

# KRONIČNA LIMFATIČNA LEVKEMIJA

## CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

AVTORJI / AUTHORS:

Doc.dr. Helena Podgornik,  
univ.dipl.inž.kem.inž., spec.med.biok.<sup>1</sup>  
Neda Gržinič, mag.farm.<sup>2</sup>  
Prof.dr. Peter Černelč, dr.med.,  
spec.intern.med.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Oddelek za  
hematologijo, Zaloška 7, Ljubljana

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,  
Zaloška 7, Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: helena.podgornik@kclj.si

## 1 UVOD

Kronična limfatična levkemija (KLL) je bolezen, pri kateri se v venski krvi, kostnem mozgu, limfatičnem tkivu in vranici kopičijo majhni, nefunkcionalni limfociti B, ki morfološko izgledajo zreli (1, 2). Gre za najpogostejšo levkemijo odraslih zahodnega sveta, ki pa navkljub napredku v razumevanju njenega nastanka in razvoju novih zdravil še vedno ostaja za večino bolnikov neozdravljiva.

## POVZETEK

Kronična limfatična levkemija (KLL) je najpogostejša levkemija pri odraslih, ki jo enostavno prepoznamo zaradi limfocitoze v krvni sliki. Za potrditev diagnoze, predvsem pa oceno prognoze potrebujemo zahtevne preiskave od pretočne citometrije do citogenetike, ki jih izvajajo strokovnjaki v specializiranih laboratorijih. Izsledki teh preiskav so pomembni, ko skupaj z bolnikom izberemo, zdravnik in farmacevt pa vodita, predvsem najbolj zahtevne načine zdravljenja. Večino bolnikov, ki so povprečno starejši od 70 let in imajo več kroničnih bolezni, zdravimo manj intenzivno, skrbno pa moramo upoštevati medsebojne vplive novo predpisanih zdravil za zdravljenje KLL z zdravili, ki jih bolnik že prejema, da zagotovimo uspešno zdravljenje s čim manj neželenimi pojavi.

## ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common hematologic malignancy in adults. Absolute lymphocytosis is indicative for diagnosis of CLL which should be further confirmed by sophisticated diagnostic procedures which are performed by experts in specialized laboratories. Confirmation of diagnosis and determination of important prognostic markers is based on findings obtained by flow cytometry and cytogenetics. These findings are of utmost importance when the most demanding treatment is needed. It is chosen in strong collaboration with patient and latter controlled by physician and pharmacist. In majority of cases which are older than 70 years in average and have different comorbidities, treatment is however, less aggressive. Interferences between drugs intended for CLL treatment with other already prescribed drugs should be taken into account to diminish side effects.

Pojavnost bolezni, ki jo ocenjujejo na 3-5 na 100 000 prebivalcev letno, je odvisna od starosti in spola. Pri moških je 2-krat pogostejša kot pri ženskah. Ker je večina obolelih odkrita naključno, je pojavnost na splošno podcenjena. Nanjo močno vpliva tudi geografski dejavnik, saj je bolezen npr. znatno redkejša v Aziji (3).

KLL se pojavlja v družinah. Sorodniki bolnikov s KLL v prvem kolenu imajo trikrat večjo verjetnost kot splošna populacija, da bodo zboleli za KLL. Med sorodniki bolnikov je pogostejša tudi monoklonska B-celična limfocitoza (MBL). Gre za stanje, ko pri osebi najdemo v krvi manjši klon limfocitov B z imunofenotipskimi značilnostmi celic B, kot pri KLL. MBL je predmet poglobljenih raziskav, ker njena vloga pri razvoju KLL ni jasna, z uporabo vse bolj občutljivih diagnostičnih postopkov pa jo srečujemo vedno pogosteje (3).

Vzrokov za nastanek KLL ne poznamo. Raziskave so izključile povezavo z izpostavljenostjo sevanjem, virusnim okužbam in različnim kemikalijam. Izjema so nekateri herbicidi, ki so povzročili bolezen pri kmetijskih delavcih v ZDA (3, 4). Zanesljivo pa vemo, da začne pojavnost KLL po petdesetem letu starosti strmo naraščati (5). Razlogov za to je več. Zmanjšuje se tvorba limfocitov B, medtem ko se napake signalizacije B-celičnega receptorja množijo. Splošno pa ima na nastanek raka vpliv kopičenje reaktivnih kisikovih spojin, ki povzročajo genomsko nestabilnost, zmanjšanje T-celične imunosti in posledično neučinkovito izločanje malignih celic B, ter krajšanje telomer (6, 7). Povprečna starost ob odkritju je pri moških 70 let, pri ženskah 74 let, medtem ko je povprečna starost ob smrti pri moških 74 let, pri ženskah pa 81 let (3).

