

Resni neželeni učinki zdravljenja kronične mieločne levkemije z zaviralci tirozinske kinaze – prikaz primerov in pregled literature

Severe adverse effects associated with tyrosine kinase inhibitors therapy in chronic myeloid leukaemia – case reports and literature review

Frosina Krstanoska,¹ Irena Umek Bricman,¹ Nataša Fikfak,² Marija Čeh,³ Irena Preložnik Zupan⁴

¹ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

² Oddelek za hematologijo in revmatologijo, Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ul. padlih borcev 13, 5290 Šempeter pri Gorici

³ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska c. 1, 8000 Novo mesto

⁴ Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Frosina Krstanoska dr. med.
Splošna bolnišnica Slovenj Gradec
Gosposvetska cesta 1,
2380 Slovenj Gradec
email: frosina.krstanoska@sb-sg.si

KLjučne besede:

kronična mieločna levkemija, imatinib, nilotinib, dasatinib, neželeni učinki zdravljenja

Izveleček

Izhodišča: Kronična mieločna levkemija je klonska mieloproliferativna bolezen krvotvorne matične celice. Odkritje molekularnega tarčnega zdravljenja z zaviralci tirozinske kinaze je spremenilo potek in zdravljenje bolnikov s KML. Večletno spremljanje neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce tirozinske kinaze, je pomagalo pri oblikovanju smernic glede uporabe teh zelo učinkovitih zdravil.

Bolniki in metode: V prispevku opisujemo štiri bolnike s KML, ki smo jih zdravili z zaviralci tirozinske kinaze. Poleg hematoloških neželenih učinkov, ki so najpogostejši, ugotavljamo tudi druge manj pogoste, vendar resne stranske učinke zdravljenja.

Zaključki: Z uporabo zaviralcev tirozinske kinaze je KML postala kronična bolezen. Zdravljenje bolnikov je zato doživljenjsko. Pomembno je, da poznamo neželene učinke zdravil, ki jih moramo pravočasno prepoznati in ustrezno ukrepati.

Uvod

Kronična mieločna levkemija (KML) je klonska mieloproliferativna bolezen krvotvorne matične celice, ki so jo v literaturi prvič opisali že pred 150 leti.¹ Velja za prvo maligno bolezen s poznano specifično kro-

Abstract

Background: Chronic myeloid leukaemia is a clonal myeloproliferative disorder of myeloid progenitor cells. The availability of molecular-targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors has changed the course and treatment for patients with chronic myeloid leukemia. The long-term follow-up of adverse events amongst the kinase inhibitors played role in forming decision-making algorithms for the use of this highly effective group of therapeutics.

Patients and methods: In this paper, four CML patients are presented, treated with different tyrosine kinase inhibitors. Haematologic toxicity of kinase inhibitors is the most frequent adverse effect; however, non-haematological adverse effects should also not be neglected.

Conclusions: Tyrosine kinase inhibitors have changed the therapy of CML, the treatment of these patients is a long-term process. Therefore, to know adverse effects is the matter of great importance in order to promptly recognise them and treat them properly.

mosomsko nepravilnostjo, kromosomom Philadelphia (Ph), ki je postala model v raziskovanju in zdravljenju malignih bolezni.²⁻⁵ Do leta 2001 smo bolezen zdravili z busulfanom, hidroksiureo, interferonom alfa ali s presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Poznavanje molekularnih mehanizmov na-

Key words:

chronic myeloid leukaemia, imatinib, nilotinib, dasatinib, severe adverse effects

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 413–421

Prispelo: 8. apr. 2010,
Sprejeto: 7. okt. 2010

stanka bolezni pa je po letu 2001 omogočilo uspešno obdobje zdravljenja z zaviralci tirozinske kinaze (TKI): z imatinibom kot prvo generacijo in v zadnjih letih z drugo generacijo (dasatinibom in nilotinibom) pri bolnikih, ki imatiniba ne prenašajo ali so odporni na zdravljenje.⁵⁻⁹ Trenutno petletno preživetje bolnikov s KML presega 90 %, prehod v napredovalo obdobje bolezni, blastno preobrazbo, je le 1–2 % letno in se ob uporabi novih zdravil še zmanjšuje.^{7,10} Letna incidenca je 1–2 nova bolnika/100.000 prebivalcev. Po naših podatkih v Sloveniji znaša letna incidenca 0,75 bolnika na sto tisoč prebivalcev.¹¹

