

nepotřebuje zahájit léčbu nikdy. Naopak u části pacientů může probíhat CLL agresivněji s nutností zahájení terapie záhy po diagnóze. Terapie je u CLL indikována pouze v případě jasných známek aktivity choroby, tj. pacienti s pokročilým onemocněním v klinickém stadiu III/IV dle Raie nebo pacienti s nálezem symptomatické, masivní či rychle progredující lymfadenopatie či splenomegalie, s výraznými B-symptomy apod. (1).

Léčba CLL doznala v posledním desetiletí revoluční změny s příchodem nových cílených léků. Hlavní skupinou těchto malých molekul jsou inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi) a Bcl-2 inhibitory (Bcl-2i). V současné době jsou i v běžné praxi dostupné tři kovalentní BTKi, akalabrutinib, ibrutinib a zanubrutinib. Ve skupině Bcl-2i je zatím dostupný jediný zástupce, a to venetoklax. Pro úplnost nutno zmínit ještě idelalisib, inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy delta, který ale vzhledem k nižší účinnosti a větší toxicitě je v léčbě CLL využíván již jen velmi sporadicky.

Mezi hlavní výhody cílené terapie patří zpravidla vyšší účinnost (včetně pacientů s aberací genu TP53), nižší četnost nežádou-

cích účinků proti chemoterapii či jednodušší aplikace (jedná se o perorální preparáty). Díky tomu lze léky podávat i u významně starších či komorbidních pacientů, byť je zapotřebí pamatovat na některé specifické nežádoucí účinky a lékové interakce.

Cílené léky v relapsech CLL prakticky již zcela vytlačily chemoterapii, v první linii bohužel stále nejsou tyto preparáty hrazené pro všechny pacienty. Nejvíce chybí úhrada cílených léků u mladších nemocných, kteří jsou bez významných komorbidit a u kterých je standardně k dispozici pouze imunochemoterapeutický režim FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab).

Zásadní rozdíl v cílených léčbách je strategie jejich podávání, které může být kontinuální až do progresu či významné toxicity, přičemž takto se podávají všechny kovalentní BTKi. Druhou možností je podávání po fixní dobu, kam patří režimy s venetoklaxem. V první linii je to venetoklax + obinutuzumab (VenO) po dobu jednoho roku, v relapsech venetoklax + rituximab (VenR) po dobu dvou let. Novějším terapeutickým přístupem je kombinace cílených léků, BTK inhibitoru a Bcl-2 inhibitoru.

Schválenou indikací u CLL má kombinace ibrutinib + venetoklax, která se podává celkově po dobu 15 měsíců, nicméně v ČR dosud nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. V dalším textu jsou představeny jednotlivé cílené preparáty, které mají schválenou indikaci a úhradu (Tabulka 1), nebo jsou v pokročilé fázi klinického zkoušení. Současná doporučení pro léčbu CLL v ČR zohledňující úhradová kritéria jsou v Tabulce 2 a 3.

Akalabrutinib

Akalabrutinib je kovalentní BTK inhibitor 2. generace, schválený v Evropě pro léčbu CLL v roce 2020. V první linii léčby ve studii ELEVATE-TN byla porovnávána monoterapie akalabrutinibem vs. kombinace akalabrutinib-obinutuzumab vs. chlorambucil-obinutuzumab. Medián přežití bez progresu (PFS) byl při 4letém sledování 87 % akalabrutinib-obinutuzumab vs. 78 % akalabrutinib v monoterapii vs. 25 % chlorambucil-obinutuzumab ($P < 0,0001$) (2). Z hlediska účinnosti se kombinace akalabrutinibu s obinutuzumabem jeví jako nejlepší, nicméně v běžné praxi se tento režim v podstatě nepoužívá, zásadní je totiž

Tab. 1. Cílené malé molekuly se schválenou indikací a úhradou pro léčbu chronické lymfocytární leukemie v ČR (stav 01/2024)

Látka	Mechanismus účinku	SPC indikace u CLL	Dávkování	Poznámka
Akalabrutinib, obchodní název Calquence	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy	V monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou CLL. V monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu.	100 mg 2× denně	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii.
Ibrutinib, obchodní název Imbruvica	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy	V monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. V monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.	420 mg 1× denně p.o. (tj. 3 tbl 140 mg) kontinuálně	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii; riziko fibrilace síní; úprava dávky při současném podávání inhibitorů cytochromu P450.
Idelalisib, obchodní název Zydelig	Inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy delta (PI3Kδ)	Je indikován v kombinaci s rituximabem k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo jako léčba první linie při výskytu delece 17p nebo mutace TP53 u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba.	150 mg 2× denně p.o. kontinuálně	Hlavní nehematologické nežádoucí účinky: elevace jaterních transamináz, průjem/kolitida, pneumonitida.
Venetoklax, obchodní název Venclyxto	Bcl-2 inhibitor	V kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL. V kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.	400 mg 1× denně p.o. (tj. 4 tbl 100 mg) kontinuálně. Zahajovací dávka je 20 mg 1× denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat až na doporučenou denní dávku 400 mg.	Vyšší riziko syndromu nádorového rozpadu (TLS), proto je nutné zahajovat léčbu postupným navyšováním dávky.
Zanubrutinib, obchodní název Brukinsa	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy	Indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s CLL.	160 mg 2× denně (případně 320 mg 1× denně)	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii.