

Výskyt a manažment nežiaducich účinkov inhibítorov tyrozínkinázy počas liečby chronickej myelocytovej leukémie

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.^{1,2}, MUDr. Adriana Kafková, PhD.³

¹Ústav lekárskej a klinickej biofyziky LF UPJŠ, Košice

²Klinika hematológie LF OU a FNO, Ostrava

³HEMKO, s. r. o – Hematologická a onkohematologická ambulancia, Košice

Zavedenie imatinibu do liečby novodiagnostikovanej chronickej fázy chronickej myelocytovej leukémie znamenalo výraznú zmenu v priebehu tohto ochorenia. Inhibítory tyrozínkinázy ďalšej generácie boli iniciálne vyvinuté pre pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou s rezistenciou alebo s intoleranciou na imatinib. V porovnaní s predchádzajúcou štandardnou liečbou ukázali jasný benefit v dosiahnutí rýchlejších a hlbších odpovedí na liečbu zlepšením prežívania a nižším počtom nežiaducich účinkov. Lepšie výsledky zmenili aj pohľad na chronickú myelocytovú leukémiu, a to z fatálneho ochorenia so zlou prognózou na ochorenie podobné chronickým stavom, ako sú diabetes alebo hypertenzia. Dlhšie prežívanie vďaka kvalitnej liečbe s inhibítormi tyrozínkinázy si vyžaduje aj lepšiu edukáciu pacientov, monitorovanie a liečbu nežiaducich účinkov. Aj nežiaduce účinky s nízkym rizikom môžu nepriaznivo ovplyvniť kvalitu života pacientov, a preto si vyžadujú okamžitú pozornosť, aby sa zabránilo dlhodobým komplikáciám alebo dosiahnutiu suboptimálnych odpovedí. Poznaním nežiaducich účinkov a ich včasným riešením môžeme prispieť k optimálnym výsledkom liečby.

Kľúčové slová: inhibítory tyrozínkinázy, nežiaduce účinky, manažment nežiaducich účinkov TKI.

The incidence and management of side effects of tyrosine kinase inhibitors for treatment of chronic myeloid leukemia

In the last decade, the development of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, has brought about unprecedented change in the way newly diagnosed, chronic-phase chronic myeloid leukemia patients are treated. Next-generation tyrosine kinase inhibitors were initially indicated for imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia patients. In comparison with the previous standards of care, benefits with these tyrosine kinase inhibitors have included more rapid response rates, increased survival, and fewer side effects. The improved long-term outcomes have altered the approach to management of chronic myeloid leukemia from a progressive fatal disease with a poor prognosis to a chronic condition similar to diabetes or hypertension. Prolonged survival increases the need for patient education, support, monitoring, and assistance with adverse event management. Even low-grade side effects can adversely affect patients' quality of life and, therefore, require prompt attention to prevent long-term complications or suboptimal outcomes. Knowledge of adverse effects and their timely resolution, we can contribute to an optimal outcome.

Key words: tyrosine kinase inhibitors, side effects, management of side effects of TKI.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(1): 19–23

Úvod

Cielená liečba s inhibítormi tyrozínkinázy (TKI) v porovnaní s takzvanou „predimatinibovou érou“ prináša jasný benefit pre pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou (CML). Okrem rýchlejších a hlbších odpovedí na liečbu je potvrdené zlepšenie obdobia bez progresie ochorenia (PFS), predĺžené celkové prežívanie (OS) a podstatne nižší počet nežiaducich účinkov (NÚ). Lepšie výsledky dlhodobej terapie alterovali aj otázky manažmentu CML, a to z progredujúceho ochorenia so zlou prognózou na ochorenie chronické, podobné diabetu alebo hypertenzii (1, 2, 3). Dlhšie prežívanie (OS) však zvyšuje potrebu edukácie pacientov, podporu, monitorovanie a riešenie NÚ.

Nežiaduce účinky počas liečby s imatinibom a ich manažment

Imatinib mesylát (Glivec) pôsobí ako selektívny kompetitívny inhibítor tyrozínových kináz Abl, Bcr-Abl, c-kit, Arg, PDGFR- α , PDGFR- β (4, 5).

Po perorálnom užití sa imatinib (IM) vstrebáva rýchle a dosahuje maximálnu hladinu do 1 – 3 hodín po aplikácii, a to bez ohľadu na súčasné užitie jedla. Biologická dostupnosť látky je viac ako 97 % a počas pôsobenia je medzi 15 – 20 hodinami, čo umožňuje užitie lieku v jednej dennej dávke. IM je v plazme viazaný takmer kompletne na bielkoviny, najmä na albumín. Liek je metabolizovaný v pečeni prevažne izoenzymom CYP3A4. Výsledkom degradácie je rad metabolitov, ktoré sa vylučujú z organizmu prevažne stolicou (70 %) a v menšej miere močom (30 %).