Imatinib v odmerku 400 mg/dan je standardna oblika zdravljenja bolnikov v kroničnem obdobju KML.⁶⁻⁸ V primeru, da bolnik imatiniba ne prenaša, ter ob primarni ali sekundarni odpornosti (rezistence) na zdravljenje, imamo po letu 2006 na voljo TKI druge generacije. Medtem ko se neprenašanje običajno izrazi v prvih mesecih jemanja TKI, pa je razvoj odpornosti na TKI odvisen od obdobja KML in se z leti zdravljenja povečuje. V okviru Evropskih smernic za zdravljenje KML imamo natančno definicijo optimalnih odgovorov na zdravljenje z imatinibom, v zadnjem času tudi na zdravljenje z dasatinibom ali nilotinibom.⁶⁻⁸ Govorimo o hematološkem, citogenetskem in molekularnem odgovoru (Tabela 1).^{6,7} Če ne dosežemo želenih odgovorov v določenem časovnem obdobju zdravljenja, je to po definiciji primarna odpornost na zdravljenje; če pa se po določenem obdobju bolezen ne odziva več na zdravljenje, govorimo o sekundarni ali pridobljeni rezistenci. V povprečju opažamo rezistenco pri 2–4 % bolnikov letno v kroničnem obdobju, pri napredovali bolezni več.¹²⁻¹⁵

Večina našega znanja glede neželenih učinkov zdravljenja s TKI je rezultat dolgotrajnih študij z imatinibom. Novi TKI niso na voljo dovolj dolgo, da bi lahko govorili o dolgotrajnih stranskih učinkih. Na splošno bolniki dobro prenašajo zaviralce tirozinske kinaze, neželeni učinki so po večini blagi (<stopnja 2), zato bolniki običajno nadaljujejo z zdravljenjem brez prekinitve. Če so neželeni učinki huje izraženi, prekinemo zdravljenje za kratek čas, da se umirijo. Ob ponovni uvedbi zdravila se pojavijo le redko.

V splošnem ob zdravljenju z vsemi TKI ugotovljamo zavoro delovanja kostnega mozga (mielosupresijo), prebavne težave, slabost, glavobol, izpuščaji, srbenje, otekline okoli oči, nočno potenje (večinoma pri uporabi imatiniba) (Tabela 2).¹⁶⁻¹⁸ Imatinib so povežali tudi s pomembnim srčnim popuščanjem, nilotinib in dasatinib pa s podaljšanjem intervala QT. Ob dasatinibu opisujejo tudi pomembnejše krvavitve in zadrževanje vode v telesu.¹⁹⁻²⁰

V prispevku opisujemo resne neželene učinke zdravljenja s TKI, ki smo jih zasledili pri štirih bolnikih v Sloveniji.

Bolniki

Primer 1

Pri 47-letni bolnici so aprila 2009 ugotovili akutno ishemijo 4. in 5. prsta desne roke, ki je nastopila dva dni pred sprejemom v splošno bolnišnico. Prsta sta bila močno boleča, otečena, bleda in hladna. Arterijski utripi na rokah so bili tipni. Drugih odstopanj od normalnega stanja v kliničnem statusu ob sprejemu ni bilo. V krvni sliki je bilo zvečano število levkocitov (L) $18,7 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina je bila na spodnji meji normale (Hb) 121 g/L, število trombocitov je bilo močno povečano (Tr) $2659 \times 10^9/L$. V diferencialni beli krvni sliki nismo opažali nezrelih celic. Mutacija JAK 2 (točkovna mutacija na genu za tirozinsko kinazo, značilna za pomemben delež bolnikov z mieloproliferativnimi neoplazmami) ni bila prisotna. Citogenetska analiza celic kostnega mozga je pokazala kompleksno preurejen kariotip (kromosomska karta) s translokacijo med kromosomoma 9 in 22, podaljšan kromosom 4 in delecijo kromosoma 10. S fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (FISH) so potrdili prisotnost zlitega gena BCR-ABL, ki je posledica translokacije med kromosomoma 9 in 22. Z meritvami arterijskih pretokov na desnem zgornjem udu so ugotovili normalne pretoke vse do radialne in ulnarne arterije. Ultrazvočna preiskava je pokazala nekoliko povečano vranico (128 x 59 mm). Bolnico smo začeli zdraviti s hidrokortisidom v odmerku 3000 mg/dan, z alopurinolom, acetilsalicilno kislino, nizkomole-

kularnim heparinom in analgetiki. Zaradi povečanega števila trombocitov in ishemičnih zapletov smo večkrat opravili tromboferezo. Potrebna je bila tudi kirurška oskrba prstov na rokah z nekrektomijo.

