTK inhibitorem či režimem venetoklax + obinutuzumab (VG) vzhledem k tristním výsledkům chemoimunoterapie. Ta je v současnosti v podmínkách

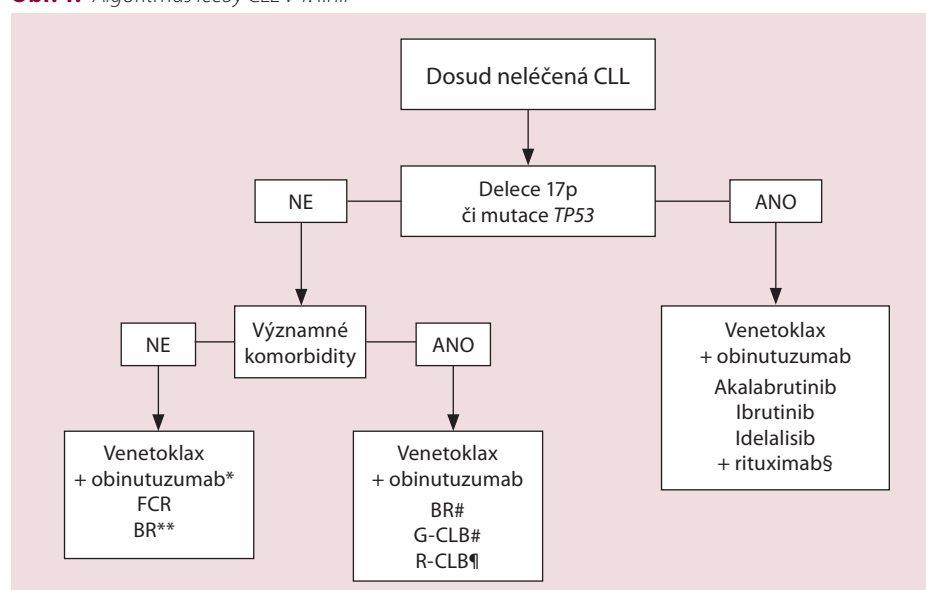
České republiky dosud využívána pouze v těchto situacích: a) v případě nesplnění úhradových podmínek (zejména výkonnostní stav > 1) u starších komorbidních nemocných, kde je jinak léčbou volby režim VG; b) u mladších nemocných bez závažných komorbidit (režim FCR), kde dosud cílené preparáty nemají stanovenou úhradu, avšak v blízké budoucnosti lze očekávat schválení úhrady pro režim VG i u této skupiny nemocných; c) jako léčebnou alternativu v případě vysoce příznivé biologické prognózy (mutovaný IGHV a příznivá cytogenetika, zejména delece 13q). V případě nutnosti léčby CLL a zároveň přítomnosti autoimunitní cytopenie (zejména autoimunitní hemolytické anémie) lze s výhodou použít režim RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) (74, 75). Algoritmus léčby 1. linie je shrnut na Obr. 1.

Tab. 3. Vybrané typické charakteristiky venetoklaxu vs. BTK inhibitorů

	Venetoklax (VG, VR)	Inhibitory BTK
Časté kontroly/potřeba hospitalizace v úvodu	+	-
Časově omezená léčba	+	-
Dosažení negativit MRN	++	-
Prediktivní význam <i>TP53</i> pro PFS	+	+
Prediktivní význam IGHV pro PFS	+	-
Neutropenie	++	+
Srdeční toxicita	-	+
Krvácení	-	+
Lékové interakce	+	+
Nákladnost léčby	+	++

VR – rituximab + rituximab, VG – venetoklax + obinutuzumab, BTK – Brutonova tyrosinkináza

Obr. 1. Algoritmus léčby CLL v 1. linii



*režim t. č. nemá stanovenou úhradu v ČR, nutno žádat o úhradu revizního lékaře; **u nemocných > 65 let; #při nemožnosti použít režim venetoklax + obinutuzumab (kontraindikace venetoklaxu či nesplnění úhradových podmínek, např. výkonnostní stav > 1) či příznivé biologické prognózy (mutovaný IGHV, absence delece 11q); §u těžce komorbidních nemocných; ¶při nemožnosti použití jiných preparátů. R – rituximab, BR – bendamustin + rituximab, FCR – fludarabin + cyklofosfamid + rituximab, G-CLB – obinutuzumab + chlorambucil, R-CLB – rituximab + chlorambucil