

Slovenska priporočila za obravnavo kronične mieloične levkemije

Slovenian recommendations for the management of chronic myeloid leukaemia

Irena Preložnik Zupan,¹ Karla Rener,¹ Helena Podgornik,¹ Matjaž Sever,¹ Martina Fink,¹ Mateja Grat,² Tadej Pajič¹

¹ Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

² Oddelek za hematologijo, Splošna bolnišnica Celje, Celje

Korespondenca/

Correspondence:

Irena Preložnik Zupan, e: irena.zupan@kclj.si

Ključne besede:

kronična mieloična levkemija; kronično obdobje; pospešeno obdobje; blastna preobrazba; mejniki zdravljenja

Key words:

chronic myeloid leukemia; chronic phase; accelerated phase; blast phase; milestones of the treatment

Prispelo: 9. 10. 2017
Sprejeto: 30. 1. 2018

Priporočila so bila sprejeta na rednem sestanku Združenja hematologov Slovenije 6. 10. 2017, potrjena na SSIS dne 23. 2. 2018 in GSS SZD dne 13. 3. 2018.

Izvleček

V prispevku predstavljamo priporočila za obravnavo bolnikov s kronično mieloično levkemijo s prikazom klinične slike, diagnosticiranjem, zdravljenjem in spremljanjem zdravljenja.

Abstract

The paper presents recommendations for the management of patients with chronic myeloid leukaemia. Clinical manifestations, diagnostics, treatment and monitoring of treatment are presented.

Citirajte kot/Cite as: Preložnik Zupan I, Rener K, Podgornik H, Sever M, Fink M, Grat M, Pajič T. Slovenska priporočila za obravnavo kronične mieloične levkemije. Zdrav Vestn. 2018;87(3–4):191–212.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2713

1. Uvod

Kronična mieloična levkemija (KML) je maligna bolezen krvotvorne matične celice, ki jo uvrščamo med mieloproliferativne novotvorbe. Opredeljuje jo zliti gen *BCR-ABL1* na spremenjenem, skrajšanem kromosomu 22, imenovanem tudi kromosom Philadelphia (Ph). Skrajšani kromosom Ph nastane kot posledica uravnotežene translokacije med kromosomoma 9 in 22 (t(9;22)(q34;q11)). 15–20 % odraslih bolnikov z levkemijo ima KML. Opisana letna incidenca je 1–2 nova bolnika na sto tisoč prebivalcev. V Sloveniji v zadnjih letih odkrijemo v povprečju 20 novih bolnikov na leto. Njihova povprečna starost ob ugotovitvi bolezni znaša 57 let, lahko

pa se pojavi v vseh življenjskih obdobjih, tudi v otroštvu (1–7).

Naravni potek bolezni traja 3–5 let. Gre skozi tri različna obdobja: kronično, v katerem odkrijemo 85 % bolnikov, sledi pospešeno obdobje, ki vodi v blastno preobrazbo in je stanje, enako akutni levkemiji. Simptomi ob pojavu KML so običajno sistemski (splošna utrujenost, izguba apetita, hujšanje, znojenje), občutek tiščanja v trebuhu zaradi povečanih organov, redkeje krvavitve zaradi motene funkcije trombocitov. Kar 50 % bolnikov nima simptomov, zato bolezen ugotovimo ob naključnem pregledu krvne slike. Pri več kot polovici bolnikov s kliničnim pregledom ugotovimo močno

povečano vranico, redkeje povečana jetra. V krvni sliki so običajno močno povišane vrednosti celic levkocitne vrste in občasno trombociti (1-7).

Zadnjih petnajst let imamo na voljo učinkovito tarčno zdravljenje, ki bolnikom omogoča življenje skoraj povsem brez omejitev. Napoved izida je za večino bolnikov, ki se ustrezno odzivajo na zdravljenje, odlična, preživetje pa enako ali skoraj enako zdravi, po starosti primerljivi populaciji. Pomembno je odkrivanje in spremljanje sočasnih bolezni, ki vplivajo na preživetje. Raziskave zadnjih let so usmerjene v prenehanje zdravljenja in ozdravitev bolezni (8). V prispevku predstavljamo prenovljena priporočila za diagnosticiranje, zdravljenje in spremljanje zdravljenja KML, zadnja smo izdali v letu 2008 (9). Posebno pozornost tokrat namenjamo tudi odkrivanju in obravnavi neželenih učinkov ob zdravljenju z zaviralci tirozinske kinaze (ZTK).

2. Ugotavljanje in spremljanje bolezni

2.1. Potrditev diagnoze

Bolniki pogosto pridejo v hematološko ambulanto zaradi naključno odkrite levkocitoze z nevtrofilijo s sklenjenim pomikom v levo do blastov v diferencialni levkocitni krvni sliki (DKS), bazofiljo, tudi trombocitozo, in včasih anemijo. Vedno se natančno pogovorimo z bolnikom in opravimo klinični pregled z oceno velikosti vranice pod levim rebrnim lokom, izmerjeno v centimetrih pravokotno na rebrni lok. Sledi pregled celotne krvne slike z DKS. Ob ugotovitvi bolezni opravimo punkcijo (redkeje tudi biopsijo) kostnega mozga za morfološko oceno ter za genetske preiskave. Citomorfološka ocena kostnega

mozga pokaže izrazito hipercelularni kostni mozeg z razrastjo granulocitne vrste vseh stopenj dozorevanja, lahko pomnoženimi megakariociti in odsotno maščobo. Citogenetske preiskave pokažejo prisotnost kromosoma Ph pri dobrih 90 % bolnikov s KML. Pri preostalih bolnikih pa je prisoten le zlit gen, ki ga dokažemo s fluorescenčno *in situ* hibridizacijo (FISH). Ključni pomen citogenetskih preiskav je, da pokažejo morebitne dodatne kromosomske spremembe (7,10,11). Molekularnogenetsko zlit gen *BCR-ABL1* dokažemo s potrditvijo značilnega prepisa mRNA z obratnim prepisovanjem in verižno reakcijo s polimerazo (RT-PCR) v vzorcu periferne krvi ali kostnega mozga. Pri translokaciji lahko glede na mesto obeh prelomov v kromosomih 9 in 22 nastanejo različne variante zlitega gena *BCR-ABL1*, ki vodijo v nastanek različnih prepisov mRNA (e13a2, e14a2 in manj pogosti e1a2, e19a2 ...) ter različno dolgih proteinov *BCR-ABL1* (p210, p190, p230). Vrsto prepisa *BCR-ABL1* vedno določimo ob ugotovitvi bolezni in jo obvezno zabeležimo v dokumentaciji, ker je podatek nujen za spremljanje zdravljenja (12,13). Prepis *BCR-ABL1* (e13a2, e14a2) ob postavitvi diagnoze vedno določimo v venski krvi bolnika in raven njegovega izražanja podamo v mednarodnem merilu (IS).

Ob potrditvi bolezni potrebujemo še osnovne biokemične preiskave, magnezij, oceno funkcije jeter (ALT, AST, gamaGT, bilirubin), ledvic (sečnina, kreatinin) in trebušne slinavke (amilaza, lipaza) ter vrednosti holesterola v krvi. Zaradi možnih neželenih učinkov tarčnega zdravljenja moramo ob ugotovitvi bolezni opredeliti tveganje za srčno-žilne zaplete in tveganje za poslabšanje drugih kroničnih bolezni. Vedno pred zdravljenjem posnamemo še EKG (doba QTc) in po potrebi opravimo UZ srca. Zaradi možnosti reaktiviranja določamo

označevalce za hepatitis (7,10,11,14,15). Priporočila za diagnosticiranje so v Sliki 1 (V,A).

2.2. Diferencialna diagnoza

Kronična mielomonocitna levkemija (KMMoL) je *BCR-ABL1* negativna mielodisplastično/mieloproliferativna novotvorba (MDS/MPN), ki jo razlikujemo od KML zaradi prisotnih displastičnih sprememb, pomembnejše citopenije,

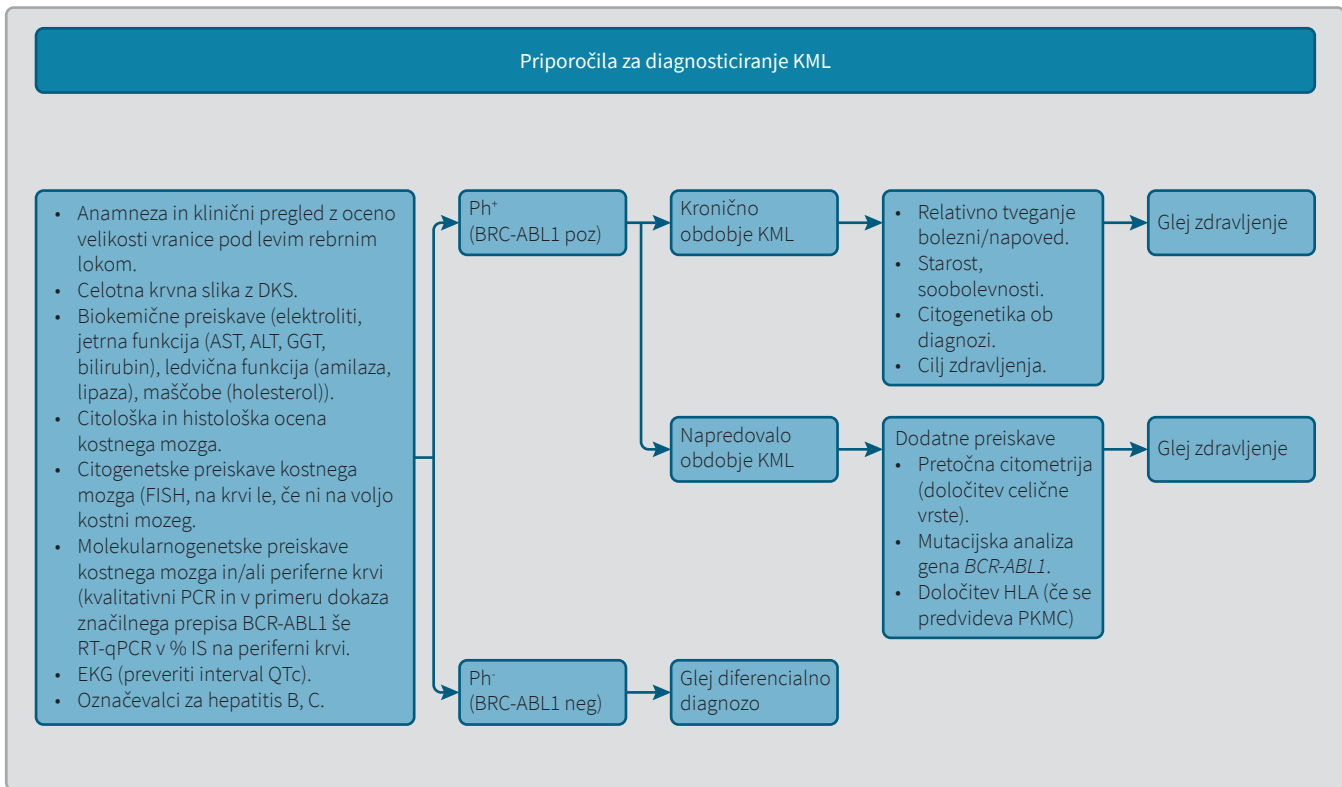
monocitoze in pomanjkanja bazofilije. Za ugotovitev bolezni sta potrebni dve merili: monocitoza $\geq 1 \times 10^9/L$ in prispevek monocitov $\geq 10\%$ celotnega števila levkocitov v diferencialni levkocitni krvni sliki. Najpogosteje mutirani geni pri KMMoL so *SRSF2*, *TET2*, in/ali *ASXL1*, ki jih ugotovimo pri več kot 80 % bolnikov s KMMoL (16).