Za nadaljnje preiskave smo jo nato premestili na Klinični oddelek za hematologijo v Ljubljani, kjer so s ponovljenimi preiskavami kostnega mozga ter s citogenetskimi in molekularnogenetskimi preiskavami potrdili KML v pospešenem obdobju bolezni. Bolnico so pričeli zdraviti z imatinibom v odmerku 600 mg/dan. Po dveh mesecih zdravljenja z imatinibom smo zmanjšali odmerek na 400 mg/dan zaradi zmanjšanja števila levkocitov ter vsakodnevnih slabosti. Število trombocitov je bilo v normalnem območju, prsti rok pa so bili dobro prekrvljeni. Že po štirih mesecih zdravljenja je dosegla glavni molekularni odgovor (Tabela 1), ki je po smernicah zaželen po 12–18 mesecih zdravljenja. Navajala pa je stalno slabost in pogosto bruhanje. Po sedmih mesecih zdravljenja doseženi odgovor merilom ni več zadoščal. Mesec dni kasneje je bila sprejeta na oddelek zaradi okužbe z virusom herpes zoster v predelu prsnega koša, zaradi otekanja in pridobivanja na telesni teži (14 kg v 8 mesecih). Ukinili smo imatinib in zdravili herpes zoster. Določili smo tudi plazemsko koncentracijo imatiniba, ki je bila nižja od zelene (535 ng/ml). Ob tem smo posumili, da bolnica zaradi težav zdravila ne jemlje redno. Z mutacijsko analizo nismo dokazali novih sprememb. Zaradi stranskih učinkov in neprenašanja zdravila smo se odločili za uvedbo nilotiniba. Pred začetkom zdravljenja z imatinibom in ponovno pred uvedbo nilotiniba smo opravili ultrazvočno preiskavo srca, s katero smo potrdili normalno sistolno in diastolno funkcijo miokarda brez segmentnih motenj krčljivosti in normalne srčne zaklopke. Sedaj prejema nilotinib. Posebnih težav ne navaja.

Primer 2

69-letni bolnik je obiskal osebnega zdravnika oktobra 2008 zaradi splošnega slabega počutja ter izgube teka. Gospod se je sicer 15 let zdravil zaradi arterijske hipertenzije in prejemal ramipril, pravastatin ter

aspirin. Zaradi izrazite levkocitoze so ga takoj napotili k specialistu hematologu. Poleg levkocitoze $126 \times 10^9/L$ je imel še blago anemijo (Hb 112g/L), število trombocitov je znašalo $317 \times 10^9/L$, delež bazofilnih granulocitov pa 0,5 %. Ob kliničnem pregledu vranica na otip ni bila povečana. Kostni mozeg je bil hipercelularen, s kariotipom so potrdili prisotnost kromosoma Ph pri vseh pregledanih celicah. Z analizo FISH in molekularnim testiranjem so ugotovili zliti gen BCR-ABL in njegov molekularni produkt. Na osnovi opravljenih preiskav so zaključili, da ima bolnik KML v kroničnem obdobju. V začetku zdravljenja so opravili ultrazvočno preiskavo srca (december 2008) in ugotovili ohranjeno globalno krčljivost LV, diastolno disfunkcijo in motnjo krčljivosti zadnje in spodnje stene srca. Za ovrednotenje motene krčljivosti miokarda so opravili še obremenitveno testiranje (januar 2009). V elektrokardiogramu (EKG) v mirovanju so ugotovili sinusni ritem s frekvenco 80/minuto in srednjo električno os brez sprememb ST-T. Ob obremenitvi niso zasledili ishemičnih sprememb, motenj ritma ali stenokardije. Ocenili so, da je bolnik primerno telesno zmogljiv.

Novembra 2008 je pričel prejemati imatinib v standardnem odmerku 400 mg/dan. Po enem mesecu zdravljenja je dosegel popolni hematološki odgovor. Zaradi hude nevtropenije (nevtrofilni granulociti $0,5 \times 10^9/L$) so zdravilo začasno ukinili. Po štirinajstih dneh so ponovno uvedli imatinib v odmerku 200 mg. Zaradi izgube hematološkega odgovora so odmerek po treh tednih povečali na 300 mg in ponovno dosegli popoln hematološki odgovor (10 tednov po začetku zdravljenja). Ob imatinibu v odmerku 300 mg so se že po štirinajstih dneh pojavili periferni edemi, zato so uvedli diuretik (furosemid 40 mg na 3 dni). Zaradi edemov, hipokaliemije in ponovne nevtropenije ($0,8 \times 10^9/L$) so imatinib po petih tednih odmerka 300 mg ponovno ukinili. Po pettedenskem premoru so uvedli dasatanib, ki je TKI druge generacije, in sicer prve tri dni v odmerku 50 mg/dan, nato v odmerku 2×50 mg/dan. Krvna slika je bila ob tem v mejah normale, bolnik pa klinično brez znakov srčnega popuščanja. Redno so ga spremljali na nekaj dni. Trinajst dni po

Tabela 1: Definicije hematološkega, citogenetskega in molekularnega odgovora.