#### ALI STE VEDELI?

- Levkemija je skupni izraz za maligne novotvorbe hematopoetskega tkiva, pri katerih najdemo levkemične celice v krvi. Limfomi pa so skupina malignih novotvorb limfocitov B ali T. Glede na vrsto celic je torej KLL maligni limfom, ker pa se limfomske celice izplavljajo v kri, govorimo o levkemiji.
- KLL je najpogostejša levkemija odraslih zahodnega sveta. Največji dejavnik tveganja za KLL je poleg starosti še spol. Vzroka, zakaj je KLL pogostejša pri moških kot pri ženskah, ne poznamo.

KLL so dolgo razumeli kot homogeno bolezen, v zadnjem obdobju pa so raziskave pokazale, da gre za morfološko, imunološko in genetsko heterogeno bolezen, kar se odraža tako na njenem poteku kot pri odzivu na zdravljenje (8). Klinično je lahko KLL dolgo stabilna s pričakovano življenjsko dobo, ki je skoraj primerljiva z normalno, do hitro napredujoče, ki vodi v zgodnjo smrt (3). Tretjina bolnikov preživi dlje od 20 let in sploh ne potrebuje zdravljenja. Pri 3-10% bolnikov bolezen hitro napreduje (Richterjev sindrom), lahko

pa preide v prolimfocitno levkemijo. Bolezen lahko spremljajo zapleti, kot so avtoimunska hemolitična anemija, avtoimunska trombocitopenija in okužbe.

## 2 ZNAČILNOSTI BOLEZNI

Klon limfocitov B se pri KLL razraščata, tako da pogosto predstavljajo tudi do 99% vseh mononuklearnih celic v venski krvi. S tem povzročijo zmanjšanje števila normalnih celic imunskega odziva in so neposreden vzrok imunske pomanjkljivosti pri bolnikih s KLL. V nasprotju z večino malignih celic, se pri KLL deli le 2-5% limfocitov B, medtem ko večina celic miruje v G<sub>0</sub> fazi celičnega cikla. Vendar pa imajo te celice znatno daljšo življenjsko dobo (nekaj mesecev) v primerjavi z normalnimi limfociti B (nekaj dni). Delno gre to pripisati rastnim dejavnikom mikrookolja, v večji meri pa zmanjšani hitrosti apoptoze, ki jo povzroči tako zmanjšana aktivnost pro-apoptotičnih kot povečana aktivnost anti-apoptotičnih dejavnikov. Spremenjeno ravnovesje pro- in anti-apoptotičnih dejavnikov, ki je zdaj tudi osrednja tema raziskav novih terapevtskih učinkovin, je posledica nenormalnih genov in proteinov (9).

Doslej niso določili še nobene genetske preureditve, ki bi bila neposredno odgovorna za nastanek KLL, pač pa so zanj značilne številne različne preureditve. Intersticijska delecija na dolgem kraku kromosoma 13 (40-60% bolnikov) ima za posledico izgubo področja, ki ne kodira zapisa za protein, pač pa za nekatere mikroRNA (miR-15a, miR-16-1), ki preko zaviranja tarčnih genov delujejo kot genski regulatorji. Poveča se izražanje genov za proteina Bcl2 in TCL1. Prvi kot zaviralec apoptoze, drugi pa preko aktivacije proteina NFκB in inaktivacije proteina BAD, sta močna dejavnika podaljšane preživetja (10). Mehanizem patogeneze pri drugih pogostejših kromosomskih spremembah je soroden, njihova stična točka pa protein p53. Delecija na kromosomu 17 (okrog 10% nezdravljenih bolnikov) vodi v izgubo tumor supresorja *TP53*, posledično pa proteina p53, ki je glavni mediator apoptoze pri okvari DNA, in ključni dejavnik zagotavljanja genomske stabilnosti. Gen *ATM* na kromosomu 11 (11q22) nosi zapis za kinazo, ki fosforilira p53, njegova izguba (10% bolnikov) pa tako vnovič zmanjša apoptozo. Pri trisomiji kromosoma 12 (10-20% bolnikov) je ključna podvojitev gena *MDM2*, ki pospešuje razgradnjo p53 v proteasomih, s čimer negativno uravnava njegovo aktivnost (9).



Pri večini bolnikov s KLL so dokazali spremenjeno aktivnost signalizacijskih proteinov. Medtem ko je zvečana aktivnost anti-apoptotične PI3K (fosfoinotid 3-kinaza), je domala nefunkcionalna pro-apoptotična protein kinaza R. Z receptorjem povezana tirozin kinaza ZAP-70, ki se praviloma izraža na limfocitih B le pri KLL, podaljša njihovo preživetje tako, da okrepi signalizacijo preko površinskih IgM (9, 11).

## 4 NAPOVEDNI DEJAVNIKI PRI KLL

Določitev ustreznih napovednih dejavnikov ni pomembna le za oceno napredovanja bolezni, pač pa je ključna za izbiro ustreznega zdravljenja glede na tveganje posameznega bolnika in biološko ozadje njegove bolezni. Eden od glavnih izzivov pri KLL je določitev optimalnega časa in načina prvega zdravljenja. Zato je opredelitev nekaterih napovednih dejavnikov pomembna ob postavitvi diagnoze, drugih pa pred začetkom določenega zdravljenja.

