prolékaře.cz | 10.11.2026

Zanubrutinib čtyřikrát jinak v klinické praxi

Satelitní sympozium společnosti Swixx BioPharma pořádané v rámci programu 26. pražských hematologických dnů bylo věnováno B-buněčným proliferacím, tedy tématu poměrně obsáhlému – tím spíše, že se některé jednotky mohou do značné míry prolínat a překrývat.

DRUHÁ LINIE LÉČBY CLL A VÝZVY PŘI VOLBĚ TERAPIE

MUDr. Martin Špaček, Ph.D., z I. interní kliniky – kliniky hematologie 1. LF UK a VFN v Praze úvodem svého sdělení připomněl aktuálně platná Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL) (*Špaček et al., Transfuze Hematol Dnes 2025*). Volba 2. linie léčby CLL závisí na předchozí použité terapii. *„V zásadě máme dvě hlavní možnosti – časově limitovanou léčbu založenou na venetoklaxu, nebo kontinuální podávání inhibitorů Brutonovy kinázy. Kromě těch kovalentních již naše doporučení uvádějí i nekovalentní pirtobrutinib, který ale dosud nemá v ČR stanovenou úhradu,“* připomněl MUDr. Špaček.

Poté prezentoval kazuistiku muže, kterému byla v roce 2017 v jeho 65 letech diagnostikována CLL – s del(13q), nemutovaným IGHV a bez aberace TP53. Onemocnění bylo vstupně sice v nízkém klinickém stadiu Rai I, ale symptomatické, s paketizující lymfadenopatií > 5 cm a postižením Waldeyerova okruhu.

Jednalo se o poměrně výrazně komorbidního pacienta s hodnotou kumulativního skóre onemocnění CIRS 10. První volbou byla proto méně intenzivní chemoimunoterapie šesti cykly bendamustinu s rituximabem, po níž bylo dosaženo kompletní remise potvrzené vyšetřením na CT.

Po 6 letech došlo u pacienta k relapsu – zprvu bez nutnosti léčby, o další rok později však již se symptomatickou lymfadenopatií, zejména opět v oblasti krku. Pacient, tou dobou již sedmdesátník, byl v dobrém výkonnostním stavu PS ECOG 1, ale hodnota jeho CIRS zatím vinou komorbidit narostla na 12. Měl mj. ischemickou chorobu srdeční s užíváním antiagregancií, chronickou renální insuficienci a opakované infekce.

Jak zdůraznil MUDr. Špaček, volba léčby je komplexní proces, který zohledňuje celkový stav pacienta, komorbidity, věk, genetický nález, předchozí terapii a samozřejmě i preference samotného pacienta. *„Ne že bychom vzhledem k opakovaným infekcím v anamnéze u našeho pacienta vyloženě vylučovali použití anti-CD20 protilátky, ale přece jen jsme ohledně ní v takových případech poněkud opatrnější,“* uvedl MUDr. Špaček. Bylo třeba vzít v úvahu i to, že pacient má sice kardiovaskulární onemocnění, nicméně kompenzované a bez nálezu na echokardiografii.

Volba druhé linie léčby tedy padla na zanubrutinib – selektivní kovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (BTK). Rozhodnutí bylo podpořeno i tím, že pacient preferoval jednodušší podávání bez nutnosti dojíždění do Prahy a nevadila mu kontinuální léčba.

Oporou při rozhodování byly mj. výsledky studie ALPINE (*Brown et al., NEJM 2023*). Zanubrutinib v nich v porovnání s ibrutinibem dosáhl u pacientů s relabující/refrakterní (R/R) CLL lepších výsledků, pokud jde o míru dosažení 2letého přežití bez progrese onemocnění (PFS): 73,4 vs. 65,9 %, poměr rizik (HR) 0,65. *„S ohledem na pacientovo kardiovaskulární onemocnění pro nás byla ale důležitá především bezpečnost – a výskyt fibrilace síní byl ve studii ALPINE signifikantně nižší u zanubrutinibu oproti ibrutinibu, konkrétně 5,2 vs. 13,3 %,“* uvedl MUDr. Špaček.