Odgovor	Definicije
HEMATOLOŠKI odgovor (popolni)-PHO	<ul style="list-style-type: none"> ▶ levkociti < 10x10⁹/L ▶ DKS-ni mladih celic in < 5 % bazofilcev ▶ trombociti < 450x10⁹/L ▶ vranica – netipljiva
CITOGENETSKI odgovor (CiO)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ popolni: Ph+ metafaze 0 % ▶ delni: Ph+ 1–35 % ▶ »minor«: Ph+ 36–65 % ▶ »minimal«: Ph+ 66–95 % ▶ ni odgovora: Ph+ > 95 %
MOLEKULARNI odgovor (MoLO)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ popolni- <i>Bcr-Abl</i> prepis ni določljiv ▶ glavni <i>Bcr-Abl</i> ≤ 0.10

začetku prejemanja dasatiniba so se zvečer pojavili znaki slabega počutja ter tiščanja v spodnjem delu prsnega koša in zgornjem delu trebuha. Bolečina se je stopnjevala, pričel je težje dihati. Ob prihodu v urgentno ambulanto so ugotovili pljučni edem ob akutnem miokardnem infarktu (AMI) sprednje stene. S koronarografijo so odkrili dvožilno koronarno bolezen: skoraj popolno zožitev začetnega dela leve koronarne arterije, kjer so postavili žilno opornico, ter difuzne spremembe (50–70 % zožitve) v poteku desne koronarne arterije. Hkrati je bolnik prebolel tudi pljučnico. Rehabilitacija po infarktu je potekala po programu in brez dodatnih zapletov.

Primer 3

67-letnega bolnika z znano arterijsko hipertenzijo so decembra 2003 sprejeli v bolnišnico zaradi tri dni trajajočih bolečin v prsih. Ugotovili so netransmuralni AMI. Že nekaj let pred tem je imel znano periferno arterijsko obliterativno bolezen. Prejemal je enalapril, indapamid, izosorbidmononitrat retard, karvedilol, aspirin in fluvastatin. V krvni sliki so ugotovili levkocitozo 53x10⁹/L, trombocitozo 739x10⁹/L in blago anemijo (koncentracija hemoglobina 116g/L). Vranica pri kliničnem pregledu na otip ni bila povečana. S preiskavami kostnega mozga ter s citogenetskimi in molekularnogenetskimi preiskavami so dokazali kromosom Ph, zliti gen BCR-ABL in ustrezeni molekularni produkt ter zaključili, da ima bolnik KML v kronični fazi.

Sprva je zaradi KML mesec dni prejemal hidroksiureo, naslednje štiri mesece pa in-

terferon v odmerku 3M/dan. Število trombocitov se je normaliziralo, levkociti pa so bili še vedno povečani. Pet mesecev po začetku zdravljenja so uvedli imatinib v odmerku 400 mg/dan. Teden dni po uvedbi je prebolel okužbo dihal, pojavila se je anemija, zato smo imatinib začasno ukinili in ga po izboljšanju ponovno uvedli, sprva v odmerku 300 mg/dan, kasneje pa 100mg/dan zaradi bicitopenije. V prvem mesecu zdravljenja je dosegel popoln hematološki odgovor. Imatinib 100 mg/dan je prejemal do konca januarja 2009 (skupaj štiri leta in pol), ob čemer nismo ugotavljali morebitnih stranskih učinkov, povezanih z zdravilom. Tedaj smo glede na izgubo popolnega citogenetskega odgovora (prisoten kromosom Ph pri 3,5 % pregledanih celic) in zvečanja molekularnega produkta *Bcr-Abl* ter glede na majhno koncentracijo imatiniba, ki je bila pod želeno vrednostjo (822 ng/ml), zvečali odmerke na 200 mg/dan, po 14 dneh pa na 300 mg/dan. Po petih dneh jemanja so se pojavili znaki težjega dihanja, otekanja v obraz in rdečice obraza. Zaradi obojestranskega srčnega popuščanja so ukinili imatinib in simptomatsko zdravili s furosemidom. Vsi simptomi so v 14 dneh izzveneli.

Odločili so se za uvedbo nilotiniba v odmerku 2x400 mg. Štiri dni po začetku jemanja je bolnik začutil tesnobo v prsih, postopoma je čedalje težje dihal, pojavile so se otekline spodnjih udov, slabost, vrtoglavica ter zvečana telesna temperatura do 37,5 °C. Kljub tem težavam je še dva dni prejemal zdravilo, čeprav je prejel navodila o takojšnjem prenehanju oziroma kontroli v primeru težav.