Potek bolezni se pri bolnikih znotraj posamezne skupine klinično razvojne stopnje Rai-jeve ali Binet-ove razvrstitve, temelječe na povečanih obodnih bezgavkah, vranici in jetrih ter prisotnosti anemije ali trombocitopenije, lahko znatno razlikuje (12). Ti dve lestvici ob prvem pregledu bolnika le orientacijsko napovedujeta potek bolezni, za natančnejšo oceno poteka, predvsem pa izbire zdravljenja, so se v zadnjem desetletju uveljavili številni napovedni dejavniki temelječi na genetskih, fenotipskih in molekularnih značilnostih levkemičnega klona (13).

Podvojitveni čas limfocitov je preprost parameter, ki dobro odraža kinetiko napredovanja bolezni. Krajši od enega leta označuje hitrejši potek bolezni in krajše preživetje (14). Serumna timidin kinaza,  $\beta$ 2-mikroglobulin, in topni CD23 so prav tako povezani s tumorskim bremenom in preživetjem. Med celičnimi označevalci sta napovedno pomembna prisotnost CD38 in ZAP-70. Napovedni dejavnik, v katerega je bilo usmerjeno zelo veliko raziskav, je mutacijski status gena za težko verigo imunoglobulinov IgV<sub>H</sub>. Izražanje ZAP-70 je povezano z nemutiranim statusom IgV<sub>H</sub> pa tudi s preureditvami gena *TP53*. Vsak od teh kazalcev napoveduje neugoden potek bolezni, njihova uporaba pa je še vedno bolj raziskovalna kot rutinska (12).

Zanesljivo največjo težo in najširšo rutinsko uporabo imajo citogenetske preureditve. Napovedno najugodnejša je

osamljena najdba del(13), pri kateri je celokupno preživetje 133 mesecev, medtem ko je pri bolnikih z normalnim kariotipom 111 mesecev. Napovedno vmesna je tako kot normalni kariotip trisomija kromosoma 12 (114 mesecev), medtem ko sta drugi dve preureditvi, ki ju rutinsko tudi v Sloveniji določamo pri vseh bolnikih s KLL, napovedno neugodni. Pri izgubi gena *ATM* (del(11q)) je srednje preživetje 79 mesecev, pri izgubi gena *TP53* (del(17p)) pa le 32 mesecev (1). Delecija gena *ATM* je značilna za t.i. atipično KLL in za bolnike z izrazito limfadenopatijo. Navadno se odzivajo na zdravljenje, vendar se bolezen praviloma hitro ponovi. Bolniki z del(17p) imajo vedno hiter potek bolezni in so neodzivni na zdravljenje s fludarabinom. Določitev del(17p) pred zdravljenjem je zato ključna zaradi specifičnega zdravljenja z nekaterimi monoklonskimi protitelesi (13).

V zadnjem obdobju so raziskave z uporabo sekveniranja naslednje generacije prinesle novo znanje o genetski kompleksnosti in heterogenosti KLL. Izpostaviti gre napovedno zelo neugodne mutacije gena *TP53* brez istočasne izgube homolognega alela (okrog 5% bolnikov) (15). Kot ponavljajoče so se pokazale mutacije, ki vplivajo na aktivacijo signalizacije preko NOTCH in napake izrezovalno-povezovalnega kompleksa (spliceosome) (16). Pri bolnikih s KLL je spremenjen tudi vzorec metilacije DNA, ki je praviloma hipometilirana. Gre torej za možne nove napovedne dejavnike oziroma potencialne tarče zdravljenja katerih napovedni pomen bo potrebno še potrditi.

## 5 UGOTAVLJANJE BOLEZNI

Prvi pogoj za postavitev diagnoze pri KLL je številčna koncentracija limfocitov B v venski krvi večja od  $5 \times 10^9/L$ . Prav zato je KLL edina podvrsta ne-Hodgkinovega limfoma, pri kateri je venska kri ustrezen vzorec za vse preiskave, ki jih opravimo ob postavitvi diagnoze in histopatološki pregled ni nujen (17). Zdravnik se lahko odloči za punkcijo kostnega mozga, da oceni stopnjo infiltracije z limfomskimi celicami. V tem primeru diagnostične preiskave opravimo tudi na vzorcu kostnega mozga.