Imatinib (Glivec) je liek s veľmi dobrou toleranciou. Nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa toxicity sú zriedkavé a sú pomerne dobre zvládnuteľné symptomatickou liečbou (5, 6, 7, 8).

Hematologická toxicita závisí od viacerých faktorov a častejšia je u chorých s neskorou chronickou fázou, eventuálne u predliečených pacientov. Neutropéniu a anémiu je možné zvládnuť redukciami dávky lieku, jeho prechod-

ným vynechaním alebo aplikáciou rastových faktorov (G-CSFs, ESPs). Pri prolongovanej alebo závažnej a opakovanej cytopénii je nutné vylúčiť hematologickú progresiu (9, 10).

Nehematologická toxicita sa najčastejšie prejavuje komplikáciami zo strany tráviaceho traktu (nevoľnosť, hnačky, dyspepsia). Závažnejšou komplikáciou môže byť hepatotoxicita, preto je dôležité nepodávať súbežne preparáty interferujúce s cytochrómovým systémom P-450. Konkomitantnú liečbu, ktorú pacient užíva z iných ako hematologických príčin, je takisto potrebné, s ohľadom na interakciu, konzultovať s ošetroujúcim lekárom. Podobne je dôležité upozorniť pacienta na spôsob stravovania počas podávania imatinibu: užívať liek s jedlom, zapíjať väčším množstvom vody a vyvarovať sa príjmu niektorých potravín (grapefruit, grapefruitové šťavy, sevilské pomaranče, karambola, čaj z trezalky) (8, 11).

Retencia tekutín, ktorá je častá komplikácia najmä v úvode liečby, si občas vyžaduje aplikáciu

diuretik alebo redukcii lieku. V súvislosti s liečbou imatinibom bolo publikovaných niekoľko prác, kde sa uvádza výskyt pľúcnych komplikácií. Okrem kašľa a dýchavičnosti (9 – 16 %) boli opísané aj zriedkavejšie, ale závažné komplikácie ako pľúcna fibróza a pneumonitída (drug-induced pneumonitis). Ohnishi et al. (12) uvádzajú, že u časti pacientov sa vyskytla pneumonitída, ak bol podávaný IM ako „retreatment“. Včasná diagnóza, vynechanie imatinibu, liečba kortikosteroidmi a prechod na dasatinib viedli k ústupu tejto zriedkavej komplikácie (7). V tabuľke 1 uvádzame výskyt najčastejších NÚ sprevádzajúcich liečbu imatinibom a ich ovplyvnenie. Intenzita a závažnosť NÚ liečby TKI je hodnotená pomocou stupnice uvádzanej kritériami NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (<http://ctep.cancer.gov>) (12, 13, 14, 15, 16).

Predpokladaná kardiálna toxicita imatinibu vyplývajúca z laboratórneho výskumu sa v klinickej praxi nepotvrdila a výskyt komplikácií týkajúcich sa kardiálnej toxicity počas liečby imatinibom nepresahuje bežné riziko nachádzajúce sa v celkovej populácii.

Nežiaduce účinky počas liečby s dasatinibom a ich manažment

Dasatinib (Sprycel) je duálny inhibítor Abl kinázy, Src kinázovej rodiny (Lck, Fyn, Hck, Lyn, Src), c-kitu, PDGFR-a a súčasne pôsobí aj ako inhibítor kinázy ephrinového receptora (8, 11, 17, 18).

Po perorálnom podaní sa liek rýchle vstrebáva a maximálnu koncentráciu v plazme dosahuje do 1 – 3 hodín po aplikácii. Vstrebávanie dasatinibu je síce ovplyvnené žalúdočným pH (najmä po použití inhibítorov protónovej pumpy alebo H₂-antagonistov), ale liek je možné užívať podľa SPC po viac ako 2 hodinách po požití antacid. Zvýšené vstrebávanie lieku je po tučnom jedle. Významná je väzba dasatinibu na proteíny plazmy (90 %). Preparát je schopný prenikať aj hematoencefalickou bariérou a dosahovať účinné koncentrácie v likvore. Hlavnou cestou eliminácie z organizmu je hepatálny metabolizmus – dasatinib je biologicky transformovaný systémom enzýmov P450. Iba 20 % lieku sa vylučuje v nezmenenej forme, 80 % lieku odchádza z organizmu stolicou.

Aj dasatinib môže viesť k myelosupresii, pre riešenie NÚ platia analogické zákonitosti, ktoré sú uvedené pri imatinibe.

Z nehematologických NÚ sú najčastejšie retencia tekutín, periférne edémy, dýchavičnosť, pohrudničné výpotky, perikardiálne výpotky, tráviace ťažkosti, ale aj cefalea a artralgie.

Tabuľka 1. Výskyt a manažment najčastejších NÚ u pacientov s CP CML liečených imatinibom

Hematologické NÚ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neutropénia stupeň 3/4 (ANC < 1 x10⁹/L): prerušiť liečbu až do vzostupu ANC ≥ 1,5 ■ Trombocytopenia stupeň 3/4 (Tr < 50x10⁹/L): prerušiť liečbu až do vzostupu Tr ≥ 75 000 ■ Aplikácia rastových faktorov v kombinácii s imatinibom v prípade rezistentnej neutropénie
Nehematologická toxicita: stupeň závažnosti 2/3	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hnačka: podporná liečba ■ Edém: diuretiká, podporná liečba ■ Retencia tekutín (pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, edémy, ascites): diuretiká, podporná liečba, redukcia dávky, prerušenie, alebo vysadenie lieku. ECHO srdca za účelom vyšetrenie EF ľavej komory. ■ GIT: užiť liek s jedlom a s väčším množstvom vody ■ Svalové kŕče: kalcium, tonic ■ Raš: lokálne alebo systémové steroidy, redukcia dávky, prerušenie liečby, vynechanie liečby ■ Ak niektorý zo stupňov 2 alebo 3 toxicity neodpovedá na liečbu, liečiť ako stupeň 4.
Nehematologická toxicita: stupeň závažnosti 4	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vynechanie lieku do poklesu toxicity na stupeň ≤ 1, potom zvážiť dávku redukovanú na 25 % – 33 % (nie menej ako 300 mg). ■ Zvážiť zmenu TKI na dasatinib, nilotinib, alebo zaradenie do KŠ.
Nehematologická toxicita – pečeň	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stupeň 2: Vysadiť liek do poklesu na ≤ 1 stupeň toxicity, potom podať 25 % – 33 % redukovanej dávky (nie menej ako 300 mg). ■ Vyhodnotiť ďalšie hepatotoxické lieky, včítane acetaminofenu. Zvážiť zmenu na iný TKI alebo KŠ. ■ Stupeň 3: Zvážiť zmenu na dasatinib, nilotinib alebo zaradenie do KŠ.

Podľa NCCN. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous leukemia. Version 1.2012. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2012.

Tabuľka 2. Výskyt a manažment najčastejších NÚ u pacientov s CP CML liečených dasatinibom

Hematologická toxicita	<ul style="list-style-type: none"> ■ G 4 neutropénie (ANC < 500): Prerušiť liečbu až do vzostupu ANC ≥ 1000 ■ G 3-4 trombocytopenie (Tr < 50 000): ■ Prerušiť liečbu do vzostupu Tr ≥ 50 000 ■ Rastové faktory môžu byť aplikované v kombinácii s dasatinibom u pacientov s rezistentnou neutropéniou a trombocytopéniou
Nehematologická toxicita – stupeň 2 alebo 3	<ul style="list-style-type: none"> ■ Retencia tekutín (ascites, edémy, pleurálne a perikardiálne výpotky): diuretiká, podporná liečba ■ Pleurálny/perikardiálny výpotok: diuretiká, prerušenie liečby, ak má pacient výrazné symptómy – krátkodobá aplikácia steroidov (prednison 20 mg/denne x 3) ■ Cephalea, hnačka: podporná liečba ■ GIT: užiť medikáciu s jedlom a väčším množstvom vody ■ Raš: lokálne alebo systémové steroidy, redukcia dávky, prerušenie alebo vynechanie liečby ■ Ak pacient so stupňom toxicity 2 alebo 3 neodpovedá na symptomatickú liečbu, liečiť ako stupeň 4
Nehematologická toxicita – stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vynechať liek do poklesu na stupeň 1 alebo lepšie a potom zvážiť liečbu s redukovanou dávkou v závislosti od iniciálnej dávky, alebo zmeniť na nilotinib alebo imatinib

Podľa NCCN. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous leukemia. Version 1.2012. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2012.

Nehematologická toxicita asociovaná s tráviacim systémom bola zväčša stupňa 1 a 2. Bol zaznamenaný aj výskyt alergických reakcií. V poslednom období je v literatúre sústredená väčšia pozornosť v súvislosti s PAH (pľúcna arteriálna hypertenzia), jej výskyt, podobne aj výpotky, sa minimalizovali s poklesom dennej dávky dasatinibu zo 140 mg na 100 mg denne (7, 19). U pacientov s dokázanou lymfocytózou so záchytom veľkých granulovaných lymfocytov sa v liečbe odporúča krátkodobá aplikácia kortikosteroidov (20). Podrobnejší opis NÚ počas liečby s dasatinibom, ako aj ich riešenie je uvedené v tabuľke 2.

Nežiaduce účinky počas liečby s nilotinibom a ich manažment

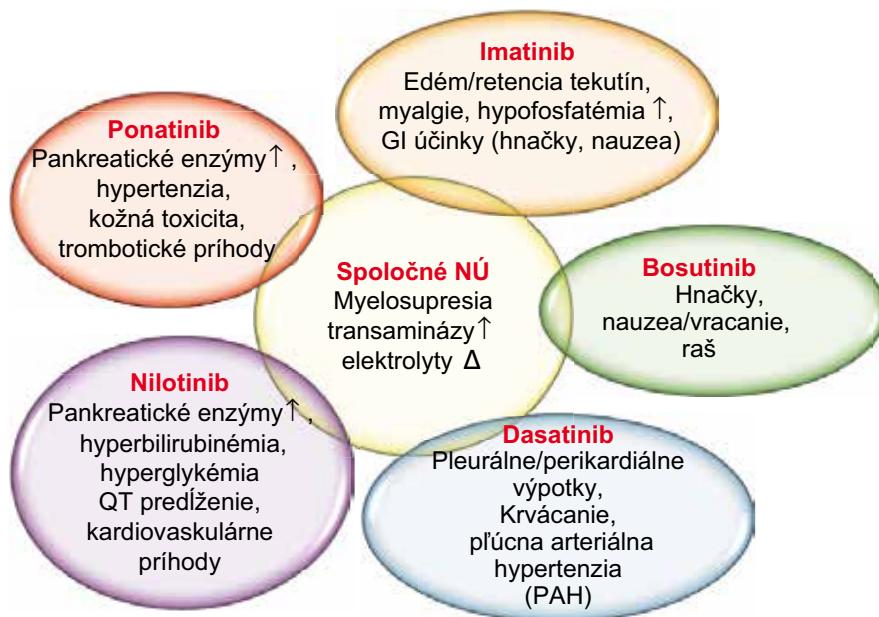
Nilotinib (Tasigna) je selektívny kompetitívny inhibítor tyrozínovej kinázy Bcr-Abl, PDGFR, c-kitu, CSF-1R, DDR (disoidin dimain receptor) a ephrinu A4. Jeho selektivita sa prejavuje tým, že je významne menej účinným inhibítorom PDGFR a kitu v porovnaní s IM.

Po perorálnom užití sa liek vstrebáva približne z jednej tretiny a dosahuje maximálnu koncentráciu s mediánom 3 hodín po aplikácii (7, 9).

Tabuľka 3. Výskyt a manažment najčastejších NÚ u pacientov liečených nilotinibom

Predĺženie QT intervalu	<ul style="list-style-type: none"> EKG s QTc > 480 msec: vynechať liek EKG (QTc) je potrebné vyhodnotiť bazálne, 7 dní po začatí liečby a periodicky pri zmene dávky
Hematologická toxicita	<ul style="list-style-type: none"> Stupeň 3/4 neutropénie (ANC < 1,0) prerušenie liečby do vzostupu ANC \geq 1000 Stupeň 3/4 trombocytopenie (počet Tr < 50 000) – prerušiť liečbu do vzostupu Tr \geq 50 000 Rastové faktory môžu byť aplikované v kombinácii s nilotinibom u pacientov s rezistentnou neutropéniou alebo trombocytopeniou
Nehematologická toxicita- špecifické intervencie (stupeň závažnosti 2 alebo 3)	<ul style="list-style-type: none"> Cephalea, nauzea, hnačky: suportívna liečba Raš: lokálne alebo systémové kortikoidy, redukcia dávky, prerušenie alebo vynechanie Ak nejaký stupeň toxicity 2 alebo 3 neodpovedá na symptomatickú liečbu, liečiť ako stupeň 4
Nehematologická toxicita- stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> Vynechať liek do poklesu na stupeň \leq 1 a potom začať redukovanou dávkou (400 mg 1-krát denne). Ak je to klinicky vhodné, zväziť eskaláciu dávky na 300 – 400 mg 2-krát denne, v závislosti od iniciálnej dávky
Nehematologická toxicita - pečeň	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšené hladiny sérových lipáz, amylázy, bilirubín a/alebo transamináz (stupeň \geq 3): vynechať liek do poklesu sérových hladín na stupeň \leq 1. Začať nilotinibom v dávke 400 mg 1-krát denne

Podľa NCCN. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous leukemia. Version 1.2012. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2012.