Kronična nevtrofilna levkemija (KNL). KML z *BCR-ABL1* proteinom p230 je zelo podobna kronični nevtro-

Tabela 1: Definicije pospešenega obdobja in blastne preobrazbe KML; povzeto po priporočilih Evropske mreže za levkemije (ELN) in novi revidirani razvrstitvi SZO 2016 (15,16).

	Definicija
Pospešeno obdobje	
Merila ELN	<ul style="list-style-type: none"> • 15–29 % blastov v krvi ali KM ali > 30 % blastov + promielocitov v krvi ali KM, z < 30 % blastov • > 20 % bazofilcev v krvi • obstojna trombocitopenija $< 100 \times 10^9/L$ (toda ne po zdravljenju) • dodatne klonske kromosomske nepravilnosti v celicah Ph+ (DKKN/Ph+), ki nastanejo ob zdravljenju
Merila SZO* (zadostuje ena ali več sprememb)	<ul style="list-style-type: none"> • $L \geq 10 \times 10^9/L$ ali narašča, kljub zdravljenju • povečana vranica, ali vranica raste kljub zdravljenju • obstojna trombocitoza ($> 1000 \times 10^9/L$) kljub zdravljenju • obstojna trombocitopenija ($< 100 \times 10^9/L$), nepovezana z zdravljenjem • $\geq 20\%$ bazofilcev v krvi • 10–19 % blastov v krvi in/ali KM • DKKN/Ph+ ob ugotovitvi bolezni, ki vsebujejo spremembe »glavne poti« • katera koli DKKN/Ph+, ki nastane ob zdravljenju
Blastna preobrazba	
Merila ELN	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 30\%$ blastov v krvi ali KM • ekstramedularni razrast levkemičnih blastnih celic
Merila SZO	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20\%$ blastov v krvi in/ali KM** • prisotnost ekstramedularnega kopičenja blastnih celic.

Blasti – levkemične blastne celice; KM – kostni mozeg; bazofilci – bazofilni granulociti; DKKN/Ph+ – dodatne klonske kromosomske nepravilnosti v Ph+ celicah. *Nova revidirana razvrstitev po SZO 2016. ** Limfoblastna preobrazba je lahko zelo nenadna, zato se pri pojavu že majhnega števila limfoblastov takoj sproži alarm za nadaljnjo diagnosticiranje in pričetek zdravljenja.



Slika 1: Priporočila za diagnosticiranje KML.

DKS – diferencialna krvna slika; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotrasferaza; GGT – gama GT; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic; HLA – humani levkocitni antigeni.

filni levkemiji zaradi prevladujoče nevtrofilije. Dokaz o prisotnem zlitem genu *BCR-ABL1* ali kromosomu Ph razreši diagnostično dilemo. Pomembna merila za ugotovitev bolezni KNL so: število levkocitov v krvi $\geq 25 \times 10^9/L$, segmentirani in paličasti nevtrofilni granulociti $\geq 80\%$, promielocitov, mielocitov in metamielocitov manj kot 10% , redki mieloblasti, monociti $< 1 \times 10^9/L$, ni disgranulopoeze; kostni mozeg je hipercelularen, s povečanim deležem in številom nevtrofilnih granulocitov z normalnim dozorenjem in z manj kot 5% mieloblastov; merila Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za KML, pravo policitemijo, esencialno trombocitemijo ali primarno mielofibrozo niso izpolnjena. Če je prisotna eozinofilija, izključimo

preureditve genov *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* in zliti gen *PCMI-JAK2* (16).

Atipična KML, *BCR-ABL1* negativna – je redka oblika MDS/MPN. Pri tretjini bolnikov lahko ugotovimo mutacije v genih *SETBP1* in/ali *ETNK1*. Pri atipični KML, mutacij v genih *JAK2*, *CALR* in *MPL*, ki so v velikem deležu prisotne pri nekaterih MPN, ne odkrijemo (16,17).

Esencialna trombocitemija (ET) – v redkih primerih KML lahko najdemo trombocitozo brez levkocitoze. Bazofilija je pogosto prisotna kot diagnostični namig. Te bolnike opredelimo s citogenetiko in/ali molekularno diagnostiko, ki potrdi ali ovrže kromosom Ph in zliti gen *BCR-ABL1* (16).

Primarna mielofibroza (PM) – levkocitoza s pomikom v levo v diferencialni

levkocitni krvni sliki je tako kot pri KML prisotna tudi pri PM. Odločilna sta citogenetika in/ali molekularna diagnostika, ki potrdita ali ovržeta kromosom Ph in zlitni gen *BCR-ABL1* (16).

2.3. Ocena obdobja (faze) bolezni

Ob ugotovitvi bolezni na osnovi kliničnega pregleda, krvne slike, morfološke ocene aspirata kostnega mozga in citogenetike vedno opredelimo obdobje bolezni: kronično, pospešeno oziroma obdobje blastne preobrazbe (Tabela 1). V novi revidirani razvrstitvi mieloičnih novotvorb po SZO v letu 2016 se pri oceni pospešenega obdobja KML doda tudi genetska evolucija in rezistenca na zdravljenje z zaviralci tirozinske kinaze (16). Merila ocene obdobja bolezni s strani Evropske mreže za levkemije (*angl.* European LeukemiaNet, ELN) se niso spremenila (15). Večino bolnikov danes odkrijemo v kroničnem obdobju KML. V to skupino sodijo vsi bolniki, ki

ne dosegajo meril pospešenega obdobja bolezni oziroma blastne preobrazbe. V švedskem registru so v letih 2007–2012 registrirali 544 novih bolnikov s KML, 508 (93,4 %) v kroničnem obdobju bolezni, 36 (6,6 %) v napredovalnem, od tega 20 v pospešenem obdobju in 16 v blastni preobrazbi (18). V Sloveniji smo v letih 2002–2014 odkrili 223 bolnikov s KML, 212 (95 %) v kroničnem in 11 (5 %) v napredovalnem obdobju, od tega 9 (4 %) v pospešenem obdobju in 2 (1 %) v blastni preobrazbi (osebni podatki).

2.4. Ocena napovedi izida bolezni

Napovedne dejavnike razdelimo v dve skupini: (1.) ob odkritju bolezni oziroma pred začetkom zdravljenja in (2.) povezani z odzivom na zdravljenje.

Ob odkritju bolezni so za napoved izida pomembni:

- **Obdobje KML** – pospešeno obdobje in blastna preobrazba bolezni sta napovedno neugodna dejavnika.

Tabela 2: Izračun relativnega tveganja bolezni s točkovniki po Sokalu, po Hasfordu in izračun EUTOS (19-21).

	Izračun po Sokalu	Izračun po Hasfordu	Izračun EUTOS
Starost (leta)	$0,116 \times (\text{starost} - 43,4)$	0,666 pri starosti < 50 let	/
Vranica (cm pod LRL)	$0,0345 \times (\text{vranica} - 7,51)$	$0,042 \times \text{vranica}$	$\text{vranica} \times 4$
Trombociti, $\times 10^9/L$	$0,188 \times [(\text{tr} - 700)^2 - 0,563]$	1,0956 pri $\text{tr} \geq 1500 \times 10^9/L$	/
Mieloblasti (kri) %	$0,0887 \times (\text{mieloblasti} - 2,10)$	$0,0584 \times \text{mieloblasti}$	/
Bazofilni granulociti %	/	0,20399 pri bazo > 3 %	$\text{bazofilci} \times 7$
Eozinofilni granulociti %	/	$0,0413 \times \text{eozinofilci}$	/
Relativno tveganje			
Majhno	< 0,8	≤ 780	≤ 87
Srednje	0,8–1,2	781–1480	/
Visoko	> 1,2	> 1480	> 87

Bolniki, ki jih odkrijemo in začnemo zdraviti v kroničnem obdobju bolezni, imajo pomembno boljše preživetje od bolnikov, ki jih odkrijemo in pričnemo zdraviti v napredovalem obdobju bolezni.

- **Dodatne klonske kromosomske nepravilnosti v Ph⁺ celicah (DKKN/Ph⁺)**, zlasti spremembe glavne poti: +8, +Ph, i(17)(q10), ider(22)(q10) t(9;22), +19, so lahko napovedno neugoden znak, povezan s krajšim preživetjem in hitrejšim napredovanjem bolezni.
- **Relativno tveganje bolezni**, ki ga izračunamo s prognostičnimi točkovniki iz kliničnih in laboratorijskih podatkov pred zdravljenjem

po Sokalu ali/in Hasfordu ali/in izračun EUTOS (Tabela 2) (19-21). Točkovnika po Sokalu in Hasfordu razdelita relativno tveganje krajšega preživetja na majhno, srednje in veliko, točkovnik EUTOS pa na majhno in visoko. Po letu 2016 imamo še izračun EUTOS za dolgoročno preživetje (*angl.* EUTOS long-term survival score, ELTS). Upošteva starost v letih, velikost vranice, odstotek blastov v krvi in število trombocitov (22). Izračun za vse točkovnike lahko napravimo na internetni strani (www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/). Prognostični točkovniki so nastali v različnih obdobjih, ko se je pojavila potreba po vrednotenju

Tabela 3: Definicije hematološkega, citogenetskega in molekularnega odziva ter ponovitve bolezni (15,24).

Definicija	
Hematološki odziv (popolni) – PHO	<ul style="list-style-type: none"> • Trombociti < 450 × 10⁹/L. • Levkociti < 10 × 10⁹/L. • DKS – ni nezrelih celic in < 5 % bazofilcev. • Vranica netipljiva, ni znakov in simptomov bolezni.
Citogenetski odziv (CiO)	<ul style="list-style-type: none"> • Popolni (PCiO): ni Ph+ metafaz – 0 %. • Delni (DCiO): Ph+ metafaze – 1–35 %. • Glavni (GCiO): Ph+ metafaze – 0–35 % (PCiO + DCiO). • Manjši (MCiO): Ph+ metafaze – > 35 %.
Molekularni odziv (MoO)	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodnji (ZMoO) - BCR-ABL1^{IS} ≤ 10 % (IS) pri 3 in pri 6 mesecih. • Glavni (GMoO) - BCR-ABL1^{IS} ≤ 0,1 % (IS). • Popolni MoO (PMoO): <p>Molekularni odziv 4.0 (Mol 4.0):</p> <ol style="list-style-type: none"> bolezen je merljiva (pozitiven) ≤ 0,01 % BCR-ABL1^{IS} in > 0,0032 % BCR-ABL1^{IS} ali bolezen ni merljiva z mejo občutljivosti RT-qPCR 4-log*. <p>Molekularni odziv 4.5 (Mol 4.5):</p> <ol style="list-style-type: none"> bolezen je merljiva ≤ 0,0032 % BCR-ABL1^{IS} in > 0,001 % BCR-ABL1^{IS} (pozitiven) ali bolezen ni merljiva z mejo občutljivosti RT-qPCR 4.5-log*. <p>Molekularni odziv 5.0:</p> <ol style="list-style-type: none"> bolezen je merljiva ≤ 0,001 % BCR-ABL1^{IS} (pozitiven) ali bolezen ni merljiva z mejo občutljivosti RT-qPCR 5-log*.
Relaps/ponovitev	<ul style="list-style-type: none"> • Izguba odziva (definirana kot hematološki ali citogenetski relaps) • Porast ravni prepisa BCR-ABL1^{IS} za 5-krat z izgubo GMoO. Nužen je odvzem kostnega mozga za citogenetsko preiskavo (možna izguba PCiO) in mutacijsko analizo BCR-ABL1. Sam po sebi pa ne definira relapsa.

BCR-ABL1^{IS} – vrednost ravni izražanja gena *BCR-ABL1* v levkocitih periferne krvi, predstavljena v mednarodnem merilu (IS); DKS – diferencialna levkocitna krvna slika; *meja občutljivosti RT-qPCR je definirana glede na število kopij referenčnega gena (*ABL1* ali beta-glukoronidaza (*GUSB*)) v vzorcu komplementarne DNA (cDNA) v skladu z referenco 24.

učinka zdravljenja z novimi zdravili. Točkovnik po Sokalu je bil uveljavljen leta 1984 za spremljanje učinkovitosti zdravljenja s hidroksiureo, točkovnik po Hasfordu leta 1998 za spremljanje učinkovitosti zdravljenja z interferonom, točkovnik EUTOS pa leta 2011 za spremljanje učinkovitosti zdravljenja z zaviralci tirozin kinaze. V uporabi so zaenkrat še vsi.

Med zdravljenjem je za napoved izida pomembno:

- **ali dosežemo zelene mejnike zdravljenja v ustreznem času zdravljenja.** Zanimajo nas hematološki, citogenetski in molekularni odziv ter globina odziva (glej poglavje Spremljanje uspeha zdravljenja). Ključna dejavnika dolgega preživetja sta: (1.) zgodnji molekularni odziv; BCR-ABL1 prepis po treh do šestih mesecih zdravljenja $\leq 10\%$ v mednarodnem merilu (IS) (BCR-ABL1^{IS}), (2.) glavni molekularni odziv; BCR-ABL1^{IS} prepis ob 12 mesecih zdravljenja $\leq 0,1\%$;
- **klonska evolucija** kadarkoli med zdravljenjem. DKKN/Ph⁺ so znak napredovanja bolezni. Lahko so prisotne že ob ugotovitvi bolezni, običajno pa se pojavijo, ko bolezen napreduje. Zato govorimo o klonski evoluciji. Pri 80 % bolnikov v blastni preobrazbi ugotovimo dodatne klonske kromosomske nepravilnosti. Najpogostejše so spremembe t. i. glavne poti klonske evolucije, ki za bolnike s KML pomenijo večje tveganje (23). DKKN/Ph⁻ v celicah zaenkrat ne uvrščamo v neugodno napovedno skupino. Izjema so bolniki s spremembami kromosoma 7 (monosomija, delecija), ki so lahko povezane z večjim tveganjem za prehod v mielodisplastični sindrom ali akutno levkemijo (15);
- **nepričakovan porast prepisa BCR-ABL1**, ki ga redno spremljamo z

RT-qPCR. To je pomemben dinamični dejavnik pri odločitvi o nadaljnji izbiri zdravljenja. Povezan je s prisotnostjo mutacij v kinazni domeni gena *BCR-ABL1*, z izgubo odziva na zdravljenje ali z bolnikovim sodelovanjem pri zdravljenju.

2.5. Spremljanje uspeha zdravljenja

Redno klinično in laboratorijsko spremljanje je ključnega pomena za oceno odziva na zdravljenje, toda tudi za zgodnje odkrivanje morebitnega nerednega jemanja zdravil (neadherence), odpornosti na zdravljenje ali odpovedi zdravljenja. Uspešnost zdravljenja ocenjujemo s hematološkim, citogenetskim in molekularnim odzivom v določenem obdobju (15,24) (Tabela 3). Popolni hematološki odziv pomeni popolno normaliziranje krvne slike in neotipljivo vranico pri fizikalnem pregledu. O različnih stopnjah citogenetskega odziva govorimo v odvisnosti od deleža metafaz Ph⁺. Molekularni odziv pa določimo glede na stopnjo prepisa BCR-ABL1, prikazanega na IS. Določimo ga z RT-qPCR.

Spremljanje uspešnosti zdravljenja je lahko citogenetsko in molekularnogenetsko. Ker velika večina bolnikov s KML, zdravljenih z ZTK, doseže popolni citogenetski odziv znotraj enega leta od začetka zdravljenja (25,26) in ker je redno spremljanje s citogenetsko preiskavo vzorca kostnega mozga za bolnika bistveno bolj obremenjujoče kot določanje ravni prepisa BCR-ABL1 v venski krvi, je glede na kakovost določanja ravni prepisa BCR-ABL1 v Sloveniji (mednarodna kontrola, rezultati izraženi v mednarodnem merilu, izdani v roku 14 dni) redno spremljanje s preiskavo RT-qPCR povsem ustrezno. Raven prepisa določamo vsake 3 mesece do doseženega in potrjenega glavnega molekularnega

odziva, kasneje pa vsakih 3–6 mesecev (Tabeli 4 in 5). Če ne dosežemo mejnikov zdravljenja, če je prišlo do izgube odziva na zdravljenje oziroma do porasta ravni prepisa BCR-ABL1 (za več kot 5-krat) in izgube glavnega molekularnega odziva v dveh zaporednih določitvah v presledku do treh mesecev, je potrebno opraviti citogenetsko preiskavo in mutacijsko analizo zlitega gena *BCR-ABL1* (15). Mutacijsko analizo gena *BCR-ABL1* napravimo s klasičnim sekvenciranjem po Sangerju. Je ključna za odkrivanje sprememb v zlitem genu, ki vodijo v neodzivnost na zdravljenje z ZTK (15,27). S citogenetsko preiskavo pa lahko odkrijemo DKKN glavne poti, ki govorijo o po-

spešenem poteku bolezni (28). Tudi pri bolnikih, pri katerih je odziv na zdravljenje ustrezen, je citogenetsko preiskavo smiselno ponoviti vsaj po enem letu zdravljenja z ZTK ter kadar koli ob morebitnih nepričakovanih spremembah v krvni sliki, ki kažejo na mielodisplazijo. Pri zdravljenju z ZTK se namreč srečujemo še z enim citogenetskim pojavom, in sicer z najdbo citogenetskih sprememb v Ph negativnih metafazah (DKKN/Ph⁻). To opažamo pri okrog 10 % zdravljenih bolnikov. Za večino sprememb ne vemo, kaj pomenijo, med njimi je najpogostejša trisomija kromosoma 8. Nekatere, zlasti spremembe kromosoma 7, pa so povezane z večjim tveganjem za razvoj

Tabela 4: Mejniki zdravljenja pri bolnikih s KML (kadar koli), ki prejemajo ZTK (10,5,17).

Čas	Ustrezen Odgovor	Opozorila	Neuspeh
Ob diagnozi	/	Visoko relativno tveganje ali DKKN/Ph ⁺ , glavne poti*	/
Ob 3 mes	BCR-ABL1 < 10 % ali Ph ⁺ ≤ 35 %	BCR-ABL1 > 10 % ali Ph ⁺ 36–95 %	Ni PHO ali Ph ⁺ > 95 %
Ob 6 mes	BCR-ABL1 < 1 % ali Ph ⁺ 0 % (PCiO)	BCR-ABL1 1–10 % ali Ph ⁺ 1–65 % (PCyR)	BCR-ABL1 > 10 % ali Ph ⁺ > 35 %
Ob 12 mes	BCR-ABL1 < 0,1 % (GMoLO)	BCR-ABL1 0,1–1 %	BCR-ABL1 > 1 % ali Ph ⁺ ≥ 1 %
> 18 mes	BCR-ABL1 < 0,01 %	BCR-ABL1 0,1–1 %	DKKN/Ph ⁺ Potrjena izguba GMoLO [§] Mutacije

* Visoko relativno tveganje bolezni (Sokal ali Hasford ali EUTOS) in/ali dodatne klonske kromosomske nepravilnosti v celicah Ph⁺ (DKKN/Ph⁺), spremembe glavne poti: +8, +Ph, i(17)(q10), ider(22)(q10)t(9;22), +19; § Potrjeno v dveh zaporednih določitvah, pri čemer je druga vrednost ≥ 1 % IS, razen če je povezano z izgubo popolnega hematološkega ali popolnega citogenetskega odgovora.

Ustrezen odgovor	<ul style="list-style-type: none"> Spremljaj mejnike naprej po protokolu! Spremljaj neželene učinke zdravljenja! 	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljuj z istim ZTK!
Opozorila	<ul style="list-style-type: none"> Preveri, ali bolnik redno prejema zdravilo! Interakcije z drugimi zdravili. Mutacijska analiza. Citogenetska analiza. 	<ul style="list-style-type: none"> Zamenjaj ZTK ali nadaljuj z istim ZTK! Povečaj odmerek ZTK! Oceni potrebo po aloPKMC!
Neuspeh	<ul style="list-style-type: none"> Preveri, ali bolnik redno prejema zdravilo! Interakcije z drugimi zdravili. Mutacijska analiza. Citogenetska analiza. 	<ul style="list-style-type: none"> Zamenjaj ZTK in oceni potrebo po aloPKMC in prični postopek.

ZTK – zaviralec tirozinske kinaze; aloPKMC – alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic.

MDS. Vse navedene citogenetske in molekularnogenetske preiskave izvajamo redno v Specializiranem laboratoriju Kliničnega oddelka za hematologijo, UKC Ljubljana. To je edina ustanova v Sloveniji, ki jo je Evropska mreža za levkemije (ELN) certificirala za poročanje o molekularnem odzivu na mednarodni lestvici (IS).

3. Zdravljenje

Na voljo imamo naslednje možnosti zdravljenja KML (8):

1. Nadzor bolezni z uporabo zaviralcev tirozinske kinaze (zaenkrat še nimamo dokazov, da ta oblika zdravljenja omogoča ozdravitev).
2. Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic (aloPKMC), ki potencialno omogoča ozdravitev bolezni.
3. Paliativno zdravljenje s citostatiki.

ZTK so doslej najučinkovitejša zdravila, ki so spremenila prognozo bolnikov s KML. Pogoj za uspeh je ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnikov po veljavnih smernicah (8,10,15,17). V klinični praksi so ZTK v uporabi od leta 2001, ko je FDA odobrila uporabo imatiniba, ZTK prve generacije. Pri izbiri zdravljenja moramo upoštevati obdobje bolezni in citogenetiko, sočasne kronične bolezni in starost bolnika, profil neželenih učinkov zdravil, razpoložljivost darovalca KMC, odziv na zdravljenje z ZTK in seveda bolnikove sposobnosti in preference. AloPKMC ne sodi več v začetno zdravljenje KML v kroničnem obdobju. Zanj se odločamo pri redkih bolnikih, ki jih odkrijemo v obdobju blastne preobrazbe bolezni, pri bolnikih z mutacijo T315I in drugimi mutacijami v genu *BCR-ABL1*, ki pomenijo neodzivnost na zdravljenje z ZTK, pri redkih bolnikih, ki ne prenašajo zdravljenja z več ZTK, in pri bolnikih, pri katerih bo-

lezen kljub zdravljenju z več ZTK napreduje.

3.1. Zdravljenje kroničnega obdobja KML

Za začetno zdravljenje bolnikov s KML v kroničnem obdobju so na razpolago ZTK prve generacije (imatinib 400–800 mg/dan) in druge generacije (dasatinib 100 mg/dan in nilotinib 300 mg 2-krat/dan) (8,10,15,17), registrirani na osnovi registracijskih študij IRIS, DASISION in ENESTnd (29–31). Z vsemi tremi zdravili so možnosti za preživetje enake (17). Hidroksiureo (40 mg/kg telesne teže) lahko uporabimo kot začetno zdravljenje pred potrditvijo BCR-ABL1 za citoredukcijo ob visoki levkocitozi. Takoj po potrditvi BCR-ABL1 uvedemo ZTK. Hidroksiureo ukinjamo počasi s postopnim manjšanjem odmerka. V izogib sindroma tumorske lize, priporočamo piti 2–3 litre tekočine na dan. Pri izbiri najbolj primerne ZTK za prvo zdravljenje, poleg opredelitve cilja zdravljenja, izhajamo iz naslednjih diagnostičnih ugotovitev, ki naj bodo vedno zabeležene v dokumentaciji pred zdravljenjem (glej Shemo 2):

- Relativno tveganje bolezni pred zdravljenjem po Sokalu ali/in Hasfordu ali/in EUTOS in ELTS.
- Bolnikova starost in pridružene bolezni: pri bolnikih z visokim tveganjem za srčno-žilne zaplete se izogibamo zdravljenju z nilotinibom, pri bolnikih s pljučnimi boleznimi in plevralnimi izlivi pred tem pa dasatinibu. Pridružene bolezni so glavni razlog smrtnosti bolnikov s KML v obdobju zdravljenja z ZTK (22,32). Za oceno srčno-žilnega tveganja imamo na spletni strani www.hematologija.org na voljo vprašalnik in priročno tabelo, povzeta po evropskih smernicah za kardiologijo.

- Citogenetika ob ugotovitvi bolezni: DKKN/Ph⁺, še posebej spremembe glavne poti (+8, +Ph, i(17)(q10), ider(22)(q10)t(9;22), +19), ki so povezane s slabšo prognozo.

Priporočilo 1

I A

Pri vsakem posameznem bolniku moramo pred odločitvijo o prvem zdravljenju upoštevati cilje zdravljenja, ki jih želimo doseči. Z vsemi tremi ZTK, ki jih imamo danes na razpolago za začetno zdravljenje KML, so možnosti preživetja enake. 5-letno preživetje je 85–95 %.

Pri bolnikih z nizkim relativnim tveganjem ob ugotovitvi bolezni se lahko odločamo za imatinib, dasatinib ali nilotinib v standardnem odmerku. Imatinib je trenutno ekonomsko bolj sprejemljiv v primerjavi z drugimi ZTK. Bolniki s srednjim ali velikim tveganjem in tisti, pri katerih želimo doseči hiter in kar najgloblji odziv (npr. bolniki, pri katerih pričakujemo daljše preživetje; tisti, pri katerih bi želeli zdravljenje sčasoma prekiniti; ženske, ki želijo zanositi; ipd.), pa bodo verjetno imeli večjo korist od zdravljenja z ZTK druge generacije (10,15). Dasatinib bo zdravilo izbire pri bolnikih z dokumentiranimi srčno-žilnimi boleznimi, pankreatitisom ali hiperglikemijo, nilotinib pri dokumentiranih pljučnih boleznih in nevarnosti za plevralni izliv (10). Pri bolnikih z DKKN/Ph⁺ je napoved izida in preživetje pomembno slabše. Teh bolnikov je po podatkih od 2–4 %. Odločitev o zdravljenju je individualna (23,33).

Priporočilo 2

I A

Bolniki s srednjim ali velikim tveganjem bolezni imajo manjšo verjetnost prehoda v pospešeno obdobje bolezni in blastno transformacijo, če jih zdravimo z dasatinibom ali nilotinibom.

Po dosedanjih podatkih je uporaba generičnega imatiniba varna in učinkovita (34). Ker je bolnikova adherenca na zdravljenje bistvena pri doseganju želenih rezultatov zdravljenja, je ob odločitvi o izbiri in spremembi zdravljenja potrebno upoštevati tudi bolnikove sposobnosti, težave in želje. V ta namen, za pomoč, na spletni strani www.hematologija.org, dodajamo kratek vprašalnik, ki ga lahko izpolni bolnik pri vsakem kontrolnem pregledu pri hematologu.

Priporočilo 3

V B

Bolnikovo starost, pridružene bolezni in profil neželenih učinkov posameznega zdravila moramo upoštevati pred začetkom zdravljenja.

Odpornost (rezistenca) na zdravljenje z ZTK je lahko primarna, če bolniki nikoli ne dosežejo želenih mejnikov zdravljenja kljub rednemu jemanju zdravil, ali sekundarna, če bolniki sprva dosežejo ustrezne odzive na zdravljenje z ZTK, nato pa doseženi uspeh zdravljenja izgine. Najpogostejši razlog za primarno odpornost so aberantna ekspresija prenosnikov za ZTK in vezava ZTK na plazemske beljakovine. Meritve plazemske koncentracije imatiniba se v klinični

praksi zaenkrat niso uveljavile. V pomoč pa so vsekakor pri določitvi bolnikove adherence na zdravljenje. V Sloveniji smo vzpostavili metodo za določitev plazemske in znotrajcelične koncentracije ZTK ob sodelovanju s Fakulteto za farmacijo (35). Najpogostejši razlog za sekundarno odpornost na zdravljenje z ZTK so točkovne mutacije v zlitem genu *BCR-ABL1* (Tabela 6), zato je ob tem pojavu nujna mutacijska analiza, katere rezultat je vodilo za spremembo in izbiro nadaljnjega zdravljenja (10,15,17).

Zgodnji molekularni odziv ob 3–6 mesecih zdravljenja z ZTK ($\leq 10\%$ *BCR-ABL1*^{IS}) ima pomemben prognostični pomen za dolgoročno preživetje brez napredovale bolezni. Če bolniki ne dosežejo tega mejnika zdravljenja, je vedno potrebno: (1.) preveriti, ali bolnik redno prejema zdravila, in (2.) napraviti mutacijsko analizo zlitega gena

BCR-ABL1. Prejemanje manj kot 90 % zdravila na mesec je povezano s slabšim odzivom na zdravljenje (36). Mutacijska analiza zlitega gena *BCR-ABL1* nam omogoči ustrezno izbiro zdravila (15,17,37) (Tabela 6).

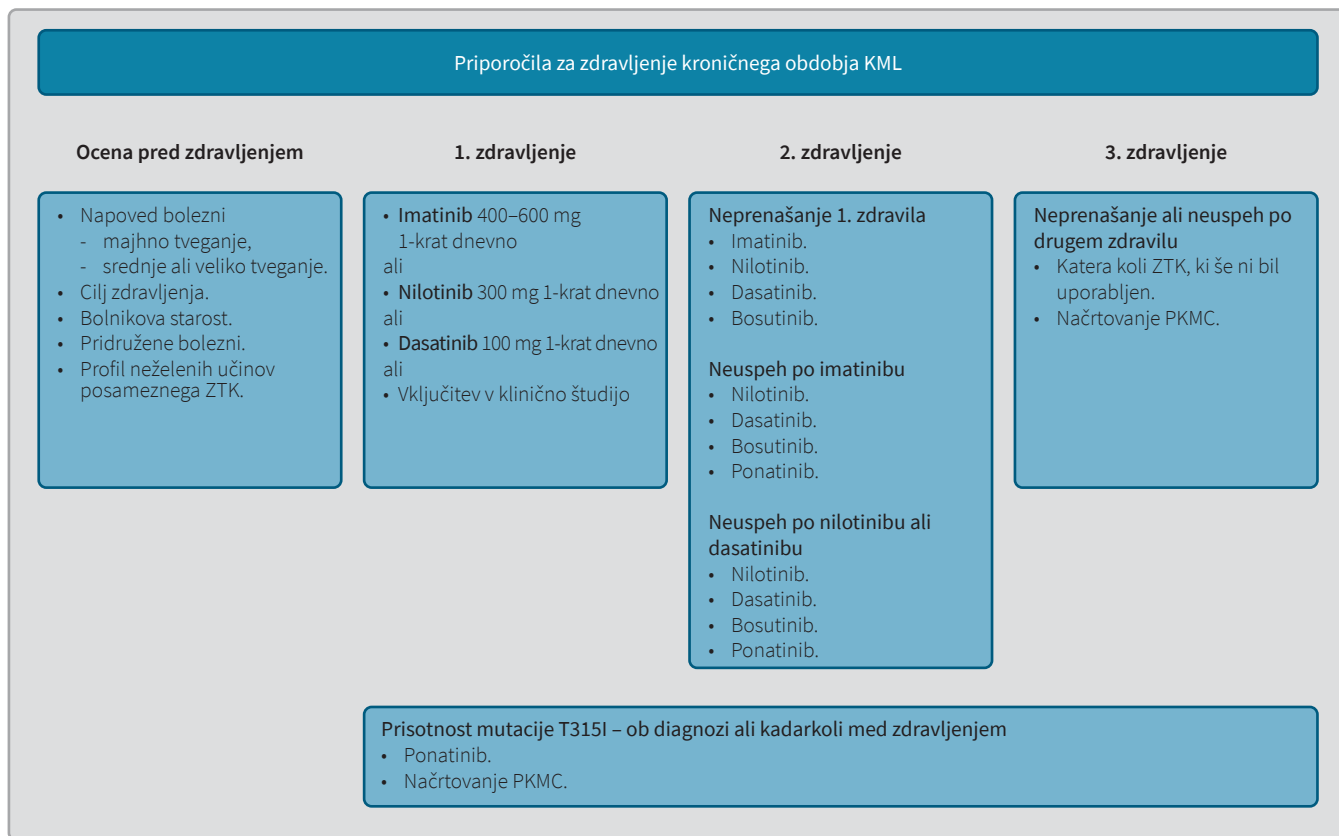
3.2. Zdravljenje napredovalega obdobja bolezni (ob odkritju in kasneje ob zdravljenju z ZTK)

V napredovalem obdobju bolezni izbiramo zdravljenje glede na bolnikovo starost in pridružene bolezni. Slabšo napoved izida ima skupina bolnikov, pri katerih je bolezen napredovala ob zdravljenju z ZTK. Pri tej skupini bolnikov je izbira ZTK odvisna od dosedanjega zdravljenja. Mutacijska analiza se priporoča pri vseh bolnikih v napredovalem obdobju bolezni (17). Na osnovi pred-

Tabela 5: Shema spremljanja uspešnosti zdravljenja bolnikov z genetskimi preiskavami.

Test	Priporočilo
Citogenetika (kostni mozeg)	<ul style="list-style-type: none"> • Ob ugotovitvi bolezni, nato • na 6 mesecev, dokler ni potrjen popolni citogenetski odgovor. Vedno: <ul style="list-style-type: none"> • ko se izgubi glavni molekularni odgovor, • ob spremembah v krvni sliki, ki kažejo na mielodisplazijo.
Kvalitativni PCR (kostni mozeg ali periferna kri)	<ul style="list-style-type: none"> • Ob ugotovitvi bolezni – določiti vrste prepisa <i>BCR-ABL1</i>.
Kvantitativni RT-PCR (RT-qPCR) (kri)	<ul style="list-style-type: none"> • Ob ugotovitvi bolezni, nato • na 3 mesece do potrjenega glavnega molekularnega odziva (GMolO), nato • na 3–6 mesecev.
Mutacijska analiza <i>BCR-ABL1</i> kinazne domene (kri)	V primeru: <ul style="list-style-type: none"> • nezadovoljivega odgovora v želenem času, • izgube odgovora, • napredovanja bolezni.

RT-qPCR, obratno prepisovanje (RT) in kvantitativna verižna reakcija s polimerazo v realnem času (qPCR).



Slika 2: Priporočila za zdravljenje kroničnega obdobja KML.

PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic. Za natančno razlago glej poglavje Zdravljenje.

hodnega zdravljenja in rezultatov mutacijske analize se odločamo za izbiro ZTK (15,17,37) (Tabela 6 in Slika 2) Velik delež bolnikov doseže glavni citogenetski odziv, vendar ne sočasno tudi hematološkega odgovora zaradi obstojne citopenije. To pa je povezano s slabšim izidom zdravljenja.

Za zdravljenje bolnikov s KML v napredovalem obdobju so na voljo ZTK prve generacije imatinib (2-krat 400 mg/ dan), druge generacije: dasatinib (2-krat 70 mg/dan ali 1-krat 140 mg/dan), nilotinib (2-krat 400 mg/dan – v pospešenem obdobju), bosutinib (500 mg/dan) in tretje generacije ponatinib (45 mg/dan). Omacetaksin v Sloveniji ni registriran. Nilotinib nima indikacije za zdravljenje v blastni preobrazbi KML (8,10,15,17).

Priporočilo 4

V A

Pri napredovali bolezni prihaja v poštev zdravljenje z imatinibom, nilotinibom, dasatinibom, bosutinibom ali ponatinibom v ustreznih odmerkih. Izbira je odvisna od dosedanjega zdravljenja in mutacijske analize. Ponatinib uporabimo pri bolnikih z mutacijo T315I.

V pospešenem obdobju KML je za novoodkrite bolnike priporočljivo zdravljenje z ZTK. Odziv na zdravljenje je pri večini bolnikov dober. Za aloPKMC se odločamo na podlagi odziva na zdravljenje z ZTK, običajno le za bolnike, ki ne dosežejo optimalnih odzivov na zdravljenje. Pri bolnikih, ki so

napredovali v pospešeno obdobje KML ob zdravljenju z ZTK, se priporoča za menjava ZTK kot premostitev do aloPKMC, če je bolnik za to primeren.

Blastna preobrazba KML. Pri zelo redkih bolnikih je aloPKMC prvo zdravljenje. Sicer se poslužimo kombinacije zdravljenja, ZTK in kemoterapije za akutno limfoblastno oziroma mieloblastno levkemijo. Lumbalna punkcija in preprečevanje bolezni v centralnem živčnem sistemu (CŽS) sta priporočljivi pri limfoblastni preobrazbi. Dasatinib prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in je najbolj primerno zdravilo za bolnike s prizadetostjo CŽS (10).

V Švedskem registru so pregledali petletno obdobje (2007–2012) novoodkritih bolnikov s KML (18). Med 437 novoodkritimi bolniki v kroničnem obdobju KML je v dveh letih 18 bolnikov napredovalo, 5 v pospešeno obdobje in 13 v blastno preobrazbo KML. Po morfologiji je bila blastna preobrazba pri 6 bolnikih limfoblastna, pri 6 mieloblastna in pri enem bolniku bifentipska. Verjetnost napovedovanja bolezni je bila 3,1 % v prvem letu in 4,3 % v dveh letih. 24 bolnikov (5,4 %) je umrlo v dveh letih od ugotovitve bolezni brez preoblikovanja bolezni v napredovalo obdobje. Pri treh bolnikih je bila smrt povezana s KML, pri drugih ne. Nihče

ni bil primeren kandidat za aloPKMC. V istem obdobju so na novo odkrili 36 bolnikov že v napredovalem obdobju KML (20 v pospešenem in 16 v blastni preobrazbi, 8 limfoblastni in 8 mieloblastni). Večino bolnikov, vključno z 18 bolniki, ki so napredovali v obdobju 24 mesecev po odkritju bolezni, so zdravili z imatinibom. Nilotinib so omogočili kot prvo zdravljenje na Švedskem šele decembra 2011. Zelo pomembno za doseganje dobrih rezultatov zdravljenja je natančno sledenje smernicam.

3.3. Presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolnikih s KML

Z uporabo imatiniba v zdravljenju KML je število PKMC po vsem svetu drastično upadlo. Vloga aloPKMC je odvisna od doseženega rezultata zdravljenja z ZTK. Napravimo jo le pri specifičnih skupinah bolnikov s KML (10,15,38): (1.) Bolniki, ki jih odkrijemo v pospešenem obdobju oz. blastni preobrazbi: aloPKMC omogoča pri približno polovici bolnikov z napredovalo boleznijo dolgoročno preživetje, pri bolnikih z blastno preobrazbo pa v 10–20 %; (2.) Bolniki z odpovedjo zdravljenja z ZTK: vsi bolniki morajo prejemati ZTK druge generacije s poskusom doseči drugo kronično ob-

Tabela 6: Izbira zdravljenja z ZTK na osnovi mutacijske analize (10,15,17,37).

BCR-ABL1 točkovne mutacije	Priporočena izbira ZTK
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Dasatinib.
F317L/V/I/C, T315A, V299L	Nilotinib.
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, Y253H	Bosutinib.
T315I	Ponatinib, Omacetaksin, aloPKMC.
Druge	Na osnovi <i>in vitro</i> občutljivosti klona celic z mutacijo na ZTK ali na osnovi kliničnih izkušenj.

ZTK – zaviralec tirozinske kinaze; aloPKMC – alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic.

dobje KML, preden jih kandidiramo za PKMC; (3.) Bolniki z mutacijami, ki so odporne na zdravljenje z ZTK: najpogostejša je mutacija T315I, ki povzroči odpornost na vse ZTK prve in druge generacije. Tudi za to skupino bolnikov velja, da je PKMC uspešnejša, če jih presadimo s čim boljšim odgovorom po zdravljenju s ponatinibom.

Pred presaditvijo lahko bolnikom s KML napovemo uspešnost PKMC s prirejenim napovednim sistemom. Dejavniki, ki vplivajo na uspešnost, so vrsta in skladnost med darovalcem in prejemnikom, stanje KML, starost bolnika, ujemanje spola med prejemnikom in darovalcem ter čas med ugotovitvijo bolezni in PKMC. Preživetja se gibljejo med 75 % pri prognostično najugodnejši skupini do 19 % pri neugodni skupini bolnikov. Če je možno, se odločimo za skladnega sorodnega darovalca. Večino bolnikov presadimo s krvotvornimi matičnimi celicami, ki jih pridobimo iz venske krvi. Za način kondicioniranja se najpogosteje odločamo za mieloablativno kombinacijo z busulfanom in ciklofosfamidom. Nemieloablativno kondicioniranje uporabimo pri starejših oz. bolnikih s pridruženimi boleznimi. Po PKMC spremljamo prepis BCR-ABL1

z RT-qPCR, da bi zaznali ponovitev bolezni. Preprečevanje ponovitve oz. zdravljenje hematološke ponovitve bolezni izvajamo z ZTK ali infuzijo donorskih limfocitov. V Sloveniji v obdobju zdravljenja KML z ZTK presadimo približno enega bolnika s KML letno. Avtologne PKMC pri KML ne izvajamo več.