Krvna slika je preiskava, ki navadno pripelje bolnika v obravnavo k hematologu. Ob postavitvi diagnoze je število limfocitov večje od  $10 \times 10^9/L$ , pogosto presega tudi  $100 \times 10^9/L$ . V diferencialni krvni sliki najdemo morfološko »normalne« zrele limfocite, ki pa so mehansko občutljivi, zato

pri pripravi krvnega razmaza razpadejo v t.i. Gumprechtove sence. Zaradi infiltracije kostnega mozga z limfociti B imajo bolniki ob odkritju bolezni lahko anemijo, ob napredovanju bolezni pa tudi trombocitopenijo. Imunska trombocitopenija se lahko razvije kadarkoli med potekom bolezni.

Ker je določitev številčne koncentracije limfocitov B ključna za postavitve diagnoze, je pretočna citometrija izhodiščna diagnostična preiskava. Pri KLL imajo limfociti B značilen imunofenotip, po katerem se razlikujejo od drugih limfomov B, in sicer CD5+/CD19+/CD20<sup>šibko</sup>/CD23+/FMC7- (3). Diferencialno diagnostično imunofenotipizacija loči KLL od limfoma plaščnih celic ali spleničnega marginalno-celičnega limfoma. Če pri preiskovancu najdemo klon limfocitov B z značilnim imunofenotipom za KLL, njihova koncentracija pa je manjša od  $5 \times 10^9/L$ , govorimo o MBL. S pretočno citometrijo določamo tudi izražanje proteina ZAP-70, ki je tehnično zahtevno in zato zaenkrat tudi še ni standardizirano (8).

Prisotnost citogenetskih preureditev je ena od značilnosti KLL, vrsta in število teh preureditev pa je neodvisni napovedni dejavnik poteka bolezni (1). Čeprav so apoptotične poti pri KLL nenormalne, pa niso okvarjene, zato limfociti B pri KLL zelo hitro odmrejo, če jih gojimo *in vitro* (9). Ta njihova lastnost, po kateri se znatno razlikujejo od večine malignih celic, otežuje standardno citogenetsko preiskavo, ki temelji na analizi metafaznih kromosomov deleče se celice. Odkritje, da dodatek CpG-oligodeoksinukleotida in citokina IL-2 stimulira limfocite B k delitvi *in vitro*, je botroval temu, da se je delež bolnikov, kjer najdemo kromosomske

preureditve s proganjem kromosomov, približal tistemu, kjer jih odkrijemo z molekularno citogenetsko preiskavo fluorescenčno *in situ* hibridizacijo FISH (18). Z uporabo panelov ustreznih DNA-sond, s katerimi določamo prisotnost delecij na dolgem kraku kromosomov 11 ter 13 ter na kratkem kraku kromosoma 17, ter trisomije 12 (del(11q), del(13q), del(17p), +12) odkrijemo kromosomske spremembe pri več kot 80 % bolnikov (19). Slika 1 prikazuje pogostnost teh preureditev pri slovenskih bolnikih s KLL, ki je zelo primerljiva z objavami v literaturi.

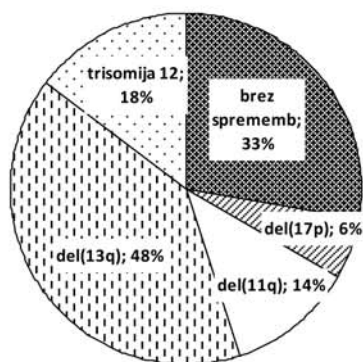
### ALI STE VEDELI?

- Povišana telesna temperatura, nočno potenje in nenamerna izguba telesne teže so sicer nespecifični znaki, so pa zelo značilni za bolnike z limfomi, in jih imenujemo simptomi B. Večina bolnikov s KLL jih splošno sicer nima, zato jo pogosto odkrijemo naključno. Sčasoma pa se poleg teh lahko pojavijo še neboleče povečane bezgavke, utrujenost, izguba apetita ter pogostejše okužbe.
- Večina bolnikov ob postavitvi diagnoze KLL zdravljenja ne potrebuje, 60 % bolnikov pa ga tudi nikoli ne bo.

## 6 ZDRAVLJENJE

Zelo veliko bolnikov ima ob ugotovitvi KLL malo razširjeno bolezen in nima težav. Teh bolnikov ne zdravimo, ampak jih skrbno spremljamo v hematološki ambulanti in pri izbranem družinskem zdravniku (20). V primeru napredovanja bolezni in pojava težav napravimo dodatne citogenetske preiskave za oceno prognoze in izbire najustrežnejšega zdravljenja. Izbira zdravljenja je odvisna od starosti bolnika, njegove fizične zmogljivosti, stopnje razširjenosti bolezni, pridruženih kroničnih bolezni ter opredelitve citogenetskih nepravilnosti.

Bolnikom mlajšim od 60 let brez pridruženih bolezni in z neugodnimi citogenetskimi nepravilnostmi (del(17p), del(11q)), ki napovedujejo hiter potek bolezni, predlagamo program za možnost ozdravitve s kombinacijo intenzivnega zdravljenja s citostatiki in monoklonskim protitelesom ter alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (APKMC), ki je edini možen način ozdravitve bolezni (20, 21, 22).