Tretji dan težav je bil sprejet v naslednjem stanju: akutna dihalna stiska, močno prizadet, tahipnoičen, 24/min, dispnoičen, saturacija brez dodanega kisika 84 %, pritisk je bil 150/84, dihanje nad pljuči je bilo oslabljeno, srčni toni tihi. Z ultrazvočnim pregledom srca niso ugotovili perikardialnega izliva. V laboratorijskih izvidih je bila vrednost C-reaktivnega proteina 191 mg/L, prokalcitonina 0,53 µ/L, pro-BNP 1443 pmol/L, CK 11 µkat/L, sečnine 16 mmol/L, kreatinina 163 µmol/L, koncentracija Hb 101 g/L, število levkocitov $11 \times 10^9/L$, ter število trombocitov $141 \times 10^9/L$. Na osnovi EKG-sprememb in zvečane vrednosti encimov srčnomišičnega razpada so menili, da je bolnik doma prebolel akutni miokardni infarkt. Ob intenzivnem zdravljenju se je stanje delno izboljšalo. Po dveh dneh je ponovno prišlo do hude dihalne stiske s potrebo po umetnem predihavanju. Zakaj je prišlo do dihalne stiske, ni bilo povsem jasno; dopuščali smo možnost pnevmonitisa ob zdravljenju z nilotinibom ter zato pričeli zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 125 mg/dan. Stanje se je izboljševalo. Deveti dan zdravljenja pa je prišlo nenadoma do ventrikularne fibrilacije, ki je bila za bolnika usodna.

Primer 4

66-letni bolnik se je več let zdravil zaradi arterijske hipertenzije. Februarja 2005 je utrpel možgansko kap. Z ultrazvočno preiskavo so ugotovili aterosklerotične spremembe vratnih arterij z zaporo skupne karotidne arterije na desni strani. Prejemal je perindopril in aspirin. V letu 2006 je bil večkrat pri žilnem kirurgu zaradi obojestranske zapore skupne iliakalne arterije. Že takrat so ugotovili levkocitozo in ga napotili k hematologu. S preiskavami krvi in kostnega mozga so potrdili KML v kroničnem obdobju. Pred začetkom specifičnega zdravljenja je opravil še operativne posege zapore perifernih žil.

Avgusta 2008 je začel zdravljenje z imatinibom v odmerku 400 mg/dan. Po dveh mesecih zdravljenja je opazil otekanje okrog oči in v obraz ter pridobil 3 kg. Dosegel je hematološko remisijo bolezni in nadaljeval z imatinibom v odmerku 400 mg/dan. Novembra 2008 so se pojavile bolečine v prsnem košu

in težave z dihanjem. S koronarografijo so potrdili zožitev desne koronarne arterije za 50 %. Svetovali so le intenzivno zdravljenje z zdravili. S CT prsnega koša so ugotovili spremembe v pljučnem intersticiju. Napotili so ga na Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo Golnik, kjer so zaključili, da gre za alveolitis, najverjetneje po prejetju imatiniba. Prejel je metilprednizolon v začetnem odmerku 48 mg/dan. Ob tem zdravljenju se je pljučna funkcija izboljšala.

Zaradi ponovnega porasta molekularnega produkta Bcr-Abl so februarja 2009 uvedli nilotinib v odmerku 2x 400 mg/dan. Dva meseca po začetku zdravljenja so se zopet pojavile bolečine v prsni kot po imatinibu. Ponovno so izključili akutno ishemija srca in bolnika predstavili pulmologu. Glede na možnost navzkrižnega odziva zaviralcev tirozinske kinaze so nilotinib ukinili in uvedli metilprednizolon, po katerem se je stanje ponovno umirilo.

Bolnik je praktično od sredine leta 2009 brez specifičnega zdravljenja za KML. Molekularni produkt Bcr-Abl je v porastu. Pulmologi so odsvetovali ponovno zdravljenje z zaviralci tirozinske kinaze, ki so bili sicer zelo uspešni pri zdravljenju KML, saj je v treh mesecih zdravljenja z imatinibom in dveh mesecih zdravljenja z nilotinibom dosegel skoraj popoln citogenetski odgovor, ki je sicer optimalni odgovor po 12 mesecih zdravljenja.

Razpravljanje

Hematološki neželeni učinki pri zdravljenju KML s TKI so pogosti in nastopijo zaradi zaviralnega vpliva zdravil na kostni mozeg. Stopnja zavrnosti kostnega mozga je močno odvisna od obdobja bolezni. Pri novoodkriti KML v kroničnem obdobju se pojavljajo običajno v začetku zdravljenja (prvih 12 mesecev), redkeje kasneje. V napredovalnem obdobju bolezni se pojavljajo hematološki neželeni učinki v več kot polovici primerov in nastopijo predvsem zaradi zavore levkemične mielopoeze, ko je v kostnem mozgu zmanjšano število normalnih, zdravih matičnih celic.^{19,20} Najbolj izražena je predvsem nevtropenija. V blastni krizi je učinek TKI praktično enak kemoterapiji s