3.4. Mejniki zdravljenja

Redno klinično in laboratorijsko spremljanje bolnikov po smernicah je ključnega pomena za uspeh in dolgo preživetje bolnikov (18). Odziv na zdravljenje ocenjujemo v določenih časovnih intervalih, odkrivamo morebitno neredno jemanje zdravil (neadherenca), odpornost na zdravljenje ali odpoved zdravljenja (Tabela 4).

Priporočilo 5

V A

Mutacijsko analizo moramo opraviti:

- med 1. in 2. zdravljenjem – ob nezadovoljivem odgovoru v želenem času in ob izgubi odgovora;
- pri napredovali bolezni – vedno, kadar se pojavi.

Tabela 7: Hematološki neželeni učinki zdravljenja z ZTK in ukrepanje.

Hematološki neželeni učinki	Ukrepanje
Hematološki <ul style="list-style-type: none"> • Nevtropenija (stadij 3–4); NG < $1 \times 10^9/L$ • Trombocitopenija (stadij 3–4); Tr < $50 \times 10^9/L$ • Anemija (stadij 3–4); Hb < 80 g/L 	Zmanjšanje odmerka imatiniba na 300 mg/dan, nilotiniba na 400mg/1x/dan, dasatiniba na 50–70mg/1x/dan, bosutiniba na 100mg/dan, ponatiniba na 15–30 mg/dan ali prekinitiv pri NG < $1 \times 10^9/L$ oz. Tr < $50 \times 10^9/L$; uporaba rastnih dejavnikov, kot so G-CSF pri neodzivni nevtropeniji. Transfuzija pri simptomatski anemiji. Izključiti pomanjkanje železa, vitamina B12, folne kisline.

NG – nevtrofilni granulociti; Tr – trombociti; Hb – koncentracija hemoglobina; G-CSF – rastni dejavnik za nevtrofilne granulocite.

3.5. Prenehanje zdravljenja z ZTK

Prenehanje zdravljenja z ZTK je glede na dosedanje klinične izkušnje možno in varno pri določeni skupini bolnikov, ki jo je potrebno spremljati še bolj natančno, kot v času zdravljenja. **Prenehanje je možno le v dogovoru z bolnikom, ki se mora zavedati nevarnosti in dobrobiti prenehanja zdravljenja.** Nekateri bolniki, po dosedanjih izkušnjah, opisujejo izrazite odtegnitvene težave ob prenehanju jemanja ZTK, s čimer je potrebno bolnike seznaniti pred prenehanjem zdravljenja (10,17,33). Verjetnost preživetja brez ponovitve bolezni in zdravljenja je po dosedanjih rezultatih študij okoli 40–60 %. Najdaljše spremljanje je 5 let. Največ ponovitev bolezni se pojavi znotraj 6 mesecev po prenehanju jemanja ZTK (10). Nilotinib je edini ZTK, ki ima v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) navedeno možnost za nadzorovano prekinitev zdravljenja (39).

Merila za prenehanje zdravljenja so po smernicah National Comprehensive Cancer Network (NCCN) naslednja (10):

- starost ≥ 18 let;
- kronično obdobje KML, ko nikoli ni znakov napredovale ali rezistentne bolezni na zdravljenje z ZTK;
- najmanj 3 leta zdravljenja z ZTK;
- stabilen globok molekularni odgovor (MoO) ≥ 4 logaritme zmanjšanja prepisa BCR-ABL1 (MoO₄; $\leq 0,01$ % BCR-ABL1^{IS}) vsaj 2 leti;
- dostop do ustreznega molekularnega laboratorija z občutljivostjo za določanje prepisa BCR-ABL1 $\geq 4,5$ log, izražanje na IS in izdajanje rezultatov v roku 14 dni; prvih šest mesecev po prenehanju zdravljenja so potrebne kontrole vsak mesec, od 7–24 mesecev na dva meseca, nato 4-krat na leto za bolnike, ki obdržijo MoO₃, $\leq 0,1$ % IS.

- možnost posvetovanja s centrom za KML o primernosti bolnika za prenehanje zdravljenja, potencialnih nevarnosti/rizikov in dobrobitih ter pojavu odtegnitvenega sindroma po prenehanju zdravljenja z ZTK.
- takojšnji ponovni pričetek zdravljenja z ZTK ob izgubi glavnega molekularnega odziva (MoO 3,0). Določanje MoO mesečno 6 mesecev, nato na 3 mesece. Če po 6 mesecih ne doseže glavnega MoO je potrebna mutacijska analiza in nadaljnjih 6 mesecev redno mesečno molekularno spremljanje.

3.6. Zdravljenje v nosečnosti

Po rezultatih populacijskega registra EUTOS je ob ugotovitvi bolezni KML približno 35 % bolnikov še v reproduktivnem obdobju. ZTK – imatinib, dasatinib in nilotinib – so teratogeni. Po izkušnjah na živalskih študijah povzročijo škodljive učinke na zarodku in plodu. Zaenkrat ni priporočil, kako spremljati KML med nosečnostjo ali kako zdraviti napredovalo bolezen, kadar se pojavi med nosečnostjo. Jasno je, da se zanositev odsvetuje med aktivnim zdravljenjem z ZTK.

Moški bolniki s KML. Zdi se da ZTK ne vplivajo na moško plodnost in na splavitev ali prizadetost ploda pri partnerkah bolnikov s KML. Splošno priporočilo je, da moškimi bolnikom s KML ni potrebno prekiniti zdravljenja z ZTK, ko načrtujejo očetovstvo. Izkušenj je malo. Lahko tudi konzervirajo spermo pred zdravljenjem z ZTK, vendar ni podatkov, kakšna je kakovost sperme pred zdravljenjem.

Pri ženskah s KML je stanje bolj kompleksno, saj ob zdravljenju z ZTK opažajo več splavov in prizadetosti ploda. Zdravljenje z ZTK se mora prekiniti pred zanositvijo in ne sme biti uvedeno v času nosečnosti. Priporočljiv je posvet

Tabela 8: Nehematološki neželeni učinki zdravljenja z ZTK in ukrepanje.

Nehematološki neželeni učinki	Ukrepanje
Imatinib	
• Diareja	Podporni ukrepi
• Edemi	Diuretiki, podporni ukrepi
• Zastajanje tekočin (pleuralni izliv, perikardialni izliv, edemi, ascites)	Diuretiki, podporni ukrepi, zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z imatinibom, UZ srca
• Prebavne težave	Jemanje imatiniba z obrokom hrane in vodo
• Mišični krči, mialgije, artralgije	Kalcij, magnezij, analgetik
• Hepatotoksičnost (porast blb, AST, ALT)	Prekinitev, prilagoditev odmerka
• Izpuščaj	Lokalni ali sistemski glukokortikoidi, zmanjšanje odmerka, prekinitev ali ukinitvev zdravljenja
Nilotinib	
• Podaljšanje dobe QTc > 480 msec.	Prekinitev. Uredi serumski raven kalija in magnezija. Preveri sočasna zdravila. QTc < 450 msec je pogoj za ponovno uvedbo zdravljenja, kontrolni EKG po 7 dneh.
• Porast lipaze, amilaze	Prekinitev, prilagoditev odmerka.
• Hepatotoksičnost (porast blb, AST, ALT)	Prekinitev, prilagoditev odmerka.
• Hiperglikemija	Kontroliranje glukoze pred in tekom zdravljenja.
• Hiperholesterolemija	Statin.
• Srčno-žilni zapleti, PAOB	Oceni srčno-žilno tveganje ob ugotovitvi bolezni in med zdravljenjem.* Kontroliranje in zdravljenje dejavnikov tveganja. Ob žilnem zapletu ukinitvev zdravljenja in uvedba drugega ZTK.
• Izpuščaj	Lokalni ali sistemski glukokortikoidi, zmanjšanje odmerka, prekinitev ali ukinitvev zdravljenja.
Dasatinib	
• Pjučna arterijska hipertenzija	Pojavi se lahko kadar koli v poteku zdravljenja, reverzibilna po ukinitvi zdravljenja. Pred uvedbo oceniti simptome in znake bolezni srca in pljuč.
• Zastajanje tekočin (pleuralni izliv, ascites, edemi, perikardialni izliv)	Diuretiki, sistemski glukokortikoidi, zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja.
• Prebavne težave	Jemanje dasatiniba z obrokom hrane in vodo.
• Izpuščaj	Lokalni ali sistemski glukokortikoidi, zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja.
Bosutinib	
• Hepatotoksičnost (porast bilirubina, AF, AST, ALT).	Prekinitev, prilagoditev odmerka. Pri bolnikih z izhodno jetrno okvaro je potrebna prilagoditev odmerka na 200 mg/d.
• Driska gradus 3–4 (> 7-krat dnevno odvajanje tekočega blata)	Prekinitev, prilagoditev odmerka.

Nehematološki neželeni učinki	Ukrepanje
<ul style="list-style-type: none"> Zastajanje tekočin (pljučni in periferni edemi, plevralni, perikardialni izliv). 	Diuretiki, podporno zdravljenje.
<ul style="list-style-type: none"> Prebavne težave. 	Jemanje bosutiniba z obrokom hrane in vodo.
<ul style="list-style-type: none"> Izpuščaj. 	Lokalni ali sistemski glukokortikoidi, zmanjšanje odmerka, prekinitev zdravljenja ali ukinitiv.
Ponatinib	
<ul style="list-style-type: none"> Hepatotoksičnost (porast bilirubina, AF, AST, ALT). 	Prekinitev, prilagoditev odmerka.
<ul style="list-style-type: none"> Porast lipaze, simptomatski pankreatitis. 	Prekinitev.
<ul style="list-style-type: none"> Krvavitve (možganske, v prebavila). 	Prekinitev, prilagoditev odmerka.
<ul style="list-style-type: none"> Motnje srčnega ritma (omedlevica, vrtoglavica, bolečine v prsnem košu, palpitanje). 	Oceni srčno-žilno tveganje ob ugotovitvi bolezni in med zdravljenjem.* Spremljanje in zdravljenje dejavnikov tveganja (sladkorna bolezen, hipertenzija, hiperlipidemija, kajenje, uporaba estrogenov). Ob žilnem zapletu prekinitev zdravljenja in uvedba drugega ZTK.
<ul style="list-style-type: none"> Arterijske in venske tromboze (miokardni infarkt, možganska kap). 	Prekinitev.
<ul style="list-style-type: none"> Sindrom tumorskega razpada. 	Zadostno hidriranje, korekcija hiperurikemije.
<ul style="list-style-type: none"> Zastajanje tekočin (edemi, ascites, plevralni, perikardialni izliv). 	Prilagoditev odmerka, prekinitev zdravljenja.
<ul style="list-style-type: none"> Hipertenzija. 	Antihipertenzivi (inhibitorji ACE, sartani), reden nadzor krvnega tlaka.
<ul style="list-style-type: none"> Izpuščaj 	Lokalni ali sistemski glukokortikoidi, zmanjšanje odmerka, prekinitev zdravljenja ali ukinitiv.