Slika 1: Pojavnost napovedno pomembnih kromosomskih preureditev pri slovenskih bolnikih s KLL (N=444).

Figure 1: Frequency of recurrent chromosomal aberrations in Slovenian CLL patients (N=444).

Citogenetsko ugodne bolnike intenzivno zdravimo s kombinacijo zdravil R-FC (rituksimab, fludarabin, ciklofosamid), citogenetsko neugodne pa z visokimi odmerki glukokortikoidov in alemtuzumabom ali ofatumumabom s ciljem doseči popolno remisijo bolezni pred APKMC.

Starejše bolnike, ki niso kandidati za intenzivno zdravljenje iz več razlogov, pa zdravimo s kombinacijami rituksimab-klorambucil, rituksimab-fludarabin ali rituksimab-bendamustin. Cilj zdravljenja je zmanjšati tumorsko maso in odpraviti težave. Najpogostejši načini zdravljenja so navedeni v Preglednici 1.

## 6.1 ALKILIRAJOČI CITOSTATIKI

Eno prvih zdravil, ki se je začelo uporabljati za zdravljenje KLL, je **klorambucil**. Še vedno se večinoma uporablja le za zdravljenje starejših bolnikov s pridruženimi kroničnimi boleznimi. Učinkovitost zdravljenja povečamo z dodatkom rituksimaba. Pri bolnikih s hudimi anemijami in/ali trombocitopenijami zdravljenju s klorambucilom dodamo še metilprednizolon (20, 21, 24).

Citotoksično delovanje zdravila **ciklofosamid** temelji na delovanju njegovih alkilirajočih presnovkov na DNA. Zdravilo ima tudi močno imunosupresivno delovanje.

**Bendamustin** je alkilirajoči citostatik, ki se uporablja pri bolnikih, kjer fludarabin ni učinkovit. Neposredno pred bendamustinom je zaradi preobčutljivostnih reakcij potrebno dati premedikacijo z analgetikom/antipiretikom, glukokortikosteroidom in antihistaminikom. Ciklofosamid je visoko do srednje, bendamustin pa srednje emetogen citostatik, zato se ob njuni uporabi priporoča uporaba antiemetika (23, 24).

## 6.2 NUKLEOTIDNI ANALOGI

Pri zdravljenju KLL se iz te skupine večinoma uporablja le **fludarabin**, ki je analog adenzina in deluje tako, da zavira sintezo DNA preko zaviranja encima RNA-polimeraza II na zmanjšano sintezo beljakovin. (23, 24).

## 6.3 GLUKOKORTIKOSTEROIDI

Zdravilo **metilprednizolon** se lahko uporablja kot samostojno zdravilo v velikih odmerkih pri zdravljenju odporne oblike KLL ali v nizkih odmerkih v kombinaciji z nekaterimi citostatiki (20, 22).

## 6.4. MONOKLONSKA PROTITELESA

Zdravilo **alemtuzumab** je humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na antigen CD52, ki je izražen predvsem na površini normalnih in malignih limfocitov B in T v krvi in povzroči lizo teh celic. Z njim zdravimo bolnike, kjer zdravljenje s fludarabinom ni učinkovito ter bolnike z del(17p), katerih preživetje je najkrajše. Zdravljenje z alemtuzumabom zaradi hudih neželenih pojavov in pogostih okužb potrebuje skrben nadzor in dodatno preventivno dajanje protimikrobnih zdravil (23, 24).

**Rituksimab** je himerno mišje/humano monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na transmembranski antigen CD20, ki se nahaja tako na nekaterih običajnih limfocitih, kot na malignih celicah B. Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično apoptozo (23, 24).

**Ofatumumab** je humano monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na poseben epitop, ki zajema tako male kot velike zunajcelične zanke molekule CD20 na običajnih limfocitih B ter malignih celicah B. Vezava ofatumumaba povzroči od komplemента odvisno citotoksičnost in posledično lizo tumorskih celic ter od protiteles odvisno citotoksičnost na celicah, ki izražajo CD20. Novejše raziskave kažejo, da deluje tudi na celice odporne na rituksimab (23, 24).

## 6.5 PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

**Alogenična PKMC**, ki velja za verjetno edino možnost ozdravitve, se uporablja večinoma le pri mlajših bolnikih z izrazito neugodnimi napovednimi dejavniki (del(17p)) ali neodzivnostjo na večino zdravil za KLL, saj je smrtnost zaradi neželenih učinkov zdravljenja precejšnja. **Nemieloblastivna alogenična PKMC**, pri kateri se uporabljajo nižji odmerki citostatikov, je manj toksična in zato primerna tudi za malo starejše bolnike. Z **avtologno PKMC** lahko povečamo delež uspešnosti zdravljenja in podaljšamo čas do ponovnega nastopa težav, vendar klinične raziskave do sedaj niso potrdile prednosti avtologne PKMC pred standardnim zdravljenjem (20, 22).