Tabela 2: Neželeni učinki zdravljenja s TKI.^{19,20}

	Imatinib 400mg	Nilotinib 2x400mg	Dasatinib 2x70mg
Hematološki			
▶ nevtropenija (stopnje 3 ali 4); NG < 1x10 ⁹ /L	14–35 %	28–37 %	46–80 %
▶ trombocitopenija (stopnje 3 ali 4); Tr < 50x10 ⁹ /L	8–20 %	28–37 %	41–81 %
▶ anemija (stopnje 3 ali 4)	3–7 %	8–23 %	18–75 %
Nehematološki			
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ slabost ▶ driska ▶ zastajanje tekočin (plevralni, perikardialni izliv) ▶ prebavne težave ▶ mišični krči ▶ izpuščaji 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ povečana vrednost lipaze ▶ povečana vrednost krvnega sladkorja ▶ povečana vrednost bilirubina ▶ povečana vrednost transaminaz ▶ izpuščaj ▶ srbenje kože ▶ slabost ▶ glavobol 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ zastajanje tekočin (plevralni, perikardialni izliv) ▶ dušenje ▶ driske ▶ glavobol ▶ utrujenost ▶ izpuščaj ▶ bruhanje

NG-nevtrofilni granulociti/neutrophils, Tr-trombociti/platelet count, GIT-gastrointestinalni trakt, SB-sladkorna bolezen, DM-diabetes mellitus

pomembno razliko, da kljub nevtropeniji ob TKI redko nastane mukozitis, prav tako se redko pojavijo febrilna nevtropenija ali druge okužbe.²⁰ Ukrepamo na sledeči način.

(1). Agresivnost zdravljenja mora biti v skladu z agresivnostjo bolezni. Pri bolnikih z visokim relativnim tveganjem bolezni ob odkritju (t. i. Sokal score)⁸, pri bolnikih v napredovalnem obdobju ali pri neuspešnosti zdravljenja moramo nadaljevati z intenzivnim zdravljenjem in odmerka ne smemo zmanjševati ali zdravljenja celo prekinjati. Dodajamo rastne dejavnike in krvne nadomestke. Bolj konzervativno ukrepamo pri bolnikih z manj agresivno boleznijo.

(2). Zmanjševanje odmerka ni indicirano pri zavori kostnega mozga stopnje 1 ali 2. Prenehanje zdravljenja je priporočljivo šele pri številu nevtrofilnih granulocitov < 1 oz. 0,5x10⁹/L.

(3). Takojšnje spreminjanje odmerka je indicirano sicer pri nevtropeniji ali trombocitopeniji, pri anemiji pa le, če je ta kronična.

(4). Granulocitni rastni dejavniki in eritropoetin so pomembni pri zdravljenju zavore kostnega mozga s TKI. Pogosto huda pancitopenija nakazuje prisotnost odporne bolezni ali pa je odraz hitrega in zelo učin-

kovitega zdravljenja. Za odločitev, kako naprej, pogosto potrebujemo ponovne preiskave kostnega mozga.

Nehematološki neželeni učinki se razlikujejo in niso prisotni v enaki meri pri vseh opisanih TKI. Pojav okužbe z virusom varicela zoster je zelo redek. Pojavlja se lahko šele po nekaj mesecih zdravljenja z imatinibom, opisujejo pa dober odgovor na protivirusno zdravljenje. Tudi po preboleli okužbi ne priporočajo redne preventive, temveč skrbno spremljanje takšnih bolnikov.²¹ Pri prvi bolnici se je po osmih mesecih zdravljenja z imatinibom pojavil herpes zoster, po zdravljenju z aciklovirjem pa se je stanje izboljšalo in bolnica nima bolečin.

Slabost se pojavlja kar v 50 % pri bolnikih, ki se zdravijo z imatinibom. Pri ostalih TKI pa v manjšem deležu.²⁰ Zato priporočamo jemanje imatiniba s hrano in tekočino, da ublažimo simptome. Če je potrebno, bolniku dodatno predpišemo zdravila za blažitev slabosti, saj je z njo pogosto povezano tudi neredno jemanje zdravila in slabše sodelovanje pri zdravljenju. Nasprotno pa je pri jemanju nilotiniba zaradi nevarnosti spremembe učinkovitosti zdravila potrebno jemati zdravilo na prazen želodec, bolnik

pa ne sme uživati hrane ali tekočine še dve uri po zaužitju zdravila.¹⁹ V prvem primeru bolnica verjetno glede na izmerjeno nizko plazemsko koncentracijo zdravila ni redno prejemala.