Léčba zanubrutinibem byla u pacienta zahájena v nižší dávce (2 tablety po 80 mg denně), po 14 dnech bylo možné navýšení na plnou dávku 320 mg denně ve 4 tabletách. Pacient je dosud bez jakýchkoli komplikací, lymfadenopatie krku zcela vymizela, pokračuje v léčbě zanubrutinibem a podle slov MUDr. Špačka se mu daří velmi dobře.

WALDESTRÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE SE VZÁCNOU NEUROLOGICKOU KOMPLIKACÍ

MUDr. Adriana Heindorfer, primářka oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec, představila případ pacientky (ročník 1967), která měla od května 2024 bolesti lumboskrální (LS) páteře, parestézii obličeje a krku vlevo, brnění horních i dolních končetin a bolesti levé dolní končetiny, což ji limitovalo v běžných aktivitách. Kromě toho uváděla úbytek hmotnosti o 8 kg za poslední rok s progresí únavy a slabosti. Opakované vyšetření na neurologii bylo uzavřeno jako vertebrogenní algický syndrom LS páteře.

Z důvodu neustupujících obtíží absolvovala další vyšetření v lednu 2025 – CT mozku byla bez patologie, magnetická rezonance krční páteře bez nálezu a LS páteře s nálezem istmické olistézy L5 s minimálním posunem, bez stenózy. Lumbální punkce prokázala v likvoru paraprotein IgM kappa 13,9 mg/l a volné lehké řetězce kappa 0,52 mg/l, bez známek neuroinfekce. Krevní obraz byl bez patologie, v séru byl paraprotein IgM kappa 11,9 g/l.

U pacientky subjektivně došlo ke zhoršení neurologických příznaků, měla atypickou senzorickou neuropatii a kognitivní i psychiatrické změny. V květnu roku 2025 byla konečně vyšetřena na hematologii, protože neurolog zprvu nevěnoval pozornost naměřeným hodnotám koncentrace paraproteinu IgM.

prolékaře.cz | 10.11.2026

Na hematologii byla laboratorně zjištěna mírná anémie 110 g/l, IgM kappa 13,4 g/l a beta-2 mikroglobulin byl zvýšen na 3,46 mg/l. Trepanobiopsie prokázala 30% infiltraci lymfoplazmocyty a přítomnost mutace *MYD88*.

„Protože již při prvním vyšetření na neurologii byl přítomen nález paraproteinu v likvoru a pacientka měla velké neurologické obtíže, rozhodli jsme se provést magnetickou rezonanci kraniospinální osy s gadoliniem a lumbální punkci s odesláním likvoru na imunofenotypizaci," uvedla MUDr. Heindorfer. Magnetická rezonance byla negativní, v likvoru byl nález 22 % monoklonálních B-lymfocytů, mutace *MYD88* byla potvrzena, anti-MAG protilátky byly negativní. Pro úplnost byla provedena i elektromyografie, bez patologického nálezu.

Diagnóza byla uzavřena s tím, že se jedná o Bing-Neelův syndrom, vzácnou komplikaci Waldenströmovy makroglobulinémie (diagnóza stanovena v červenci 2025), kdy maligní lymfoplazmocyty proniknou do centrálního nervového systému. *„Při úvahách o volbě terapie jsme vyloučili režimy s rituximabem, tedy R-Bend i RCD, protože pacientka měla v minulosti opakované infekce močových cest. V srpnu roku 2025 pacientka po schválení žádosti zdravotní pojišťovnou začala s užíváním zanubrutinibu 320 mg denně – 2 tablety ráno, 2 tablety večer,"* uvedla MUDr. Heindorfer.

Současně byla zahájena intratekální aplikace metotrexátu jednou týdně, od 11. aplikace byla používána intratekální triple terapie metotrexátem, cytarabinem a hydrokortizonem. Před 13. aplikaci v lednu letošního roku došlo k úplnému vyčištění likvoru s vymizením klonu lymfoplazmocytů a intratekální léčba byla ukončena. Sérový paraprotein IgM klesl z 16 na 3 g/l.