## 6.6 NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU KLL

Za zdravljenje KLL še vedno potekajo številne klinične raziskave z uporabo novih, predvsem tarčnih zdravil. Neka-

Preglednica 1: Nekatero najpogostejše uporabljene sheme za zdravljenje kronične limfatične levkemije (20, 22, 23).

Table 1: Some of the most commonly used schemes for the treatment of chronic lymphocytic leukemia (20, 22, 23).

Zdravljenje	Način dajanja	Odmerek zdravila	Število krogov zdravljenja	Interval med zaporednimi krogi zdravljenja
klorambucil (metilprednizolon)	p.o.	10 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-5.dan (32 mg m <sup>2</sup> ; 1.-5.dan)	4-8	28 dni
fludarabin	p.o.	40 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-5.dan	4-8	28 dni
fludarabin	i.v.	25 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-5.dan	4-8	28 dni
fludarabin ciklofosfamid	p.o.	40 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-5.dan 150 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-5.dan	4-8	28 dni
fludarabin ciklofosfamid	i.v.	25 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-3.dan 250 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-3.dan	4-8	28 dni
fludarabin ciklofosfamid rituksimab	i.v.	25 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-3.dan 250 mg/m <sup>2</sup> ; 1.-3.dan 375-500 mg/m <sup>2</sup> ; 1.dan	4-8	28 dni
metilprednizolon	i.v.	1000-1500 mg/dan, 1.-3.dan	3-4	21 dni
alemtuzumab	s.c.	30 mg; trikrat tedensko	≤ 36	2-3 dni
bendamustin	i.v.	100 mg/m <sup>2</sup> ; 1., 2.dan	6	28 dni
ofatumumab	i.v.	300 mg/dan 2000 mg/dan	1 2-12	7 dni (1.-8. krog) 28 dni (9.-12. krog)

tera izmed njih so humano monoklonsko protitelo obinutuzumab (GA101) ter selektivna zaviralca kinaz, idelalisib (GS-1101) in ibrutinib. Zdravila preizkušajo kot samostojno zdravljenje ter v različnih kombinacijah z drugimi zdravili za zdravljenje KLL. Rezultati so zelo vzpodbudni, vendar zdravila še niso na voljo za redno uporabo.

morajo biti pozorni na njihove znake. Pozorni morajo biti tudi na znake krvavitve, ki so lahko posledica trombocitopenije (krvavitev v kožo in dlesni, iz telesnih votlin). Če bolnik toži, da se počuti zelo slaboten, ga napotimo k zdravniku, saj je pri bolniku lahko prišlo do anemije. Farmacevt v javni lekarni lahko tudi preveri ustreznost odmerjanja peroralnih zdravil ter možne medsebojne vplive med zdravili.

## 7 VLOGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU KLL

V bolnišnični lekarni se farmacevti vključujemo v zdravljenje KLL na več ravneh. Za bolnike pripravimo individualizirane pripravke s parenteralno citostatično učinkovino ali monoklonskim protitelesom, preverimo ustreznost odmerjanja teh zdravil in pregledamo skladnost teh zdravil z zdravili, ki jih bolnik prejema zaradi zdravljenja drugih bolezni (26).

Glavna naloga farmacevtov v javnih lekarnah je predvsem ustrezno svetovanje bolnikom o pravilnem rokovanju z nevarnimi učinkovinami, med katere sodijo citostatiki. Bolnika je potrebno opozoriti tudi na možnost pojava neželenih učinkov zdravljenja s citostatiki in biološkimi zdravili. Največja težava so predvsem okužbe zaradi nevtropenije, zato

## 8 NEŽELENI UČINKI IN MEDSEBOJNI VPLIVI ZDRAVIL

### 8.1 NEŽELENI UČINKI CITOSTATIČNIH ZDRAVIL

Neželeni učinki pri zdravljenju s citostatiki so posledica citotoksičnega delovanja na maligne in tudi zdrave hitro delče se celice. Najpogostejši neželeni učinki citostatikov, ki se uporabljajo za zdravljenje KLL, so mielosupresija, težave s kožo ter prebavili, sindrom razpada tumorskih celic, motnje reprodukcije, kronična utrujenost ter nastanek sekun-

darnih malignih obolenj. Neželeni učinki, ki se odražajo na prebavilih so slabost in bruhanje, izguba apetita, mukozitis, driska ter zaprtje. Posledica zaviralnega delovanja citostatikov na kostni mozeg so okvare v dozorevanju krvnih celic, kar lahko povzroči anemijo, trombocitopenijo in nevtropenijo, ki se navadno pojavi med 7. in 14. dnevom po začetku zdravljenja. Zaradi zavrtega imunskega sistema so pogoste tudi hude in številne okužbe (bakterijske, virusne, glivične). Neželeni učinki citostatikov na kožo so zelo različni in sicer od izpuščajev, alopecije, do zelo resnih, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Večina citostatičnih učinkovin ima mutageno, kancerogeno, genotoksično in teratogeno delovanje, zato je z zdravlili potrebno rokovati previdno ter v času zdravljenja in nekaj mesecev po njem uporabljati učinkovito zaščito pred zanositvijo. Matere, ki prejemajo citostatična zdravila, ne smejo dojeti (21, 23, 25, 27).

