

čímž zároveň blokuje protilátkou mediované usmrcení nádorových klonů. V současné době proto zůstává použití kombinace ibrutinibu a anti-CD20 protilátky, i přes schválenou indikaci, kontroverzní (21).

Naopak velmi slibné výsledky přináší kombinace BTKi s inhibitory BCL-2, venetoklaxem, která má v současnosti již schválenou indikaci pro první linii léčby CLL. V mezinárodní studii fáze II Captivate byla skupina pacientů léčená po fixní dobu kombinací ibrutinibu a venetoklaxu (3 cykly ibrutinibu následované 12 cykly kombinované terapie). Celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 96 % pacientů, a to i ve skupině s aberací TP53. Kompletní remise byla navozena v 56 % za vysokého zastoupení nedetekovatelné reziduální choroby (60 % v kostní dřeni). Toxicita odpovídala kombinaci známých nežádoucích účinků obou preparátů bez nových neočekávaných událostí a v 92 % byla dokončena plánovaná léčba. V neposlední řadě byl také pozorován vliv na snížení rizika syndromu z nádorového rozpadu po 3 cyklech monoterapie ibrutinibem z 21 % u vysoce rizikových pacientů na 1 % (22). Výborných výsledků bylo dosaženo ve studii CLL13 srovnávající kombinaci ibrutinib-venetoklax-obinutuzumab vs. kombinace venetoklaxu a anti-CD20 protilátky (rituximab/obinutuzumab) vs. chemoimunoterapie. V rameni s ibrutinibem bylo dosaženo dokonce v 92,2 % nedetekovatelné měřitelné reziduální choroby (dále MRD) a PFS 90,5 % ve třech letech (23). Je důležité poznamenat, že jak studie Captivate, tak CLL13 hodnotila skupinu mladých fit pacientů. Bezpečnost a účinnost kombinace ibrutinib-venetoklax u starších nemocných s komorbiditami pak byla potvrzena v randomizované studii Glow ve srovnání s režimem G-Clb. I v této populaci se prokázala vyšší efektivita v rameni ibrutinib-venetoklax (PFS nedosažen vs. 21 měsíců při mediánu sledování 27,7 měsíců) za cenu přijatelné toxicity (24). Nezanedbatelnou výhodou tohoto režimu je časově omezená doba podávání, a tím pádem i snížení rizik plynoucích z kontinuální terapie. Kombinace venetoklaxu s dalšími BTK inhibitory se nyní testuje v rámci studií fáze II a III.

Terapie relabující a refrakterní CLL

Spolehlivé důkazy existují i pro využití BTKi u R/R CLL. Kromě závěrečné analýzy výsledků ze studie Resonate, byla superiorita ibrutini-

bového režimu, v tomto případě v kombinaci s BR, ve srovnání s placebem a BR, potvrzena i v rámci randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III Helios (PFS 65,1 vs. 14,3 měsíců při mediánu sledování 63,7 měsíců) (25).

Dříve zmiňovaná kombinace BTKi s venetoklaxem přináší výborné výsledky i u pacientů s R/R CLL, jak ukázala studie fáze II Clarity. Primárním východiskem bylo procento nedetekovatelné MRD dosažené po 12 měsících terapie kombinací ibrutinib-venetoklax. Pacienti, kteří nedosáhli takto hluboké remise, pokračovali v udržovací terapii ibrutinibem. Při tomto přístupu bylo dosaženo vysokého procenta MRD negativit (53 % v periferní krvi, 36 % v kostní dřeni). Tento efekt byl zachován i ve skupině nemocných s nepříznivou prognostickou charakteristikou, zahrnující aberaci TP53, nebo nemutovaný IgHV status. Naprostá většina pacientů navíc dosáhla trvalé remise, kdy při mediánu sledování 21,1 měsíců došlo pouze u jednoho z 53 léčených pacientů k progresi (26). Kromě vysoké účinnosti ibrutinibu s venetoklaxem demonstruje studie Clarity také přístup, kdy se délka terapie řídí hloubkou dosažené remise na úrovni MRD, jehož využití se dá do budoucna v léčbě CLL očekávat (27).