U pacientky nastalo významné klinické zlepšení – s výjimkou vertebrogenního algického syndromu LS páteře, který s hematologickým onemocněním nesouvisel. Zato ustoupily atypická senzorická neuropatie, brnění i bolest končetin a vymizely psychické obtíže. Kvalita života se výrazně zlepšila. Z hlediska Bing Neelova syndromu došlo ke kompletní remisi a u Waldeströmovy makroglobulinémie k parciální remisi. Pacientka toleruje léčbu zanubrutinibem velmi dobře, prodělala během ní pouze jednu nezávažnou uroinfekci.

REFRAKTERNÍ LYMFOM Z MARGINÁLNÍ ZÓNY – ROZHODNUTÍ, KTERÁ MĚNÍ PRŮBĚH

Současné léčebné možnosti u ne-Hodgkinových lymfomů (NHL) přirovnal v úvodu svého sdělení MUDr. Robert Pytlík, Ph.D., z Ústavu hematologie a krevní transfuze, Praha, ke švédskému stolu, ze kterého je možno vybírat si dle potřeby – ať už jde o chemoterapii, imunoterapii, cílenou léčbu, či radioterapii. Neplatí to však pro všechny lymfomy, a už vůbec ne pro lymfomy z marginální zóny (MZL), které jsou třetím nejčastějším lymfomem v ČR. Nejedná se o jednu, ale hned o několik diagnóz, které mají rozdílný klinický průběh. I proto je obtížné organizovat u nich randomizované klinické studie.

Aktuálně je tedy výběr terapeutických možností u MZL omezen na chemoterapii (chlorambucil, COP, CHOP, bendamustin), imunoterapii (anti-CD20 protilátka rituximab) a cílenou léčbu inhibitorem BTK zanubrutinibem (registrace ibrutinibu a umbralisibu byla stažena).

„Zanubrutinib je podle souhrnu informací o přípravku možno u MZL indikovat v léčbě dospělých pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Teoreticky bychom jej tedy mohli podávat již v druhé linii po monoterapii rituximabem. Bohužel, vzhledem k nutnosti žádat o souhlas revizního lékaře zdravotní pojišťovny musíme zároveň doložit vyčerpání jiných léčebných možností. V praxi se tak na zanubrutinib dostane zpravidla až v léčbě třetí a vyšší linie," konstatoval MUDr. Pytlík.

Výsledky léčby MZL zanubrutinibem byly demonstrovány na případu pacientky (ročník 1969) se splenektomií v dětství pro imunitní trombocytopenii.

V roce 2018 u ní byla zjištěna retroperitoneální lymfadenopatie (do 2,5 cm) a infiltrativně rostoucí masa v hilu pravé ledviny. Punkční biopsie pravé ledviny potvrdila diagnózu MZL, nález v kostní dřeni byl negativní.

„Pacientka měla významnou alergologickou anamnézu, což limitovalo nejenom možnosti léčby, ale také zobrazovacích metod, protože jsme se snažili vyhnout se vyšetřením s kontrastní látkou," uvedl MUDr. Pytlík. Upozornil také na skutečnost, že v době rozhodování o léčbě ještě nebyl k dispozici prognostický index MZL-IPI (byl publikován až v roce 2024). Nicméně při zpětném pohledu by podle něj u pacientka byly přítomné dva rizikové faktory z pěti, konkrétně diseminovaná forma onemocnění a elevace hladin laktátdehydrogenázy, s pravděpodobností 5letého PFS 57 % a 5letého celkového přežití (OS) 84 %.

Jako první léčba bylo podáno 8 cyklů R-COP s dosažením parciální remise. Za méně než dva roky však došlo k progresi. Pacientka byla další tři roky sledována a poté u ní byla v listopadu roku 2024 z důvodu další progrese zahájena léčba zanubrutinibem. *„Z výsledků klinických studií víme, že u pacientů s MZL napříč všemi jeho jednotkami můžeme očekávat dosažení léčebné odpovědi, která je sice většinou jen částečná, ale přetrvává dlouhodobě. Dvouleté přežití bez selhání léčby i celkové přežití se pohybují kolem 75 % nebo nad touto hranicí. Také profil toxicity je příznivý. Většina závažnějších nežádoucích účinků zahrnuje asymptomatické neutropenie, skutečně neobyčejně vzácné jsou u zanubrutinibu kardiální nežádoucí účinky nebo krvácení,"* zdůraznil MUDr. Pytlík.