NG – nevtrofilni granulociti; Tr – trombociti; G-CSF – rastni dejavnik za nevtrofilne granulocite; blb – bilirubin; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; AF – alkalna fosfataza; PAOB – periferna arterijska okluzivna bolezen. *ocena srčno-žilnega tveganja skladno s priporočili Evropskega združenja za kardiologijo, ESC 2012.

s specialistom porodničarjem. Ni znano, koliko časa pred zanositvijo je potrebno prekiniti ZTK. Po rojstvu otroka se lahko ponovno uvede zdravljenje z ZTK. Ker ZTK prehajajo tudi v materino mleko, se dojenje v času zdravljenja z ZTK odsvetuje. Med nosečnostjo je varno zdravljenje z interferonom alfa (3–6 M enot vsak drugi dan do 5–8 M enot na dan). Varno je tudi zdravljenje s hidroksiureo (10).

3.7. Zdravljenje otrok s KML

KML predstavlja manj kot 3 % otroških levkemij. Povprečna starost pri otrocih ob odkritju KML je 11–12 let. 10 % otrok ima ob ugotovitvi KML že napredovalo bolezen. Jasnih priporočil za zdravljenje ni. Mnogi pediatrični onkologi sledijo smernicam za odrasle bolnike. Imatinib je edini odobreni ZTK za zdravljenje KML pri otrocih (10).

Tabela 9: Ravni dokazov in stopnje priporočil (17).

Ravni dokazov	
I	Dokazi iz vsaj ene velike, randomizirane, nadzorovane raziskave, ki je bila metodološko dobro zasnovana (majhno tveganje za pristranskost) ali metaanalize dobro vodenih randomiziranih raziskav, ki niso heterogene.
II	Majhne randomizirane raziskave ali velike randomizirane raziskave z dvomom glede pristranskosti (slabša kakovost metodologije) ali metaanalize takih raziskav ali heterogene raziskave.
III	Prospektivne kohortne raziskave.
IV	Retrospektivne kohortne raziskave ali raziskave tipa primer/kontrola.
V	Raziskave brez kontrolne skupine, poročila o primerih, mnenja izvedencev.
Stopnje priporočil	
A	Trdni dokazi za učinkovitost s pomembno klinično koristjo. Trdno priporočilo.
B	Trdni ali zmerni dokazi za učinkovitost ob omejeni klinični koristi. Splošno priporočilo.
C	Nezadostni dokazi za učinkovitost ali korist ne pretehta nad tveganji ali pomanjkljivostmi (neželene dogodki, stroški, ...). Neobvezno.
D	Zmerni dokazi proti učinkovitosti ali za neželeni izid. V splošnem ni priporočeno.
E	Trdni dokazi proti učinkovitosti ali dokazi za neželeni izid. Nikoli ni priporočeno.

4. Neželeni učinki ob zdravljenju z ZTK in ukrepi

ZTK v prvi vrsti tarčno delujejo na zlitni gen *BCR-ABL1*. Med seboj se razlikujejo po moči delovanja, predvsem pa po delovanju na neterapevtske tarčne molekule, ki se vpletajo v biologijo različnih organskih sistemov. Zato imajo neželeni učinki različne profile, kar upoštevamo že ob prvi izbiri zdravljenja (10,15,17,39). Z nepravilno izbiro ZTK lahko poslabšamo stanje pridruženih bolezni, kot so npr. srčno-žilne bolezni, bolezni pljuč, trebušne slinavke itd., še zlasti, ker je zdravljenje z ZTK dolgotrajno oziroma doživljenjsko. Z nepravilno izbiro ZTK tako lahko povečamo tudi smrtnost bolnikov (17,40).

Vsi ZTK imajo hematološke neželenne učinke. Zavrejo delovanje kostnega mozga s posledičnimi citopenijami v krvi, ki so na začetku zdravljenja izrazitejše tudi zaradi manjše rezerve kostnega

mozga. Kasneje se krvna slika običajno popravi. Glede na stopnjo citopenije je potrebno zdravljenje začasno prekiniti oz. prilagoditi odmerek zdravila. Lahko si pomagamo z rastnimi dejavniki. Pojav citopenij po dolgotrajnem zdravljenju z ZTK ni običajen. Potrebno je preveriti, ali gre morda za napredovanje bolezni, MDS ali drugo. Nehematološki neželeni učinki se lahko kažejo s prizadetostjo kože, prebavil, delovanja jeter, trebušne slinavke, kostno-mišičnega sistema, pljuč, z metabolnimi in endokrinimi težavami. Lahko se kažejo v obliki zadrževanja tekočine v telesu in z otekanjem. Poseben poudarek velja srčno-žilnim zapletom, ki lahko pomembno vplivajo na obolevnost in smrtnost bolnikov, če niso ustrezno obravnavani. Pogosto se pojavijo tudi splošni simptomi, kot sta utrujenost in glavobol. Ob terapiji se poveča nagnjenost k okužbam, redko pride do nevrološke prizadetosti ali zmanjšanja delovanja ledvic. Zaenkrat ni podatka o

porastu incidence drugih malignomov ob zdravljenju z ZTK. V Tabeli 8 so navedeni najpogostejši neželeni učinki za posamezne ZTK in ukrepi. Ravni dokazov in stopnje priporočil pa so dodani v Tabeli 9.

Bolniki zdravljenje z ZTK praviloma dobro prenašajo, če pa se razvijejo neželeni učinki, je večina teh prehodne narave in spontano izzvenijo, ali zahtevajo le simptomatsko ukrepanje. Pri hujših stopnjah neželenih učinkov je prejemanje zdravila praviloma potrebno za nekaj časa prekiniti in ga ponovno uvesti v enakem ali prilagojenem odmerku, ko neželeni učinek izzveni. Dejavnike tveganja za nastanek zapletov je potrebno prepoznati, oceniti njihovo resnost in jih uravnavati, da bi lahko zdravili z najbolj učinkovitim ZTK. Tu je ključno sodelovanje s strokovnjaki z drugih področij medicine.

V nekaterih primerih pa je potrebno zdravilo nepreklicno ukiniti, kot npr. ob pojavu pljučne arterijske hipertenzije po zdravljenju z dasatinibom ali PAOB po zdravljenju z nilotinibom ter uvesti drug ZTK. Poleg kliničnega sledenja neželenih učinkov je priporočljivo tudi spremljanje laboratorijskih kazalcev (elektroliti, glukoza, ledvično delovanje,

jetrno delovanje, encimi trebušne slinavke, lipidogram), EKG in včasih opraviti tudi morfološke preiskave (npr. RTG pljuč, UZ srca, UZ plevralnega prostora) za oceno prizadetosti organov.

5. Zaključek

Za doseganje dobrih rezultatov zdravljenja je zelo pomembno natančno sledenje smernicam. **Ključna je začetna individualna ocena napovedi izida (prognoze) same KML in pridruženih boleznih pri vsakem bolniku in nato izbira najbolj ustreznega ZTK glede na profil neželenih učinkov.** Z usklajeno obravnavo med hematologi, izbranimi zdravniki in specialisti drugih področij, ki obravnavajo sočasne bolezni, lahko uspešneje obravnavamo bolnike celostno, preprečimo marsikatero zaplete zdravljenja KML in prezgodnjo smrt.

Bolniki morajo biti o svoji bolezni in zdravljenju poučeni. Poznati morajo simptome in znake možnih neželenih učinkov in potrebne ukrepe ob pojavu le-teh. Dodatno je pomembno, da jih spodbujamo k zdravemu življenjskemu slogu. V tem pogledu je pomemben in koristen tudi prispevek društev bolnikov pri ozaveščanju o vseh vidikih bolezni.

Literatura

1. Preložnik Zupan I. Kronična mieloična levkemija. In: Košnik M, ur. Interna medicina: univerzitetni učbenik. 5. izd. Ljubljana: Littera picta; Slovensko medicinsko društvo; 2018. [Forthcoming].
2. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015 Apr;385(9976):1447–59.
3. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999 Apr;340(17):1330–40.
4. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Hasford J, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007 Jun;109(11):4686–92.
5. Preložnik Zupan I, Pajič T, Glaser M, Grmek Zemljic T, Grat M, Fikfak N, et al. Uspešnost zdravljenja KML v Sloveniji v obdobju inhibitorjev tirozinske kinaze. *Zdrav Vestn Suppl*. 2012;81:1156–64.
6. Preložnik Zupan I, Pajič 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(1):51–5.
7. Van Etten RA. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia [2017 Sept].
8. Negrin RS, Schiffer CA. Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia [2017 Sept].
9. Združenje hematologov Slovenije, Preložnik Zupan I, Pajič T. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kronične mieloične levkemije. *Zdrav Vestn Suppl*. 2008;77:15–10.
10. Leukemia CM. version 2.2017, National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [2017 Sept]. Available from: <http://www.nccn.org/>.

