proLékaře.cz | 6.11.2026

doi: 10.48095/cctahd2025prolekare.cz19

Moderní strategie léčby chronické lymfatické leukémie – význam fixních režimů a jejich opětovného využití

Modern strategies for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia – the importance of fixed-duration regimens and their reuse

Šimkovič M., Écsiová D., Vodárek P.

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

SOUHRN: Zavedení režimů s fixní délkou terapie představuje významný posun v léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL), neboť umožňuje dosažení hlubokých remisí bez nutnosti trvalé medikace. Kombinace cílených léčiv, zejména venetoklaxu s obinutuzumabem nebo inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy, vykazují vysokou účinnost a příznivý bezpečnostní profil, přičemž pacientům poskytují možnost tzv. „lékových prázdnin". Tento přístup je nejen klinicky efektivní, ale i nákladově výhodný. Stále častěji se objevuje otázka možnosti opakovaného podání těchto režimů v případě relapsu, tedy tzv. *retreatment*. Dostupná data ze studie Murano i reálné praxe naznačují, že *retreatment* venetoklaxových režimů může být účinný a bezpečný u vybraných pacientů, zejména pokud došlo k relapsu až po delším období. Tento přístup již reflektují i česká a zahraniční odborná doporučení, která uvádějí *retreatment* jako vhodnou strategii u pacientů, jejichž odpověď trvala alespoň 1–2 roky po dokončení léčby. Lze shrnout, že fixní režimy představují efektivní moderní přístup k léčbě CLL a možnost jejich opakovaného použití otevírá nové perspektivy sekvenční terapie v klinické praxi. Vzhledem k tomu, že dosavadní důkazy vycházejí zejména z retrospektivních analýz a omezených kohort, je k jednoznačnému potvrzení účinnosti a bezpečnosti této strategie zapotřebí prospektivních studií s jasně definovaným designem a dlouhodobým sledováním.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronická lymfocytární leukémie – venetoklax – fixní délka léčby – *retreatment*

SUMMARY: The introduction of fixed-duration therapy regimens marks a significant advance in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL), as it enables the attainment of deep remissions without the need for continuous medication. Combinations of targeted agents – particularly venetoclax with obinutuzumab or a Bruton's tyrosine kinase inhibitor – demonstrate high efficacy and a favourable safety profile, offering patients the opportunity for so called "treatment holidays". This approach is not only clinically effective, but also cost efficient. Increasingly, attention is turning to the possibility of re administration of these regimens in the event of relapse, i.e. *retreatment*. Available data from the MURANO study and real world practice suggest that venetoclax based *retreatment* may be both efficacious and safe in selected patients, particularly where relapse occurs after a prolonged remission. This strategy is now reflected in both Czech and international clinical guidelines, which recommend *retreatment* as a suitable option for patients whose response lasted for at least one to two years following completion of therapy. In summary, fixed duration regimens constitute an effective and modern approach to CLL management, and the potential for their repeated use opens new horizons for sequential therapy in clinical practice. As the existing evidence is drawn mainly from retrospective analyses and limited cohorts, prospective trials with clearly defined design and long term follow up are needed to definitively confirm the efficacy and safety of this strategy.

KEY WORDS: chronic lymphocytic leukaemia – venetoclax – fixed-duration therapy – *retreatment*

Režimy s fixní délkou podávání cílených perorálních preparátů se staly standardem léčby chronické lymfocytární leukémie (CLL) [1–4]. Důvodů, proč se tomu tak stalo, je několik. Jedním z klíčových přínosů je možnost tzv. "lékových prázdnin" – období po ukončení definovaného léčebného cyklu, kdy pacienti nemusí pokračovat v kontinuální medikaci. Tento přístup představuje alternativu k dlouhodobé terapii inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, která vyžaduje trvalé podávání léčiva a je spojena s dlouhodobými nežádoucími účinky [5]. Ve skutečnosti jde o návrat ke konceptu ča-

proLékaře.cz | 6.11.2026

Tab. 1. Dlouhodobá účinnost fixních režimů bez chemoterapie ve vybraných studiích.

Studie	Fáze	Linie	Léčba	PFS	Medián PFS
CAPTIVATE*	2	1.	I+V	5,5leté PFS ≈ 65 %	N/D
GLOW	3	1.	I+V	5,5leté PFS 51,7 %	N/D
FLAIR	3	1.	I+V	4leté PFS 93,5 %	N/D
CLL13	3	1.	VenO	4leté PFS 81,8 %	N/D
CLL14	3	1.	VenO	6leté PFS 53 %	medián PFS 76,2 měsíce
MURANO	3	RR CLL	V+R	7leté PFS 23 %	medián PFS 54 měsíce

*kohorta s fixní délkou terapie
I+V – ibrutinib + venetoklax; N/D – nebylo dosaženo; PFS – období do progrese; RR – relabovaná/refrakterní; V+R – venetoklax + rituximab; VenO – venetoklax + obinutuzumab

sově omezené léčby známému z éry chemoimunoterapie, např. u režimů FCR nebo BR [6,7]. Významnou výhodou fixně nastavené délky léčby je rovněž její nákladová efektivita – při vysokých cenách cílené terapie hraje délka podávání zásadní roli v optimalizaci nákladů na zdravotní péči.