Poleg splošnih neželenih učinkov se pri zdravljenju s citostatičnimi zdravili za zdravljenje KLL kažejo še nekateri drugi neželeni učinki. **Klorambucil** lahko povzroča tudi okvare jeter, bolezni živčevja, sterilni cistitis, intersticijsko pljučno fibrozo ter pljučnico. Pri zdravljenju s **ciklofosfamidom** so pogoste okvare sečil, preobčutljivostne reakcije, povišana telesna temperatura, jetrne okvare, konvulzije, bolezni dihal, zadrževanje tekočin v telesu, srčno-žilni zapleti ter težave z očmi. Neželeni učinki zdravila **bendamustin** so lahko tudi preobčutljivostne reakcije (tudi resne anafilaktične), srčno-žilni zapleti, bolečine v mišicah, mrzlica, povišana telesna temperatura in zadrževanje tekočine v telesu. Med zdravljenjem s **fludarabinom** lahko pride do življenjsko pomembnih avtoimunskih pojavov in sicer do avtoimunske hemolitične anemije, avtoimunske trombocitopenije in trombocitopenične purpure. Ostali pogosti neželeni učinki, ki se pojavljajo pri zdravljenju s fludarabinom so še kašelj, edemi ter okvare nevrološkega sistema (periferna nevropatija, encefalopatija) (23, 25, 27).

## 8.2 NEŽELENI UČINKI MONOKLONSKIH PROTITELES

Najpogostejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z **monoklonskimi protitelesi** so infuzijske reakcije, ki se kažejo s hipotenzijo, hipertenzijo, mrzlico, tahikardijo, kašljem, zvišano telesno temperaturo, glavobolom, težkim dihanjem, kožnim izpuščajem, utrujenostjo in lahko tudi z anafilaktično reakcijo. Te reakcije se lahko pojavijo kljub premedikaciji z analgetiki/antipiretiki, antihista-

miniki in kortikosteroidi. V večji meri se pojavljajo pri začetnih odmerkih in redkeje pri podkožni aplikaciji. Ob zdravljenju z monoklonskimi protitelesi se pogosto pojavlja tudi nevtropenija in številne okužbe, ki se lahko pojavijo tudi do enega leta po končanem zdravljenju. Pogoste so tudi okužbe in reaktivacija virusa hepatitis B pri rituksimabu in ofatumumabu, tuberkuloze pri rituksimabu ter citomegalovirusa pri alemtuzumabu. Zdravljenje spremljajo tudi gastrointestinalne težave, kot so slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, zapora črevesja ter srčno-žilni zapleti (aritmija, tromboembolizmi). Pri zdravljenju z monoklonskimi protitelesi lahko pride tudi do sindroma razpada tumorskih celic (22, 23, 25, 27).

## 8.3 MEDSEBOJNI VPLIVI MED ZDRAVILI

Nekatera citostatična in biološka zdravila za zdravljenje KLL (klorambucil, ciklofosfamid, fludarabin, alemtuzumab, rituksimab, ofatumumab) ter metilprednizolon, ki imajo tudi imunosupresivno delovanje in vstopajo v kar nekaj interakcij z zdravili. Ta zdravila lahko povečajo toksične učinke ter zmanjšajo terapevtsko delovanje živih cepiv in tudi povečajo verjetnost sistemskih virusnih okužb. Povečajo lahko delovanje in neželene učinke, predvsem zaviranje kostnega mozga in povečane možnosti okužb pri sočasnem zdravljenju s klopazinom, leflunomidom ter natalizumabom. Imunosupresivi lahko zmanjšajo terapevtski učinek BCG, zato je njuna sočasna uporaba kontraindicirana. Pripravki s škrlatnim ameriškim slamnikom, lahko zaradi svojega delovanja zavirajo terapevtsko delovanje imunosupresivov, zato se njihova sočasna uporaba odsvetuje. Sočasna topikalna uporaba takrolimusa ali pimekrolimusa z imunosupresivi lahko privede do večjega pojava neželenih/toksičnih učinkov imunosupresivov (23, 24, 25).

Pri sočasni uporabi sukcinilholina in ciklofosfamida lahko pride do povečane koncentracije tega mišičnega relaksanta, zato je potrebno odmerek tega zdravila pri bolniku, ki je prejel ciklofosfamid v roku 10 dni ali prej, zmanjšati ali pa uporabiti drugo terapijo. Sočasna terapija z zdraviloma tiotepa ter etanercept lahko povzroči povečane koncentracije ciklofosfamida v serumu ter večje možnosti za njegove toksične učinke.

