

V rámci klinické studie dostávalo ibrutinib 63 relabujících či refrakterních pacientů. U této skupiny pacientů bylo dosaženo 73 % PR a celkový počet léčebných odpovědí (ORR) činil 90,5 %. Dvouleté PFS a OS bylo 69,1 % a 95,2 %. Medián do dosažení léčebné odpovědi byl pouze 4 týdny (119). Průjem, krvácení a fibrilace síní byly nejčastější nehematologické toxicity (10,7 %) (120). Ibrutinib je však třeba podávat dlouhodobě, protože po jeho přerušení dochází k rychlému vzestupu M-IgM (121). Pacienti s nemutovaným genem MYXD mají nižší počet celkových léčebných odpovědí (PRR) (122).

V multicentrické studii, která zahrnovala 31 pacientů refrakterních na režim s rituximabem, byla v rámci druhé linie použita léčba ibrutinibem. Celková léčebná odpověď (ORR) byla 90 % a parciální remise dosáhlo 71 %. Osmnáctiměsíční bezpříznakový interval (PFS) dosáhlo 86 % a po 18 měsících od zahájení léčby žilo 97 % léčených (123). Z této studie vyplývá, že právě pacienti refrakterní na iniciační léčbu či s relapsem v krátkém intervalu od ukončení léčby první linie, jsou vhodnými kandidáty této léčby. A v této indikaci jej používáme i u našich pacientů, jak ilustrujeme v závěru článku popisem 4 pacientů léčených ibrutinibem.

U dříve neléčených třiceti nemocných dosáhl ibrutinib v monoterapii PR u 80 % a přitom nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty s *wild-type* nebo mutovaným MYD 88. Fibrilace síní byla popsána u 10 % léčených (124).

U dříve neléčených nemocných jiní autoři popsali ORR u 100 % a PR z 83 % (125).

Další informace o účinnosti ibrutinibu jsou z registrů, tedy informace přicházejících ne z klinických studií, ale z reálného života. Při hodnocení 80 pacientů léčebných ibrutinibem bylo dosaženo ORR v 91 % a 18měsíčních PFS u 82 % léčených. Ale 21 pacientů přerušilo léčbu pro její toxicitu, opět dominovala fibrilace síní u 11 % léčebných. Vzestup M-IgM po ukončení léčby byl pozorován u 36 pacientů (126).

Zatím jsou zveřejněny výsledky první studie, do níž byli pozváni dříve neléčení pacienti, kteří byli randomizováni mezi skupinou rituximab + ibrutinib a rituximab + placebo.

Při hodnocení po 30 měsících léčby byl PFS ve skupině rituximab + ibrutinib 82 %

a ve skupině rituximab + placebo jen 28 % ($p < 0,001$). Benefit kombinace ibrutinib + rituximab oproti rituximab + placebo byl nezávislý na MYD88 nebo CXCR4 genotypu. Pacienti s kombinací rituximab-ibrutinib měli signifikantní vzestup hemoglobinu oproti druhé skupině (73 % versus 41 %, $P < 0,001$) (127, 128).

Pochopitelně toxicita byla vyšší ve skupině ibrutinib + rituximab než ve skupině placebo + rituximab a opět zahrnovala fibrilaci síní (12 % vs. 1 %) a hypertenzi (13 % vs. 4 %).

Účinnost ibrutinibu souvisí s dávkou, pacienti s dávkou nižší než 97 % plánované, měli kratší PFS (129). Přerušení ibrutinibu na interval delší jednoho týdne je spojen se čtyřnásobným rizikem progresu. Pokud již jednou léčba ibrutinibem začne, je ji třeba podávat dlouhodobě a compliance je předpokladem léčebného úspěchu. Přerušení podávání ibrutinibu je spojeno i s dalšími nežádoucími reakcemi typu horeček, nočních potů, bolestí kloubů a hlavy. A proto i když je plánovaná jiná léčba při malé efektivitě ibrutinibu, tak by podávání ibrutinibu mělo pokračovat do zahájení další linie léčby, aby nedošlo k rebound fenoménu (130).

Léčba ibrutinibem v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem byla prověřena i dalšími velkými studiemi a byla shledána účinnou (131–136).

Lékaři, kteří jej indikují, si ale musí být vědomi jeho nežádoucích účinků. Ibrutinib může způsobovat krvácivé komplikace, a tak je nutno pečlivě zvažovat, zda může současně probíhat antiagregační či antikoagulační léčba. Antitrombotickou léčbu je možné ponechat ale za přísného sledování tolerance. V případě, že by pacienti brali warfarin, tak se doporučuje přechod na nízkomolekulární heparin anebo přímá antikoagulancia.

Dále je nutno respektovat interakce mezi ibrutinibem a dalšími léky (digoxin, dabigatran, varapamil a amiodaron). Interakce byly popsány taktéž s některými antibiotiky (makrolidy, rifampicin) a antiepileptiky. Tyto interakce mohou zvýšit toxicitu či snížit účinnost. V případě operace má být vysazen 3–7 dní před výkonem a zásadně nemá být podáván pacientům vyžadujícím duální či intenzivnější antikoagulační a antitrombotickou léčbu (137, 138).

5.6 Další inhibitory Brutonovy kinázy

Ibrutinib je prvním, ale ne posledním lékem této řady. Podobně jako u jiných lékových skupin, i zde se objevují další a další generace inhibitorů Brutonovy kinázy. První z nich je Acalabrutinib (ACP-196). Tento lék již bych ověřen v klinických studiích u vybraných lymfoproliferací. Zatím však není pro naše pacienty dostupný, i když již má schválení pro chronickou lymfatickou leukemii a mantle cell lymfom. Ve studii bylo zaznamenáno 1 % fibrilace síní, závažné krvácivé komplikace mělo 3 % pacientů. Jeden pacient zemřel na intrakraniální hematom. Zda opravdu fibrilace síní bude méně častá, prokáží až další studie (139, 140).

Zanubrutinib je další z inhibitorů Brutonovy kinázy druhé generace. V randomizované studii sice neprokázal svoji vyšší účinnost ve srovnání s ibrutinibem, byl prokázán pouze trend k lepšímu účinku zanubrutinibu ve srovnání s ibrutinibem a také trend k menší toxicitě, hlavně k nižší kardiovaskulární toxicitě (141–143). Z uvedených publikací je zřejmé, že v budoucnu bude používáno více preparátů z této skupiny, podobně jak jsme byli svědky u inhibitorů proteazomu (144, 145).

5.7 Venetoclax

A protože makroglobulinemie také výrazně exprimuje BCL-1, testuje se zde také venetoclax, ale opět i tento lék je u MW teprve v počátku zkoušení (146).

Také idelalisib je v této indikaci testován a čeští autoři po něm popsali M-IgM-flare podobný jako u rituximabu (147, 148).

5.8 Transplantace

U MW se používá již léta vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací. Tato léčebná alternativa má stále své místo u vhodných pacientů s MW podobně jako u vhodných pacientů s mnohočetným myelomem a měla by být stále zvažována v léčebném plánu těchto pacientů, jak v české literatuře přehledně uvedl Kaščík stejně jako jiní zahraniční autoři (149, 150).

6 Vlastní zkušenosti s ibrutinibem

V rámci terapie druhé a další linie MW byli retrospektivně vyhodnoceni čtyři pa-