Obrázok 1. Spektrum nežiaducich účinkov (NÚ) u CML pacientov počas liečby TKI

Vstrebávanie nilotinibu je významne ovplyvnené príjmom jedla. Nilotinib na rozdiel od predchádzajúcich TKI má striktné odporúčenie užívať liek nalačno. Je nutné byť nalačno 1 hodinu pred a 2 hodiny po užití lieku. V prípade nedodržania uvedeného režimu môže dôjsť k zvýšeniu účinnosti lieku v organizme, a tým aj nárastu toxicity.

V medzinárodnej klinickej štúdii ENACT autori predstavujú prehľad najčastejšie sa vyskytujúcich komplikácií u pacientov liečených s nilotinibom po zlyhaní liečby IM a uvádzajú, že incidencia nových NÚ klesala s postupom času liečby (21, 22, 23).

Hematologická toxicita nilotinibu je menej výrazná ako počas liečby s dasatinibom. Z nehematologických prejavov sú to kožné zmeny (vyrážka, raš), periférne edémy, cefalea a hnačky. Častejšie sú biochemické abnormality (zvýšenie glykémie, hepatálnych testov, pankreatických enzýmov – amylázy a lipázy, hypofosfatémia a hyperbilirubinémia) (16, 17, 24, 25). Elevácia pankreatických enzýmov bola spojená s rozvojom pankreatitídy iba výnimočne, zväčša u pacientov s anamnézou prekonanej pankreatitídy. Je zaujímavé a povzbudivé, že aj napriek štruktúrnej podobnosti nilotinibu s imatinibom exis-

tuje iba minimálna skrížená tolerancia medzi týmito dvomi liekmi. V praxi to znamená, že závažné NÚ, ktoré viedli k vysadeniu imatinibu, sa nemusia opakovať počas liečby s nilotinibom. Podrobnejší prehľad komplikácií počas liečby s nilotinibom a možnosti ich riešenia sú uvedené v tabuľke 3 a na obrázku 1.

Nežiaduce účinky počas liečby s bosutinibom a ich manažment

Bosutinib (Bosulif) je duálny kompetitívny Src a Abl TKI, chemicky ide o syntetický chinolónový derivát. Liek pôsobí minimálne inhibične na PDGFR a c-kit, má teda vyššiu špecifickosť, preto jeho použitie z hľadiska terapeutického, ako aj z hľadiska NÚ môže byť pre pacienta prijateľnejšie ako použitie klasických TKI. Absorpcia lieku s jedlom je pomerne pomalá s mediánom času do dosiahnutia najvyššej koncentrácie 6 hodín. Liek sa prednostne metabolizuje v pečeni. Odporúčaná dávka je 500 mg bosutinibu jedenkrát denne (každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg alebo 500 mg bosutinibu). Dávky vyššie ako 600 mg nie sú odporúčané (19, 20, 26, 27).

Myelosupresia sa vyskytla vo včasnom období liečby s bosutinibom, avšak bola zväčša mierneho alebo stredne závažného stupňa. Neutropénia a trombocytopenia boli v 18 % a 24 % a ich výskyt bol v porovnaní s dasatinibom podstatne nižší. Je to zrejme ovplyvnené vyššou špecifitou inhibície (inhibícia Abl a Src kinázy s minimálnym vplyvom na PDGFR a c-kit). Bosutinib neovplyvňuje funkcie trombocytov.

Najčastejšími NÚ boli nauzea (43 %), vracanie (32 %) a hnačky (82 %), ktoré ustúpili buď spontánne, alebo ich bolo možné zvládnuť konkomitantnou medikáciou, eventuálne redukciou dávky lieku. Retencia tekutín a pleurálne výpotky sa vyskytli u menej ako u 1 % pacientov, zväčša išlo o chorých predliečených dasatinibom. Podobne nízky počet pacientov bol zaznamenaný so zvýšením hladín sérovej lipázy a pečefových transamináz (26, 27).

Bosutinib nepredlžuje QTc interval. V prípade toxicity postupujeme obdobne ako pri ostatných TKI, a to v závislosti od stupňa NÚ (zníženie dávky, prechodné prerušenie liečby a /alebo definitívne ukončenie liečby).