Zadrževanje tekočine v telesu se ponavadi kaže v blagi obliki (neželeni učinki stopnje 1 ali 2) z otekljami vek ali gležnjev. Redkeje se pri zdravljenju z imatinibom pojavljajo ascites, plevralni ali perikardialni izlivi ter pljučni edem (neželeni učinki stopnje 3 ali 4) (< 1 %).^{19,20} Jasne razlage ni. Čeprav je stanje podobno srčnemu popuščanju, običajno ni razlog oslABLJENA funkcija srčne mišice. Nekateri menijo, da gre pri imatinibu (manj pri nilotinibu) za zavrtje receptorja za trombocitni rastni dejavnik (PDGFR). Pri uporabi dasatiniba je zadrževanje tekočine v telesu pogost in značilen neželen pojav. Pogosti so plevralni in perikardialni izlivi, ki so lahko posledica predhodnega obolenja srca ali zvečanega krvnega tlaka.²⁰ Pri otekanju ob imatinibu svetujemo omejitve vnosa soli in tekočine, redkeje pa moramo uporabiti diuretike. Pri uporabi dasatiniba je ob pojavu plevralnega izliva pogosto tudi sistemsko zadrževanje tekočine. Če kljub diuretikom ne dosežemo izboljšanje, moramo zdravljenje prekiniti.

Čeprav redko, pa je v literaturi opisan pojav srčnega popuščanja po zdravljenju z imatinibom.²² Težko ocenimo, ali je prišlo do srčnega popuščanja zaradi neposrednega vpliva imatiniba ali pa je bila srčna mišica okvarjena že prej.^{23,24} Večje študije so zaključile, da je incidenca pojava srčnega popuščanja pri bolnikih, ki prejemajo imatinib zaradi KML ali gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, enaka kot v ostali populaciji.²⁴ Pomembno je, da bolnike opozorimo na možnost pojava tega zapleta in da jih redno spremljamo, še posebej bolnike s srčnimi boleznimi. Pri bolnikih z velikim tveganjem moramo opraviti ultrazvočno preiskavo srca na 3 do 6 mesecev.²⁰

Dasatinib lahko podaljša interval QT, zato je potrebna previdnost.²⁵ Nilotinib je povezan s podaljšanjem intervala QT za > 30ms oz. > 60ms pri 33 % in 2 % bolnikov s posameznimi objavami nenadne smrti, ki so verjetno posledica zdravljenja z nilotinibom.²⁶ Pred začetkom zdravljenja z niloti-

nibom in dasatinibom moramo preveriti koncentracijo magnezija in kalija v plazmi. Izogibati se moramo drugim zdravilom, ki podaljšujejo interval QT. EKG je potrebno napraviti pred zdravljenjem, en teden po začetku zdravljenja in nato v rednih intervalih.²⁶

Pri drugem bolniku so zaradi hude nevtropenije dvakrat v prvih nekaj mesecev prekinili zdravljenje z imatinibom. Za rastni dejavnik se niso odločili. Ker se je ob drugem poskusu zdravljenja z imatinibom pojavilo ob ponovni nevtropeniji še otekanje, so zamenjali imatinib za dasatinib. Po nekaj dneh zdravljenja je razvil akutni miokardni infarkt. Zaključili so, da je pri bolniku z ishemično boleznijo srca, ki se kljub ustrezni predhodni preiskavi ni pokazala; ob uporabi imatiniba je prišlo do srčnega popuščanja, ob uporabi dasatiniba pa tudi do miokardnega infarkta. Neposredno vzročno povezavo je seveda ob obsežnih aterosklerotičnih spremembah koronarnega sistema težko potrditi. Tudi pri tretjem bolniku z znano ishemično boleznijo srca je prišlo ob imatinibu v odmerku 300 mg/dan do srčnega popuščanja, ob nilotinibu pa do dihalne stiske, ki bi lahko nakazovala pnevmonitis. Kot vzrok smrti so navedli motnjo srčnega ritma ob akutnem miokardnem infarktu. Z obdukcijo so ugotovili hudo aterosklerozo koronarnih arterij, akutni miokardni infarkt medprekatsne pretina in prizadetost obeh papilarnih mišic mitralne zaklopke. V pljučih so bile le manjše fibrozne spremembe ter edem.

Pri četrtem bolniku je tako po imatinibu kot po nilotinibu prišlo v dveh mesecih zdravljenja do dihalne stiske. Ob razširjenem pregledu so menili, da gre za alveolitisa, ki se je umiril ob prekinitvi zdravljenja z imatinibom in nilotinibom ter z dodatkom glukokortikoidov. Pnevmonitis, povzročen z imatinibom, je zelo redek zaplet. V literaturi je opisanih samo nekaj primerov, pri katerih pa je mehanizem nastanka bolezni različen.²⁷⁻²⁹ Opisujejo alergijski pnevmonitis, eozinofilno pljučnico, nespecifično intersticijsko pljučnico ter intersticijski pnevmonitis pri bolniku s predhodno idiopatično pljučno fibrozo. Pri našem bolniku bo potrebno premisliti, kako nadaljevati z zdra-

vljenjem KML, saj ja vsak naslednji poskus zdravljenja s TKI lahko smrtno nevaren.