Sočasna uporaba klopazina in bendamustina je kontraindicirana, saj lahko bendamustin poveča možnost neželenih in toksičnih učinkov klopazina, predvsem pojav agranulocitoze. Bendamustin se daje previdno v primeru sočasne

aplikacije inhibitorjev (ciprofloksacin, norfloksacin, metoksalen, primakin) ali induktorjev CYP1A2 (fenobarbital, karbamazepin, primidon, rifampicin). Inhibitorji tega encima lahko povzročijo povišanje serumske koncentracije bendamustina ter večje izražanje neželenih učinkov. Njegovi induktorji pa, zaradi nezadostne koncentracije bendamustina v serumu, lahko povzročijo zmanjšanje njegovega delovanja, zaradi še nejasnega mehanizma delovanja, pa lahko tudi povečajo njegove neželene učinke.

Sočasni uporabi monoklonskih protiteles ter antihipertenzivov se je bolje izogibati, saj le-ti lahko povečajo hipotenzivni učinek monoklonskih protiteles (23, 24, 25, 28).

## 9 SPREMLJAJOČE IN PODPORNO ZDRAVLJENJE, KI JO LAHKO PREJME BOLNIK V LEKARNI

Za zdravljenje in preprečevanje slabosti in bruhanja pri zdravljenju KLL povzročene s citostatiki uporabljamo antiemetike, predvsem antagoniste serotoninskih receptorjev (ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron), v kombinaciji z glukokortikoidi in antagonistom nevrokininskih receptorjev, zdravilom aprepitant (27).

Za zdravljenje driske se uporablja loperamid, peroralna rehidracijska tekočina ter svetuje ustrezna prehrana. V primeru, da po nekaj dneh ni izboljšanja ali se pojavi še telesna temperatura, bolnika napotimo k zdravniku. Pri zaprtju svetujemo blaga odvajala ter pomen pravilne prehrane (27, 29).

Klinično pomembne anemije, zdravimo z rekombinantnimi eritropoetini, epoetini, ki jim je pogosto potrebno dodajati še železove pripravke. Okužbe preprečujemo in zdravimo z različnimi antibiotiki ter antimikotiki (npr. sulfametoksazol / trimetoprim za preprečevanje okužbe s *P. jiroveci*, azoli za preprečevanje aspergiloz). Pri nekaterih bolnikih z nevtropenijo je upravičena tudi uporaba ravnih dejavnikov za granulocite (filgrastim), ki skrajšajo trajanje nevtropenij. Za zdravljenje avtoimunske trombocitopenije in hemolitične anemije se uporablja metilprednizolon (20, 22, 23, 27).

Bolniki z rakom, zaradi narave bolezni ter samega zdravljenja, pogosto potrebujejo tudi zdravljenje z anksiolitiki in an-

tidepresivi. Različne bolečine, povezane s samo boleznijo ali neželenimi učinki zdravil, zdravimo s paracetamolom, nesteroidnimi antirevmatiki ali opioidi. Zadrževanje vode v telesu zdravimo z diuretiki (27, 29).

Glede na kronično jemanje zdravil za zdravljenje raka je pomembno, da tako bolnik, zdravnik, negovalno osebje in tudi farmacevt neželene učinke poznamo, da jih lahko preprečimo ter v primeru pojava pravočasno ugotovimo in pravilno zdravimo (27).

## 10 SKLEPI

Tako kot za uspešno zdravljenje vsake novotvorbe ali celo popolno ozdravitev, je tudi pri KLL potrebno upoštevati vse vidike sodelujočih strokovnjakov od natančne diagnoze do prognoze in zdravljenja. Način zdravljenja izberemo po predhodnem pogovoru z bolnikom, ki mu predstavimo prednosti in slabosti posameznih različno intenzivnih načinov zdravljenja in skupaj izberemo najboljši način. Vse opisano pa samo po sebi ne zagotavlja uspešnega zdravljenja, če skupaj s farmacevtom ne upoštevamo odmerjanja, priprave, načina dajanja, premedikacije in medsebojnih vplivov novo predpisanih zdravil za zdravljenje KLL z zdravili, ki jih bolnik že prejema, saj je povprečno star več kot 70 let in ima več kroničnih bolezni. Ne nazadnje, s centralno pripravo zdravil v bolnišnični lekarni, predvsem parenteralnih raztopin, lahko zmanjšamo stroške učinkovitega intenzivnega zdravljenja tudi do 30 %.

## 11 LITERATURA

1. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343(26):1910-6.
2. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol* 2008; 81(4): 253-8.
3. Dighiero G, Hamblin T.J. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008; 371 (9617): 1017-29.
4. Brandt L. Environmental factors and leukaemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1985; 2(1):7-10.
5. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995; 333(16): 1052-7.