Nežiaduce účinky počas liečby s ponatinibom a ich manažment

Ponatinib (Iclusig), potentný perorálny pan-Bcr-Abl TKI, ukázal významnú klinickú aktivitu k početným kinázam a je jedným z najslubnejších liekov proti mutácii T315I. Na základe výsled-

kov ponatinibu v predklinických štúdiách bola dokázaná jeho aktivita aj proti FLT3 (Fms-like tyrosine kinase-3), c-kitu, FGFR, VEGFR a PDGFR, ktoré sú významné v patogenéze CML (4, 7, 28).

Trombocytopenia stupňa 3/4 sa vyskytla u 9% pacientov bez dôkazu neutropénie stupňa 3 alebo 4.

V roku 2012 boli publikované, podobne ako aj pri niektorých iných TKI, krvácania spôsobené aberantnou funkciou trombocytov. Tento efekt je nezávislý od trombocytopenie, ako aj od dávky lieku. Autori tento nepriaznivý účinok vysvetľujú ako dôsledok aktivity ponatinibu na široké spektrum kľúčových kináz (SFK, KIT, VEGFR2, PDGFR alfa, FGFR1). Kinázy SFK, Lyn a Fyn majú kritický význam pri včasnej aktivácii doštičiek (29, 30).

Z nehematologickej toxicity boli najčastejšie nepriaznivé účinky elevácia lipázy a amyláz.

Okrem arteriálnej trombózy a myelosupresie stupňa 3/4 sú aj gastrointestinálne (pankreatitída) a kardiálne komplikácie, s ktorými bude potrebné počas liečby s ponatinibom počítať. Kantarjian et al. (27) prezentovali v rámci ASH 2013 efektívnosť a bezpečnosť ponatinibu u pacientov, u ktorých zlyhala liečba s nilotinibom (PACE trial) a zaznamenali výskyt závažnejších kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych komplikácií a PAOD u 6 %, 4 % a v 2 %.

Kardiálne a vaskulárne komplikácie liečby s TKI

Kardiálna toxicita je vzácna, ale potenciálne závažná komplikácia terapie TKI. Aj keď všetky 3 TKI môžu viesť k predĺženiu QT intervalu na EKG, výraznejšie boli tieto zmeny pozorované pri nilotinibe, čo môže zvýšiť riziko život ohrožujúcich komplikácií, najmä porúch srdcového rytmu. Preto je dôležité sa vyvarovať súbežnému podávaniu niektorých liekov, ktoré predlžujú interval QT a pravidelne je potrebné kontrolovať nielen EKG, ale aj kardiologicky týchto pacientov. Ako je potrebné postupovať v prípade zistenia predĺženia QTc > 480 msec, uvádzajú odporúčania ELN, 2013 (1, 4, 6, 10, 22).

V publikovaných klinických štúdiách s nilotinibom a dasatinibom sa však potvrdilo toto predĺženie pri menej ako v jednom percente prípadov. Vyšší výskyt kardiálnych a vaskulárnych komplikácií bol zaznamenaný počas klinickej štúdie ENESTnd, hlavne v ramene, v ktorom bol nilotinib podávaný v dennej dávke 800 mg. V súvislosti s výskytom arteriosklerotických komplikácií, predovšetkým výskytom CAD (coronary arterial disease), CVD (cerebral vascular disease) a PAOD (peripheral arterial occlusive disease), boli publikované články poukazujúce na ich vyšší

výskyt u pacientov liečených s TKI. V časopise Leukemia autori prezentovali súbor 159 pacientov, ktorých prospektívne sledovali pre výskyt PAOD pomocou vyšetrenia ABI (ankle-brachial index). Patologická hodnota (ABI < 0,9) bola potvrdená u pacientov liečených s IM v prvej línii (6,3 %), u liečených s nilotinibom v 1. línii (26 %) a u liečených s nilotinibom v 2. línii liečby CML (35,7 %). Detrimentálny efekt bol evidentný napriek kratšej liečbe s nilotinibom (medián 30 mesiacov verus 102 mesiacov s IM) (11).

V ďalšej klinickej štúdií Kim et al. (20) hodnotili 27 pacientov s PAOD a zistili, že všetci pacienti dostávali nilotinib vrátane 20 pacientov, ktorí dostávali nilotinib v oboch líniiach liečby. Tieto prípady boli závažnejšie a vyžadovali si PTA (perkutánnu transluminálnu angioplastiku) u 33,3 %, implantáciu stentu u 22,2 % a amputáciu končatiny u 22 % pacientov. Pozorovania Kima a neskôr aj Aichberga et al. potvrdili asociáciu medzi nilotinibom a akceleráciou aterosklerózy (1, 20).