Zaključek

Zaviralci tirozinske kinaze, ki jih danes uporabljamo v zdravljenju KML, so zelo učinkoviti, vendar pa povzročajo različne resne neželene učinke. Specialisti hematologi in družinski zdravniki, ki zdravijo bolnike s KML, jih morajo poznati. Danes pri zdravljenju KML v Sloveniji v prvi vrsti uporabljamo imatinib, pri neprenašanju ali neuspešnosti zdravljenja pa dasatinib ali nilotinib. Vsa opisana zdravila zavirajo delovanje kostnega mozga in s tem povzročajo nevtropenijo, trombocitopenijo ali anemijo, čemur pravimo hematološki neželeni učinki. Drugi neželeni učinki, povezani predvsem s posameznim zdravilom, pa so: (1) periferne otekline/otekanje okoli oči, najpogosteje pri uporabi imatiniba; (2) plevralni/perikardialni izlivi, opisani pri uporabi dasatiniba; (3) krvavitve pri uporabi dasatiniba; (4) povišani encimi trebušne slinavke pri uporabi nilotiniba in (5) podaljšanje intervala QT v EKG ob uporabi nilotiniba in nekoliko redkeje pri uporabi dasatiniba.

Imatinib je zdravilo, ki ga izmed vseh TKI opazujemo in uporabljamo najdlje, zato je tudi najbolj preverjeno. Nilotinib in dasatinib uporabljamo v klinični praksi šele krajši čas, zato moramo biti še dodatno pozorni na sopojava, saj lahko opazimo tudi zelene, še neodkrita učinke v drugih bolezenskih procesih.

Priporočila³⁰

1. Pri vseh bolnikih, ki bodo pričeli zdravljenje z nilotinibom ali dasatinibom, je potrebno napraviti EKG ter določiti serumsko koncentracijo kalija in magnezija pred začetkom zdravljenja, nato pa v rednih intervalih.
2. Bolnikom, ki so preboleli pankreatitis ali imajo napredovalo sladkorno bolezen, zdravljenja z nilotinibom ne priporočamo.
3. Bolnikom s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, kroničnim srčnim popuščanjem, z arterijsko hipertenzijo, astmo,

s krvavitvami iz prebavil, z avtoimunskimi boleznimi in bolnikom, ki jemljejo aspirin, ne priporočamo zdravljenja z dasatinibom.

Literatura

4. Bennett J. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb Med Surg J* 1845; 64: 413–23.
5. Daley GQ, van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824–30.
6. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497–501.
7. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330–40.
8. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European Leukemia Net. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342–50.
9. Baccarani M, Saglio G, Goldman J. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–20.
10. Baccarani M, Cortes J, Pane F. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concept and Management: Recommendations of the European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–51.
11. Preložnik Zupan I, Pajic T. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kronične mieloične levkemije. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 5–10.
12. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–37.
13. Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, Gathman I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–17.
14. Preložnik Zupan I, Pajic T, Glaser M, Grmek-Zemljic T, Grat M, Fikfak N, et al. Epidemiološki podatki bolnikov s kronično mieloično levkemijo v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 51–5.
15. Apperley JF. Part I. Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1018–29.
16. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New England Journal of Medicine* 2006 Jun 15; 354: 2531–41.
17. Hochhaus A, Erben P, Ernst T, Mueller MC. Resistance to targeted therapy in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 2007; 44(1 suppl 1):S15–S24.
18. La Rosée P, Hochhaus A. Molecular pathogenesis of tyrosine kinase resistance in chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2010. In print.
19. Druker BJ. Circumventing resistance to kinase-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 2594.

20. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004; 9: 271–81.
21. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007; 357: 258.
22. O'Dwyer M, Atallah E. Practical considerations for the management of patients in the tyrosine kinase inhibitor era. *Semin Hematol* 2009; 46 (2 Suppl 3): S16–21.
23. Mauro MJ, Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 409–29.
24. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Talpaz M, Reuben J, Rios MB, Shan J, et al. Development of varicella-zoster virus infections in patients with chronic myelogenous leukemia treated with Imatinib mesylate. *Clinical Cancer Research* 2003; 9: 976–80.
25. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12: 908–16.
26. Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to Cardio-toxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2007; 13: 13.
27. Atallah E, Durand JB, Kantarjian HM, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007; 15: 110: 1233–37.
28. Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib. *Recent Results Cancer Res.* 2010; 184: 83–102.
29. Hazarika M, Jiang X, Liu Q, Lee SL, Ramchandani R, Garnett C, et al. Tasisna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome—positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5325–31.
30. Yamasawa H, Sugiyama Y, Bando M, Ohno S. Drug-induced pneumonitis associated with imatinib mesylate in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2008; 75: 350–4.
31. Isshiki I, Yamaguchi K, Okamoto S. Interstitial pneumonitis during imatinib therapy. *Br J Haematol.* 2004; 125: 420.
32. Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, Ohno R. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia.* 2006; 20: 1162–4.
33. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1698–707.