Léčba pacientky z prezentované kazuistiky zprvu neprobíhala úplně hladce. Podle očekávání se objevila vyrážka, což souvisí se samotným lékem, ale hlavně s pacientčinou již zmíněnou alergologickou anamnézou. Navíc se přidala výrazná únava a bolest kloubů. Pacientka zpočátku tolerovala pouze nižší dávku zanubrutinibu.

prolékaře.cz | 10.11.2026

„Na ultrazvuku z května 2025 nedoznalo ložisko v ledvině významnějších změn, ale ani my, ani pacientka jsme se nedali odradit. Vyrážka postupně vymizela, únava a bolesti kloubů se časem zmírnily – to ostatně vídáme při léčbě inhibitory BTK často. I když u pacientky tyto příznaky nevymizely úplně, podařilo se nám dávku zanubrutinibu postupně zvýšit na dvakrát 160 mg denně. Již na následném ultrasonografickém vyšetření po dalších třech měsících nebyl lymfomový infiltrát v ledvině přítomen,“ konstatoval MUDr. Pytlík a závěrem zdůraznil: *„Zanubrutinib vede ve druhé a další linii léčby ke klinicky signifikantnímu procentu dosažených odpovědí, a to napříč spektrem klinických jednotek MZL. Titrace dávky může být sice určitou výzvou, ale nežádoucí účinky při léčbě inhibitory BTK mají tendenci spíše časem odeznívat, než se zhoršovat. Takže je nutné, abychom byli trpěliví a povzbuzovali jsme k trpělivosti i své pacienty.“*

NA POMEZÍ DVOU B-LYMFOPROLIFERACÍ

MUDr. Juraj Ďuraš z Kliniky hematologie LF OU a FN Ostrava uzavřel celé sympozium poměrně zapeklitou kazuistikou. Muž ve věku 60 let, bez významnější anamnézy, byl na hematologickou kliniku referován pro MZL diagnostikovaný z uzliny v oblasti třísla. Udával asi 2–4 měsíce narůstající nebolestivou lymfadenopatii v periferii a B-symptomy s výrazným hmotnostním úbytkem a nočním pocením. V posledních měsících se přidružila i námahová dušnost. Vyšetření u pacienta potvrdilo generalizovanou lymfadenopatii zahrnující všechny oblasti uzlin, s rozsáhlým infiltrátem v zadním mediastinu propagujícím přes retroperitoneum až do oblasti pánve. Přítomna byla i splenomegalie a poměrně výrazný fluidotorax vlevo.

Laboratorní nález odpovídal leukocytóze s lymfocytózou s vyplavováním patologických elementů do periferní krve. Přítomna byla i středně těžká anémie. V biochemii byl nalezen paraprotein IgM v koncentraci 44 g/l.

V histologii lymfatické uzliny byl popisován lymfomový infiltrát s vágně nodulárním růstem sestávající ze středně velkých elementů centrocytoidního vzhledu a minimální plazmocytoidní komponentou. Nebyly zachyceny žádné lymfoplazmocyty.

Imunologický profil zahrnoval expresi CD20, CD79a a bcl2. Naopak CD5, CD10, cyklín a SOX11 byly negativní. Proliferační index byl poměrně nízký (Ki67 10–20 %).

V trepanobiopsii byl nález obdobný, sestával z difuzního intersticiálního infiltrátu z malých lymfocytů, imunofenotyp byl identický a byla prokázána přestavba *MYD88*.

Otázka zněla: Jakou má pacient diagnózu – Waldenströmovu makroglobulinémii, nebo lymfom z marginální zóny? Upřímná a pravdivá odpověď: těžko říci.

Jak vysvětlil MUDr. Ďuraš, diferenciální diagnostika mezi MZL a WM může být v některých případech komplikovaná kvůli překrývajícím se rysům. Přítomnost vysoké koncentrace monoklonálního paraproteinu IgM a mutace *MYD88* silně podporuje diagnózu WM, avšak pro diagnózu MZL naopak svědčí absence lymfoplazmocytů v histologii a rozsáhlá lymfadenopatie. Imunofenotypizace není u těchto typů lymfomů deskriptivní a nepomáhá v jejich rozlišení.