Imunomodulačné účinky inhibítorov tyrozínkinázy

Imunomodulačné účinky jednotlivých TKI podrobne prezentovali viaceré práce. V *in vitro* štúdiách detailne hodnotili vplyv TKI na jednotlivé bunky imunitného systému (T-lymfocyty, B-lymfocyty, NK-bunky), ako aj MDSC (myeloid-derived suppressor cells) alebo Tregs (T-cell regulatory). Ako uvádzajú Whiteside a Lindeau (15), tieto bunky, ktoré za normálnych okolností prispievajú k periférnej tolerancii, u pacientov s nádormi zvyšujú rast a prežívanie nádoru.

Po aplikácii imatinibu a dasatinibu bola dokázaná redukcia NK-bunkovej toxicity a produkcie cytokínov, avšak účinky nilotinibu v alterácii NK-cytotoxicity neboli jednoznačné. Podobne účinky TKI na T-lymfocyty sú rozporuplné. Kým niektorí autori potvrdili, že imatinib a dasatinib blokujú funkcie normálnych T-buniek *in vitro*, ďalšie štúdie uvádzajú, že inhibujú proliferáciu oboch CD4+ a CD8+ T-lymfocytov (15).

Aj napriek potvrdeným imunopresívnym účinkom TKI *in vitro* nebol zistený zvýšený výskyt infekcií, sekundárnych malignít alebo autoimunitných ochorení u pacientov liečených s TKI vo veľkých randomizovaných klinických štúdiách (26). Assouline opísala iba niekoľko prípadov panikulitídy u imatinib-rezistentných pacientov liečených dasatinibom a Dumane našiel 8 prípadov sekundárnych malignít počas liečby s IM (15). Ďalšie prípady uvádzajú asociáciu dasatinibu s vírusovými infekciami (parvovírus B19 a herpes virus 6), ako aj reaktiváciu CMV infekcie. V súčasnosti sa niektoré práce venu-

jú úlohe imunoregulačných génov v asociácii s odpoveďou na TKI liečbu. Aj napriek potvrdeným imunoinhibičným účinkom TKI *in vitro*, v kontraste, hlavne dasatinib sa zdá, že vedie k modifikácii imunitného systému zvýšením priamej cytotoxicity a znížením počtu Tregs, čo môže mať priaznivý efekt na výsledky liečby.

Opatrnosť pri súbežnom podávaní iných liekov spolu s TKI

TKI sú v ľudskom organizme metabolizované v pečeni pomocou enzymatického systému cytochrómu P450, hlavne pomocou jeho izoenzýmu CYP3A4. Tento systém slúži na premenu a spracovanie celého radu liekov, čo môže viesť pri užívaní ďalších liekov k nežiaducim interakciám. Niektoré súbežne užívané lieky môžu zvyšovať a iné znižovať a tak ovplyvňovať vlastný terapeutický účinok TKI, ale viesť aj k nežiaducim účinkom zvýšením liekovej toxicity.

Súbežne užívané lieky, ktoré systém CYP3A4 inhibujú, môžu plazmatickú hladinu zvyšovať (claritromycín, erytromycín, antimykotiká ketokonazol, itraconazol a vorikonazol, cyklosporín, ako aj niektoré analgetiká). Do kategórie inhibítorov CYP3A4 systému sa zaraďuje aj šťava z grapefruitu.

Súbežne užívané lieky, ktoré vedú k zníženiu hladiny TKI, sú lieky aktivujúce CYP3A4 (kortikoidy, antituberkulotiká, antiepileptiká, rovnako ako aj niektoré čaje – trezalka).

Súbežne užívané lieky, ktoré sú rovnako ako TKI substrátom systému CYP3A4, môžu byť úspešnejšie v „súťaži“ o obsadenie enzymatického systému, a týmto mechanizmom môžu zvýšiť hladinu TKI v plazme. Patria sem – diazepam, cyklosporín, tacrolimus, amlodipin, verapamil, lovastatin, pimozid, chinín a celý rad ďalších prípravkov.

Záver

Ani jeden liek nie je bez nežiaducich účinkov. V súvislosti s liečbou TKI profil NÚ závisí od stupňa ich inhibície. Na základe doterajších poznatkov a informácií z klinických štúdií, ktoré sa venujú hodnoteniu bezpečnosti TKI, je potrebný pri voľbe TKI individuálny prístup u každého pacienta zvlášť. U refraktérnych pacientov je najdôležitejšie dosiahnutie kontroly ochorenia. U pacientov s intoleranciou je zvolenie vhodného lieku na základe ďalšej komorbidity, ako je diabetes, kardiovaskulárne rizikové faktory, pľúcne komplikácie a iné.