Ačkoli dosud neexistuje jasně definovaná optimální sekvenční strategie u CLL a volba léčebného postupu zůstává mnohdy obtížná, režimy s fixní délkou podávání si v posledních letech získávají rostoucí pozornost díky kombinaci vysoké účinnosti (tab. 1), příznivého bezpečnostního profilu a výhod časového omezení. K představitelům těchto režimů patří kombinace inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) s inhibitory Bcl-2, jako jsou ibrutinib s venetoklaxem (I+V), nebo venetoklax s obinutuzumabem (VenO) [8–12]. Výsledky studií CAPTIVATE, Glow, FLAIR a CLL14 jednoznačně potvrzují dlouhodobou účinnost těchto schémat. Např. 5leté období do progrese ve studii CAPTIVATE (kohorta s fixní délkou léčby) dosáhlo přibližně 65 % pacientů při podání kombinace I+V [12]. Přesto je stále zapotřebí porovnávat nové kombinace BTKi/BCL2 se zavedenými režimy typu VenO v rámci randomizovaných studií.

Jedním z často zmiňovaných přínosů fixních režimů VenO a I+V je příznivý profil z pohledu nízkého rizika vzniku genetické rezistence. Ve studii CLL14 nebyly při relapsu po léčbě VenO identifikovány sekvenční varianty v genech *BCL2* [13]. Podobně ve studii CAPTIVATE nebyly pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 25 pacientů při progresi detekovány mutace typické pro vznik rezistence (*BTK, BCL2* ani *PLCG2*) [14]. Ve studii MURANO však podrobnější analýza pomocí vysoce senzitivní kapkové digitální PCR (ddPCR) prokázala přítomnost mutací BAX u 4 z 28 pacientů a PMAIP1 u 2 z 28. Sekvenční varianty BCL2 (*G101V, D103Y, A113G* a kombinace *G101V* s *A113G*) byly detekovány u 4 z 42 pacientů [15,16]. Tyto nálezy podporují účinnost fixních režimů bez jasného selekčního tlaku na známé rezistentní klony. Je však nutné zohlednit, že senzitivnější techniky, jako ve studii Murano, mohou detekovat mutace s nízkou alelickou frekvencí. Kromě toho je třeba počítat s možností přetrvání rezistentních subklonů v lymfatických uzlinách, které nejsou zachytitelné při analýze periferní krve či kostní dřeně. Významnou roli v rozvoji rezistence navíc sehrávají i negenetické mechanizmy.

Jak bylo uvedeno, kombinace BTKi s inhibitorem BCL2 v režimu s fixní délkou trvání se dnes řadí k hlavním možnostem léčby CLL. Musíme si však položit otázku, zda tento přístup nevede k příliš brzkému „vyčerpání" dvou zásadních terapeutických tříd hned v úvodu léčby. Možnou odpovědí je, že pro situace relapsu po uvedené léčbě je již k dispozici nekovalentní BTK inhibitor pirtobrutinib, a zároveň se ve studiích objevují nadějné výsledky s BTK degradéry nebo CAR-T buněčnou terapií. Klíčovým argumentem pro využívání kombinace BTKi s inhibitorem BCL2 je také možnost opětovného využití stejného režimu v pozdějších liniích – tzv. *retreatment*. Otázkou zůstává, jaká data tuto strategii skutečně podporují.

V roce 2022 publikovali Thompson et al. výsledky dosud největší retrospektivní multicentrické analýzy zaměřené na opětovné podání venetoklaxu u pacientů s CLL [17]. Do studie bylo zařazeno 46 pacientů. Data pocházela z 15 zapojených pracovišť, dále z databáze CLL Collaborative Study of Real-World Evidence a ze studie Murano. Sledovaná kohorta zahrnovala prognosticky nepříznivou populaci: 40 % pacientů bylo předléčeno BTKi, 25 % mělo del(17p), 15,6 % mutaci TP53 a 82,1 % vykazovalo nemutovaný IGHV. Většina pacientů (91,3 %) obdržela první venetoklaxový režim (Ven1) jako léčbu relabované/refrakterní CLL. Celková míra odpovědi (ORR) činila 95,7 %, s podílem CR a PR shodně 47,8 %. *Retreatment* venetoklaxem (Ven2) byl nejčastěji podáván jako monoterapie (45,7 %) nebo v kombinaci s rituximabem (28,2 %), obinutuzumabem (10,9 %) či ibrutinibem (4,4 %) nebo v jiném léčebném schématu (10,9 %). ORR při Ven2 dosáhla 79,5 %, s 33,3 % kompletních a 46,2 % parciálních remisí. Medián PFS činil 25 měsíců (95% CI 17–42) a výskyt syndromu z nárového rozpadu byl nízký (8,6 %), což po-