11. Wang W, Cortes JE, Tang G, Khoury JD, Wang S, Bueso-Ramos CE, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016 Jun;127(22):2742–50.
12. Burmeister T, Reinhardt R. A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR-ABL fusion transcripts. *Leuk Res*. 2008 Apr;32(4):579–85.
13. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009 Feb;113(8):1619–30.
14. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol*. 2014 May;89(5):547–56.
15. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug;122(6):872–84.
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May;127(20):2391–405.
17. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJ, Hjorth-Hansen H, et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28 suppl_4:iv41–51.
18. Söderlund S, Dahlén T, Sandin F, Olsson-Strömberg U, Creignou M, Dreimane A, et al. Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era - a report from the Swedish CML register. *Eur J Haematol*. 2017 Jan;98(1):57–66.
19. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984 Apr;63(4):789–99.
20. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jun;90(11):850–8.
21. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011 Jul;118(3):686–92.
22. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016 Jan;30(1):48–56.
23. Fabarius A, Kalmanti L, Dietz CT, Lauseker M, Rinaldetti S, Haferlach C, et al. SAKK and the German CML Study Group. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. *Ann Hematol*. 2015 Dec;94(12):2015–24.
24. Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015 May;29(5):999–1003.
25. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006 Sep;108(6):1809–20.
26. Drucker BJ, Guilhot F, O’Brien SG. Five-year follow-up of imatinib therapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic-phase shows sustained responses and high overall survival. *N Engl J Med*. 2006;355:2404–17.
27. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011 Aug;118(5):1208–15.
28. Lee SE, Choi SY, Bang JH, Kim SH, Jang EJ, Byeun JY, et al. The long-term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Cancer Genet*. 2012 Nov;205(11):563–71.
29. O’Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar;348(11):994–1004.
30. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012 Feb;119(5):1123–9.
31. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012 Oct;26(10):2197–203.
32. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al.; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung and the German CML Study Group. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015 Jul;126(1):42–9.
33. Baccarani M, Pane F, Rosti G, Russo D, Saglio G. Chronic myeloid leukemia: room for improvement? *Haematologica*. 2017 Jul;102(7):1131–3.

34. Padula WV, Larson RA, Dusetzina SB, Apperley JF, Hehlmann R, Baccarani M, et al. Cost-effectiveness of tyrosine kinase inhibitor treatment strategies for chronic myeloid leukemia in chronic phase after generic entry of imatinib in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Mar;108(7):djw003.
35. Kralj E, Žakelj S, Trontelj J, Pajič T, Preložnik Zupan I, Černelč P, et al. Monitoring of imatinib targeted delivery in human leukocytes. *Eur J Pharm Sci.* 2013 Sep;50(1):123–9.
36. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res.* 2011 May;35(5):626–30.
37. Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK, Vellore NA, Estrada J, Nicolini FE, et al. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer Cell.* 2014 Sep;26(3):428–42.
38. Jain N, van Besien K. Chronic myelogenous leukemia: role of stem cell transplant in the imatinib era. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Oct;25(5):1025–48.
39. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tasigna [2017 Oct]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137917/anx_137917_sl.pdf.
40. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016 Aug;30(8):1648–71.



BOSULIF: za zdravljenje odraslih bolnikov s Ph+ KML*

* Zdravljenje odraslih bolnikov v kronični, pospešeni in blastni fazi kronične mieločne levkemije s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ KML), ki so bili predhodno zdravljeni z enim ali več zaviralci tirozinskih kinaze in pri katerih zdravljenje z imatinibom, nilotinibom ali dasatinibom ni primerno.

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

BOSULIF 100 mg, 500 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ali 500 mg bosutiniba (v obliki monohidrata). **Indikacije:** zdravljenje odraslih bolnikov v kronični, pospešeni in blastni fazi kronične mieločne levkemije s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ KML), ki so bili predhodno zdravljeni z enim ali več zaviralci tirozinskih kinaze in pri katerih zdravljenje z imatinibom, nilotinibom ali dasatinibom ni primerno. **Odmerjanje in način uporabe:** zdravljenje mora ustrezati zdravnik z izkušnjami z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov s KML. **Odmerjanje:** priporočeni odmerjek je 500 mg enkrat na dan. **Prilagoditve odmerka:** pri nezmožnosti doseganja popolnega hematološkega odziva (CHR) do 8. tedna ali popolnega citogenetskega odziva (CCyR) do 12. tedna je dovoljeno povečanje odmerka na 600 mg enkrat na dan s hrano. Odmerkov, večjih od 600 mg na dan, se ne sme uporabljati. **Prilagoditve odmerka zaradi nehematoloških neželenih učinkov** (povečane vrednosti jetrnih transaminaz, diareja); pri zmereni ali hudi toksičnosti je treba zdravljenje prekiniti; ko toksični učinki izvenijo, se lahko nadaljuje z odmerkom 400 mg enkrat na dan. **Prilagoditve odmerka zaradi hematoloških neželenih učinkov** (huda ali dolgotrajna nevtropenija in/ali trombocitopenija); zdravljenje prekinite. Če pride do izboljšanja v roku 2 tednov, nadaljujte z enakim odmerkom, drugače odmerek zmanjšajte za 100 mg in nadaljujte z zdravljenjem. Pri ponovnem pojavu citopenije, po izboljšanju odmerka zmanjšajte za 100 mg in nadaljujte z zdravljenjem. Odmerkov, manjših od 300 mg na dan, niso preučevali. **Starejši bolniki (≥ 65 let):** posebna priporočila niso potrebna, potrebna je previdnost. **Okvara ledvic:** pri zmereni okvari ledvic je priporočeni odmerjek 400 mg na dan (možnost povečanja na 500 mg enkrat na dan), pri hudi okvari pa 300 mg na dan (možnost povečanja na 400 mg enkrat na dan). Odmersek se lahko poveča pri nezmožnosti doseganja CHR do 8. tedna ali CCyR do 12. tedna. **Svrčne bolezni:** pri bolnikih s klinično pomembnimi srčnimi boleznimi je potrebna previdnost. **Bolezni prebavil:** pri bolnikih z nedavno ali obstoječo klinično pomembno boleznijo prebavil je potrebna previdnost. **Pediatrična populacija:** varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Način uporabe:** peroralno, enkrat na dan, s hrano. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na bosutinib ali katerokoli pomožno snov. **Okvara jeter.** **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Ne-normalno delovanje jeter:** zdravljenje je povezano s povečanjem vrednosti ALT in AST. Teste delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, enkrat na mesec v prvih 3 mesecih zdravljenja, potem pa kot je klinično indicirano. Pri povečanih vrednostih transaminaz je treba začasno prekiniti ali dokončno ukiniti zdravljenje. **Diareja in bruhanje:** pri bolnikih z nedavno ali obstoječo klinično pomembno boleznijo prebavil je zdravilo treba uporabljati previdno. Doperidon lahko podaljša interval QT (QTc) in povzroči aritmijo "torsade de pointes", zato se je treba sočasni uporabi izogibati. **Mielosupresija (anemija, nevtropenija, trombocitopenija):** popolno krvno sliko je treba preveriti enkrat na teden v 1. mesecu zdravljenja, potem pa enkrat na mesec ali kot je klinično indicirano. **Zastajanje tekočine:** zdravljenje je lahko povezano z zastajanjem tekočine, vključno s perikardialnim izlivom, plevralnim izlivom in pljučnim edemom; bolnike je treba spremljati. **Serumska lipaza:** opazili so povečane vrednosti. Pri anamnezi pankreatitisa priporočajo previdnost. Ob pojavu trebušnih simptomov je treba zdravljenje prekiniti. **Okužbe:** bosutinib lahko poveča nagnjenost k bakterijskim, glivičnim, virusnim ali protozojskim okužbam. **Proaritmieni potenciali:** opazili so podaljšanje QTc brez spremljajoče aritmije. Bosutinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo ali predispozicijo za podaljšanje QTc, pri bolnikih z nenadzorovano ali klinično pomembno boleznijo ali pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QTc. Hipokalemija in hipomagnezija lahko ta učinek še okrepi. Priporočajo spremljanje vpliva na QTc ter elektrokardiogram (EKG) pred začetkom zdravljenja in kadar je to klinično potrebno. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti hipokalemijo ali hipomagnezijo, med zdravljenjem pa redno spremljati vrednosti kalija in magnezija v krvi. **Okvara ledvic:** zdravljenje lahko povzroči klinično pomembno poslabšanje delovanja ledvic. Pred zdravljenjem je pomembno oceniti delovanje ledvic in ga med zdravljenjem pozorno spremljati. **Hude kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza):** zdravljenje je treba trajno prekiniti pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavi huda kožna reakcija. **Sindrom lize tumorja:** pred začetkom zdravljenja je pripravljivo korigirati klinično pomembno dehidracijo in visoke ravni sečne kisline. **Reaktivacija hepatitisa B:** pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila reaktivacija hepatitisa B (HBV), potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce tirozinskih kinaz BCR-ABL. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtne izida. Pred začetkom zdravljenja je bolnike treba testirati glede okužbe s HBV. **Zaviralci in induktorji CYP3A ter grenivka:** glejte spodaj. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, delnarinavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir, izdelki iz grenivke, vključno z grenivkinim sokom) in zmerimi zaviralci CYP3A (npr. flutokanazol, ciprofloksacin, eritromicin, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, krizotinib, imatinib) se je treba izogibati, ker povečajo plazemsko koncentracijo bosutiniba. Sočasna uporaba blagih zaviralcev ali blagih induktorjev CYP3A zahteva previdnost. Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, šentjanževka) ali zmerimi induktorji CYP3A (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) se je treba izogibati, ker zmanjšajo plazemsko koncentracijo bosutiniba. Pri sočasni uporabi z zaviralci protonske črpalke je potrebna previdnost. Bosutinib je treba uporabljati previdno pri podaljšanem intervalu QT ali ko lahko do njega pride, vključno z bolniki, ki jemljejo antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ali druga zdravila, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT (npr. klorokin, halofantrin, klaritromicin, doperidon, haloperidol, metadon in moksifloksacin). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi se morajo izogibati zanositvi; med zdravljenjem morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bosutiniba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Med zdravljenjem z bosutinibom je treba prenehati z dojenjem. Bosutinib lahko zmanjša sposobnost razmnoževanja in plodnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** bosutinib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev; če se pojavi omotica, utrujenost, motnje vida in drugi neželeni učinki, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, bolnik ne sme opravljati teh dejavnosti, vse dokler so prisotni neželeni učinki. **Neželeni učinki:** najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) so diareja, navzea, trombocitopenija, bruhanje, bolečine v trebuhu, izpuščaj, anemija, piroksija in povečane vrednosti ALT. Ostali zelo pogosti (≥ 1/10 bolnikov) neželeni učinki so: okužba dihal, nevtropenija, levkopenija, zmanjšan apetit, glavobol, kašelj, povečane vrednosti AST, artralgija, edem in utrujenost. **Način in režim izdaje:** H/Rp -Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 08.02.2018
Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bosulif, 8.2.2018



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, Ljubljana

 **Bosulif**[®]
bosutinib