Vzhľadom na to, že vďaka kvalitnej liečbe s TKI populácia pacientov s CML starne a užíva v súvislosti s komorbiditou aj iné lieky, je potreb-

né každé nasadenie novej liečby konzultovať s príslušným hematológom, u ktorého sa pacienti s CML liečia. Otázkou zostáva, či podávaním druholíniových inhibítorov tyrozínkinázy v 1. línii bude výskyt nežiaducich účinkov nižší, zvlášť pri dlhotrvajúcej morbidite: akcelerácia arteriosklerózy počas liečby s nilotinibom; pleurálne a perikardiálne výpotky počas liečby s dasatinibom; gastrointestinálna toxicita a elevácia hepatálnych testov počas liečby s bosutinibom a klinicky dokázaná pankreatitída u liečených s ponatinibom. Na posúdenie dlhotrvajúcej toxicity je však potrebné viac údajov.

Literatúra

1. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol.* 2011;86:533–39.
2. Alvandi F, Kwitkowski VE, Ko, CHW, et al. U. S. Food and drug administration approval summary: omacetaxine mesylate as treatment for chronic myeloid leukemia. *Oncologist.* 2014;19:94–99.
3. Bhamidipati PK, Kantarjian H, Cortes J, et al. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Ther Adv Hem.* 2013;4(2):103–117.
4. Baccarani M, Deininger M W, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013. *Blood.* 2013;1–55.
5. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Study (TOPS). *JCO.* 2010;28(3):424–430.
6. Breccia M, Tiribelli M, Alimena G. Tyrosine kinase inhibitors for elderly chronic myeloid leukemia patients: a systematic review of efficacy and safety data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84(1):93–100.
7. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: The role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol.* 2012;10:14–24.
8. Faber E, Indrák K, et al. *Chronická myeloidní leukemie.* Praha: Galén; 2010: 234.
9. Iurlo A, Ubertis A, Artuso S, et al. Comorbidities and polypharmacy impact on complete cytogenetic response in chronic myeloid leukaemia elderly patients. *Eur J Internal Med.* 2014;25:63–66.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia.* V4.2013.
11. Giles FJ, Mauro MU, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia.* 2013: 1–6.
12. Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, et al. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib. *Leukemia.* 2006;20:1162–1164.
13. Bergeron A, Bergot E, Vilela G, et al. Hypersensitizivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J Clin Oncol.* 2002;20:4271–4272.
14. Hideaki Y, Yukihiko S, Masashi B, et al. Drug-induced pneumonitis associated with imatinib mesylate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2008;75:350–354.
15. Kreutzman A, Porkka K, Mustjoki S. Immunomodulatory effects of tyrosine kinase inhibitors. *International trends in immunity.* 2013;1(3):17–28.
16. Rajda J, Pradumna D, Phatak J. Reversible drug-induced interstitial pneumonitis following imatinib mesilate therapy. *Am. J. of Hematology.* 2005;79:79–82.
17. O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1. 2013* [online]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Available from: <<http://www.nccn.org>>.
18. Saglio G, Fava C. Practical monitoring of chronic myelogenous leukemia: when to change treatment. *J Natl Compr Nanc Netw.* 2012;10:121–129.
19. Cortes JE, Kantarjian H, Brummendorf T, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood.* 2011;118(17):4567–4576.
20. Kim D, Zaritsky A, et al. Safety and efficacy of third-line bosutinib in imatinib and dasatinib resistant or intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):abstract 6514.
21. Nicolini FE, Turkina A, Shen YX, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer.* 2012;118(1):118–126.
22. Tefferi A. Nilotinib treatment/associated accelerated atherosclerosis: when is the risk justified? *Leukemia.* 2013;27:1939–1943.
23. Tóthová E, Kafková A. *Chronická myelocytová leukémia.* Košice: Equilibrium, 2014. 145.
24. Ráčil Z, Rážga F, Drapalova J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica.* 2013;98:e124–e126.
25. Tóthová E, Kafková A, Fricová M, et al. Immune-mediated complications during interferon alpha therapy in chronic myelogenous leukemia. *Neoplasma.* 2002;49(2):91–94.
26. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2014;123(9):1309–1318.
27. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Efficacy and safety of ponatinib following failure of nilotinib in patients with chronic phase CML in the PACE trial. *Blood.* 50th ASH, 2013;abstract 2738.
28. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2075–2088.
29. Neelant P, Marin D, Laffan D, et al. Platelet dysfunction associated with ponatinib, a new pan BCR-ABL inhibitor with efficacy for chronic myeloid leukemia resistant to multiple tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2012;97(9):1444.
30. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2009;114(2):261–263.

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.
Ústav lekárskej a klinickej biofyziky
LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
etothova@post.sk

