

ných před chirurgickou intervencí, kde je nutné léčbu ibrutinibem (respektive jakýmkoliv BTKi) krátkodobě přerušit. U pacientů s významnou kardiální komorbiditou preferenčně volíme užití akalabrutinibu, nebo preparátů mimo skupinu BTKi (7).

Akalabrutinib je BTKi druhé generace, který byl na základě studií Elevate-TN (8) a Ascend (9), v roce 2019 schválen jak pro primoterapii, tak pro léčbu R/R CLL. Podává se perorálně ve dvou denních dávkách (100 mg 2x denně) a jeho hlavní výhodou oproti ibrutinibu je nižší výskyt některých nežádoucích účinků (především fibrilace síní) při zachování stejného léčebného efektu, který byl potvrzen i v randomizované studii Elevate-RR přímo srovnávající oba přípravky u R/R CLL (10). Použití akalabrutinibu je proto možnou alternativou u pacientů, u kterých byla léčba ibrutinibem ukončena z důvodu nežádoucích účinků.

Zanubrutinib je další kovalentní BTK inhibitor druhé generace, který byl v roce 2022 schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu CLL v první linii i v relapsu (v ČR tč. nemá úhradu) (11). U pacientů s R/R CLL prokázal zanubrutinib v randomizované studii fáze III Alpine oproti ibrutinibu signifikantně vyšší PFS (ve 2 letech 78,4 % vs. 65,9 %), a to navíc při nižším výskytu nežádoucích účinků vedoucích k přerušení terapie (12).

Nevýhodou všech tří zmíněných preparátů je řada farmakologických interakcí přes cytochrom P450 (CYP3A4), které vyžadují úpravu dávky při současném podávání s některými léčivy (např. fluorochinolony, makrolidy, triazolovými antimykotiky etc.) (6, 13).

Z ostatních BTKi stojí za zmínku především nekovalentní přípravek pirtobrutinib. Pirtobrutinib prokázal svou bezpečnost a efektivitu ve studii fáze I/II Bruin. Zásadním poznatkem bylo dosažení celkové léčebné odpovědi u 67 % pacientů s prokázanou rezistencí na kovalentní BTKi (14). V návaznosti na tyto výsledky probíhá aktuálně řada klinických studií fáze III srovnávajících pirtobrutinib s ibrutinibem, či s chemoimunoterapií, a to jak v primoléčbě (15), tak v terénu relabované choroby (16).

Přehled BTK inhibitorů viz Tab. 1.

Využití BTK inhibitorů v terapii chronické lymfocytární leukemie

Zahájení léčby a terapie první linie

Tématem zahájení terapie u prognosticky nepříznivých forem CLL v éře cílených molekul se zabývá randomizovaná, dvojité zaslepená studie CLL12, která srovnává vliv časně léčby ibrutinibem s observací u asymptomatických

pacientů klinického stadia Rai I/Binet A. Z dosavadních výsledků nevyplývá žádná změna pro současná léčebná doporučení, a observace tak zůstává standardem péče pro pacienty s nízkým klinickým stadiem bez vyjádřených známek aktivní choroby (17).

Již celá řada studií fáze III prokázala superioritu BTKi nad chemoterapií v rámci první léčebné linie u CLL. BTKi přináší významný benefit zejména pro vysoce rizikové pacienty s delecí a/nebo mutací genu TP53 (6). U těchto nemocných se při použití chemoterapie zvyšuje riziko další klonální expanze, což BTKi alespoň do jisté míry eliminují (18). Kromě zmíněné studie Resonate-2, prokázala v první linii také studie Illuminate při mediánu sledování 45 měsíců významně delší PFS u pacientů léčených kombinací ibrutinib-obinutuzumab v porovnání s režimem chlorambucil-obinutuzumab (G-Clb, medián nedosažen vs. 22 měsíců) (19). Významně delší PFS prokázal ibrutinib i ve studii Alliance 041202, kde byl porovnáván režim bendamustin-rituximab (BR) s ibrutinibem v monoterapii (PFS 44 měsíců vs. nedosažen) či v kombinaci s rituximabem (20). Zajímavé je, že přidání rituximabu k ibrutinibu nepřineslo žádný benefit. Tento poznatek je přičítán především antagonistickému působení obou látek na NK buňky, kdy ibrutinib zabraňuje jejich degranulaci,

Tab. 1. Přehled klinicky významných BTK inhibitorů (6, 34)

Látka	Kov/Nekov	Dávka	SPC indikace v 1. linii CLL	SPC indikace u R/R CLL	Nežádoucí účinky a lékové interakce	Klinické studie probíhající v ČR
Ibrutinib	Kov	420 mg p.o. (3 tbl × 140 mg) 1x denně	Při aberaci TP53 v monoterapii či v kombinaci s obinutuzumabem, rituximabem či venetoklaxem	V monoterapii či v kombinaci s bendamustin-rituximabem (BR)	Zvýšená krvácivost, arteriální hypertenze, fibrilace síní, průjem, infekce, interakce s inh. Cy P450	
Akalabrutinib	Kov	100 mg p.o. (1 tbl) 2x denně	Při aberaci TP53 v monoterapii či v kombinaci s obinutuzumabem, rituximabem či venetoklaxem	V monoterapii	Infekce, bolest hlavy, zvýšená krvácivost, průjem, interakce s inh. Cy P450 a inh. protonové pumpy	Studie fáze Ib/II pro R/R CLL: akalabrutinib + inh. MDMA (KRT-232)
Zanubrutinib	Kov	320 mg (4 tbl × 80 mg) 1x denně, či rozdělené do dvou dávek	Ne	Ne	Infekce, zvýšená krvácivost, průjem, interakce s inh. Cy P450	Studie fáze III pro R/R B-NHL: zanubrutinib vs. zanubrutinib + tislelizumab
Pirtobrutinib	Nekov	200 mg (2 tbl × 100 mg) 1x denně – RP3D*	Ne	Ne	Únava, průjem, zvýšená krvácivost, interakce s inh. Cy P450	Studie fáze III pro 1. linii i R/R CLL: pirtobrutinib vs. ibrutinib, pirtobrutinib vs. BR/R-idelalisib, pirtobrutinib + R-Ven vs. R-Ven**

*RP3D – „recommended phase 3 dose“, tj. doporučená dávka pro studii fáze III

**R-Ven – rituximab-venetoklax