BTK inhibitory v léčbě Richterovy transformace

Na rozdíl od prokázané vysoké efektivity u CLL, má monoterapie BTKi u pacientů s Richterovým syndromem jen omezenou účinnost. Nedostatečný efekt je pravděpodobně zapříčiněn agresivní proliferací nádorových buněk, většinou akumulací genetických mutací a komplexními změnami v jejich karyotypu. K překonání těchto bariér by mohla přispět kombinovaná terapie, uplatňující BTK inhibici společně s klasickou chemoimunoterapií, případně s jinou cílenou léčbou (28). Kombinace ibrutinibu s PD-1 inhibitory nivolumabem byla hodnocena ve studii fáze II u 24 předléčených pacientů s Richterovým syndromem. Léčebného efektu bylo dosaženo ve 42 % s mediánem trvání odpovědi 15 měsíců (29). Hodnocení nového BTKi DTRM-12 v kombinaci s mTOR inhibitorem everolimem a imunomodulační látkou pomalidomidem proběhlo v rámci studie fáze I, která prokázala přijatelný profil toxicity při dosažení odpovědi ve 45 % případů a tato trojkombinace

tak postoupila do druhé fáze klinického hodnocení (30). V roce 2019 dále odstartovala randomizovaná prospektivní studie Stellar, která srovnává účinnost standardního režimu R-CHOP vs. R-CHOP v kombinaci s akalabrutinibem u pacientů s nově diagnostikovaným Richterovým syndromem (31). Na otázku, zda budou kombinované režimy s BTK inhibitory zaujímat významné postavení i v terapii této prognosticky krajně nepříznivé skupiny nemocných, tak bude možné odpovědět až po finální analýze dat z několika klinických studií.

BTK inhibitory a jejich efekt na imunitní systém

Terapie BTKi ovlivňuje vrozenou i adaptivní složku imunitního systému několika mechanismy. Kupř. vazbou na interleukin-2 inducibilní T-buněčnou kinázu (dále ITK) snižuje ibrutinib cytotoxickou aktivitu přirozených zabíječů a posouvá maturationální křivku T-lymfocytů směrem k prozánětlivému Th1 fenotypu při porušené diferenciaci Th2 buněk. Negativním působením na vyžívání zdravých B-lymfocytů také oslabuje odpověď na vakcinaci, kdy např. sérokonverze po podání standardní dávky vakcíny proti chřipce byla prokázána pouze v 7 % případů (32). Zvýšené riziko infekčních komplikací u pacientů na léčbě BTKi může být alespoň částečně vysvětleno sníženou degranulací gama delta T-lymfocytů, které hrají důležitou roli v časně odpovědi na patogen. Zároveň byla při terapii ibrutinibem a akalabrutinibem prokázána narušená fagocytární schopnost makrofágů po stimulaci funkčními antigeny, která tak objasňuje vyšší susceptibilitu k invazivním mykotickým infekcím (32). Na druhou stranu, velmi pozitivní efekt byl popsán u T-lymfocytů určených k výrobě anti-CD19 CAR-T produktů. Poté, co bylo prokázáno, že T-lymfocyty pacientů s CLL mají při léčbě BTK inhibitory lepší proliferaci i efektorové funkce a delší přežití v myších modelech, byl přístup, který kombinuje ibrutinib s následnou CAR-T terapií zhodnocen již u několika skupin pacientů v klinické praxi, např. ve studii fáze I Transcend CLL 004 s lisocabtagene maraleucelem. Výsledky jsou povzbuzivé a zdá se, že tato kombinace by se mohla stát relativně bezpečnou alternativou pro prognosticky vysoce nepříznivé pacienty s refrakterní CLL či pacienty s Richterovou transformací (33).