proLékaře.cz | 6.11.2026

tvrzuje příznivý bezpečnostní profil i při opakovaném podání. Je ovšem třeba poukázat na několik limitací této analýzy. Data byla získána retrospektivně, bez centrálního hodnocení odpovědí, a zahrnovala heterogenní populaci pacientů léčených v různých liniích a kombinacích. Tyto skutečnosti mohly ovlivnit interpretaci výsledků.

Další cenná data přinesla finální analýza studie Murano, ve které byly prezentovány také výsledky substudie zaměřené na *retreatment* venetoklaxem s rituximabem (VenR) u pacientů s relabovanou/refrakterní CLL [15]. *Retreatment* VenR byl podán 25 pacientům s mediánem odstupu 2,3 roku od první terapie. Jednalo se o populaci s vysokým rizikem – 92 % mělo del(17p), TP53 mutaci, nemutovaný IGHV nebo komplexní karyotyp. Celková míra odpovědi činila 72 % (6 CR, 12 PR), medián PFS byl 23,3 měsíce (95% KI 15,6–24,3) a 32 % pacientů dosáhlo nedetekovatelnou minimální reziduální nemoc (MRN) v průběhu léčby, přičemž žádný pacient si neudržel nedetekovatelnou MRN do konce léčby. Delší období do progrese bylo zaznamenáno u pacientů s odstupem ≥ 2 roky od první léčby. *Retreatment* byl obecně dobře tolerován, bez nových bezpečnostních rizik. Přestože doba remise byla kratší než po první terapii, dosažený medián období do další léčby (TTNT) 63 měsíců potvrzuje, že *retreatment* může prodloužit účinek terapie přibližně o další dva roky. Je však nutné mít na paměti, že tato data pocházejí ze studie s pacienty původně léčenými chemoimunoterapií a nemusí být plně přenositelná na současnou populaci s expozicí moderním cíleným látkám.

Právě z tohoto důvodu jsou s velkým očekáváním vyhlíženy výsledky studie ReVenG – multicentrické, otevřené, nerandomizované studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost *retreatment* kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu u pacientů s CLL, kteří dříve dosáhli odpovědi na 12měsíční fixní léčbu VenO [18]. Do studie jsou zařazeni pacienti s diagnózou CLL, kteří po první léčbě dosáhli léčebné odpovědi a prodělali progresi nejdříve 12 měsíců po poslední dávce venetoklaxu. Podle délky remise byli rozděleni do dvou kohort: Co-1 (progrese ≥ 2 roky) a Co-2 (progrese mezi 12–24 měsíci). Délka *retreatment* činí 12 cyklů v Co-1 a až 24 cyklů v Co-2, s možností pokračovat ve venetoklaxu u pacientů s přetrvávající pozitivitou MRN (≥ 10^{-4}) po 15 měsících léčby. Primárním cílem je léčebná odpověď v Co-1, sekundárně je sledována dynamika MRN a vztah mezi biologickými charakteristikami a odpovědí. Prvotní výsledky budou prezentovány na kongresu EHA 2025.

Přestože máme jen omezená data ohledně možnosti *retreatment* po léčbě fixními režimy, tato strategie se již objevuje v tuzemských i mezinárodních doporučeních. Současná klinická doporučení podporují opakované podání venetoklaxových režimů, přičemž zásadním ukazatelem pro odpověď je délka remise po předchozí terapii. Doporučení Evropské společnosti pro medicínskou onkologii (ESMO), Německé společnosti pro hematologii a medicínskou onkologii (DGHO) i aktuální národní doporučení *retreatment* uvádějí jako možný přístup u pacientů s odpovědí trvající alespoň 1–2 roky po dokončení léčby [2–4].

Závěrem lze shrnout, že zavedení režimů s fixní délkou terapie představuje zásadní pokrok v léčbě CLL, neboť umožňují dosažení hlubokých a trvalých remisí, a zároveň ponechávají prostor pro bezpečný a účinný *retreatment* při relapsu. Výsledky klinických studií i reálná data potvrzují účinnost této strategie. Absence rezistentních mutací, příznivý bezpečnostní profil a opora v doporučeních činí *retreatment* fixními režimy důležitou součástí moderního přístupu k léčbě chronické lymfocytární leukémie. Je však nutné mít na paměti, že dostupná data týkající se opakovaného podání jsou zatím nezralá a vycházejí převážně z retrospektivních analýz nebo podskupin studií. Správnost tohoto postupu musí teprve potvrdit probíhající a budoucí prospektivní studie, jejichž výsledky bude třeba pečlivě sledovat.