„Konzultovali jsme to s referenčním patologickým pracovištěm. Podle jeho názoru se jedná se o indolentní B-lymfoproliferaci, jejíž morfologický a imunofenotypový nález je konzistentní s možnou diagnózou MZL. V každém případě zachycená mutace MYD88 hraje v nemoci nepochybně patofyziologickou roli,“ dodal MUDr. Ďuraš.

V první linii pacient obdržel šest cyklů R-CHOP, po nichž bylo výsledkem dosažení stabilního onemocnění (SD) podle kritérií Cheson 2014 s regresí lymfadenopatie o < 50 %. Došlo ke zlepšení krevního obrazu, fluidotorax přetrvával.

Ve druhé linii byly podány dva cykly intenzivního režimu R-ICE ve snaze nasměrovat pacienta k autologní transplantaci krvetvorných buněk, ale odpověď nebyla dostatečná.

Ve třetí linii se uvažovalo o inhibitoru BTK – jak uvedl MUDr. Ďuraš, u onemocnění s mutovaným *MYD88*, které je spojeno se zvýšenou signalizací dráhy B-buněčného receptoru, by to byla asi nejlepší volba. Žádost o ibrutunib ale zdravotní pojišťovna zamítla. Pacient tedy obdržel R2 (rituximab s lenalidomidem). Léčba byla komplikována hepatotoxicitou stupně 3, která vedla k přerušování léčby a po dvou cyklech byl režim R2 pro nedostatečnou účinnost ukončen.

Ve čtvrté linii pacient absolvoval 6 cyklů bendamustinu s rituximabem a reagoval na ni parciální remisí s vymizením všech symptomů a zřetelným zlepšením celkového stavu. Léčebná odpověď při následném *„watch and wait“* trvala 3,5 roku.

„K opětovné progresi onemocnění došlo v květnu 2024 – s lymfadenopatií, splenomegalií i anemizací. V této fázi jsme již pro pátou linii léčby získali souhlas zdravotní pojišťovny s použitím inhibitoru BTK zanubrutinibu. Jeho užívání ve standardní dávce vedlo k rychlé léčebné odpovědi. Kontrolní CT po dvou měsících potvrdilo zjevnou parciální remisi. Již v prvních týdnech terapie u pacienta poklesly hladiny C-reaktivního proteinu, paraproteinu IgM i celkového IgM,“ zrekapituloval MUDr. Ďuraš s tím, že léčba stále pokračuje a aktuálně trvá 20 měsíců. Zatím poslední kontrolní CT loni na podzim potvrdilo prakticky kompletní regresi onemocnění, zůstává jen mírná reziduální lymfadenopatie a stopový paraprotein.

Léčba zanubrutinibem je pacientem tolerována obecně dobře. Prodělal jen jednu vážnější komplikaci v podobě pneumonie kombinované bakteriální a mykotické etiologie po 6 měsících užívání zanubrutinibu. *„Léčbu jsme proto dočasně přerušili a po vyřešení pneumonie jsme se k ní opět vrátili. U pacienta se ještě objevila i několik týdnů trvající neutropenie s dobrou odpovědí na podávání růstových faktorů,“* uvedl MUDr. Ďuraš.

prolékaře.cz | 10.11.2026

Závěrem zdůraznil, že kazuistika dobře ilustruje, jak komplikovaná může být diferenciální diagnostika MZL a WM. Shrnul, že v léčbě R/R indolentního NHL lze kromě imunochemoterapie zvážit zejména lenalidomid v kombinaci s anti-CD20 protilátkou a inhibitory BTK. Jako perspektivní se dále jeví CAR-T a bispecifické antiCD3xCD20 protilátky.

„Naše kazuistika demonstruje úspěch léčby zanubrutinibem u pacienta R/R indolentním NHL s mutací MYD88 po selhání několika předchozích linií léčby, která byla kromě velmi dobré efektivity spojena i s dobrou tolerancí,“ uzavřel MUDr. Ďuraš.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.

Tento článek neprošel recenzním řízením.