LITERATURA

1. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2023;388(19):1739–1754. doi:10.1056/NEJMoa22 13093.
2. Wendtner CM, Al-Sawaf O, Binder M, et al. Onkopedia, Chronische Lymphatische Leukämie (CLL).; 2024.
3. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Ann Oncol. 2024;35(9):762–768. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.016.
4. Špaček M, Šimkovič M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie. Transfuze Hematol Dnes 2025;31(3):205–217.
5. Panovská A, Tomáš Arpáš, Šimkovič M, et al. Prevence a léčba kardiovaskulárních a krvácivých komplikací u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií léčených inhibitory Brutonovy kinázy. Transfuze Hematol Dnes. 2023;2023(3):177–184.
6. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):928–942. doi:10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
7. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208–215. doi:10.1182/blood-2015-06-651125.
8. Niemann CU, Munir T, Owen C, et al. First-line ibrutinib plus venetoclax vs chlorambucil plus obinutuzumab in elderly or comorbid patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Glow study 64-month follow-up (FU) and adverse event (AE)-free progression-free survival (PFS) analysis. Blood. 2024;144(Suppl 1):1871–1871. doi:10.1182/blood-2024-203269.
9. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2024;25(6):744–759. doi:10.1016/S1470-2045(24)00196-7.
10. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3

proLékaře.cz | 6.11.2026

trial. Lancet Oncol. 2023;24(5):535–552. doi:10.1016/S1470-2045(23)00144-4.
11. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024;144(18):1924–1935. doi:10.1182/blood.2024024631.
12. Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, et al. Consistently high 5.5-year progression-free survival (PFS) rates in patients with and without bulky baseline lymphadenopathy ≥5 cm are associated with high undetectable minimal residual disease (uMRD4) rates after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. Blood. 2024;144 (Suppl 1):1869–1869. doi:10.1182/blood-2024-200936.
13. Tausch E, Schneider C, Yosifov D, et al. Genetic markers and outcome with front-line obinutuzumab plus either chlorambucil or venetoclax – updated analysis of the CLL14 trial. Hematol Oncol. 2021;39(S2):hon.30_2879. doi:10.1002/hon.30_2879.
14. Jain N, Croner LJ, Allan JN, et al. Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 mutations in chronic lymphocytic leukemia relapsing after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib plus venetoclax. Clin Cancer Res. 2024;30(3):498–505. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-3934.
15. Kater AP, Harrup RA, Kipps TJ, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. Blood. 2025;145(23):2733–2745. doi:10.1182/blood.2024025525.
16. Seymour JF, Wu JQ, Popovic R, et al. Assessment of the clonal dynamics of acquired mutations in patients (Pts) with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) treated in the randomized phase 3 Murano trial supports venetoclax-rituximab (VenR) fixed-duration combination treatment (Tx). Blood. 2021;138(Suppl 1):1548–1548. doi:10.1182/blood-2021-147731.
17. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. Blood Adv. 2022;6(15):4553–4557. doi:10.1182/bloodadvances.2022007812.
18. Davids MS, Fischer K, Robrecht S, et al. ReVenG: a phase 2 study of venetoclax plus obinutuzumab retreatment in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2021;138(Suppl 1):2634–2634. doi:10.1182/blood-2021-153033.

PROHLÁŠENÍ O MOŽNÉM KONFLIKTU ZÁJMŮ

MŠ obdržel honoráře za konzultační činnost, účast v poradních sborech, cestovní granty a další odměny od společností AbbVie, AstraZeneca, Eli Lilly Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme, a Swix BioPharma; DÉ obdržela honoráře za konzultační činnost, cestovní granty a další odměny od společností AbbVie, AstraZeneca, Johnson & Johnson a Swix BioPharma; PV obdržel honoráře za konzultační činnost, cestovní granty a další odměny od společností Roche, Gilead, AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Takeda, AbbVie, Servier, Celgene a Swix BioPharma.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

MŠ sepsal rukopis, PV a DÉ revidovali rukopis.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno programem Cooperatio, vědní oblast ONCO, projektem RVO MZ ČR (FNHK 00179906) a společností AbbVie.

Do redakce doručeno dne: 8. 4. 2025.
Přijato po recenzi dne: 21. 7. 2025.

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
IV. Interní hematologická klinika
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: simkovicm@lfhk.cuni.cz