

# Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych

## Management of tyrosine kinase inhibitors adverse effects in patients with chronic myelogenous leukemia

Krzysztof Lewandowski

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

### Streszczenie

Wprowadzenie do terapii przewlekłej białaczki szpikowej inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) zmieniło rokowanie w tej grupie chorych. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań potwierdzają, że u większości chorych tolerancja leczenia za pomocą TKI jest dobra. W ciągu pierwszych 5 lat trwania badania klinicznego IRIS z powodu wystąpienia objawów niepożądanych leczenie imatinibem w pierwszej linii zakończyło 4,9% chorych. Podobnie dobry profil tolerancji terapii potwierdzono w przypadku TKI II generacji — nilotynibu (NILO) i dazatynibu (DAZA). Większość objawów niepożądanych pojawia się w pierwszych miesiącach/roku stosowania TKI. Rzadko ich wystąpienie zmusza do przerywania dotychczasowego leczenia. Najczęściej dotyczą toksyczności niehematologicznej (nudności, wymioty, biegunka, zmiany skórne typu rumienia płamisto-grudkowego, pokrzywki, fotouczulenia, obrzęki powierzchowne, objawy zatrzymania płynów, kurcze mięśniowe, bóle głowy) lub hematologicznej (granulocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość). Rzadko stosowanie TKI prowadzi do wzrostu stężenia glukozy, amylazy lub bilirubiny we krwi czy też pojawienia się objawów klinicznych choroby niedokrwiennej tętnic kończyn dolnych (NILO), wysięków opłucnowych/osierdziowych lub nadciśnienia płucnego (DAZA). W przypadku ich wystąpienia należy wykluczyć możliwość interakcji TKI z innymi lekami interferującymi z metabolizmem i nasilającymi toksyczność stosowanego leku. Przedmiotem niniejszej pracy jest sposób monitorowania oraz zalecane postępowanie w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych po zastosowaniu TKI.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, objawy niepożądane

*Hematologia 2013; 4, 3: 206–217*

### Abstract

Introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) to the treatment of chronic myelogenous leukemia change the prognosis of this group of patients. Results of the study performed confirmed that TKI treatment tolerance in most of the patients is good. Five-years follow-up of IRIS study revealed that 4.9% patients discontinued first-line treatment with imatinib due to adverse effects appearance. Similarly, good tolerance profile was confirmed in a case of 2-generation of TKI — nilotinib

**Adres do korespondencji:** Krzysztof Lewandowski, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, tel.: 61 854 93 83, e-mail: krzysztof.lewandowski@skpp.edu.pl

(NILO) and dasatinib (DAZA). Mostly, side effects appearance is observed in first months/year of TKI treatment. Rarely, its occurrence leads to discontinuation of the treatment applied. Most frequently, non-hematologic toxicity is observed (nausea, vomiting, diarrhea, skin changes including macula-popular rash, urticaria, fotosensibilisation, and superficial edemas, fluid retention, muscle cramp, headache) or hematologic toxicity (granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia). Rarely, TKI administration leads to hyperglycemia, rise in blood amylase activity or bilirubin concentration, and appearance the symptoms of peripheral artery occlusive disease (NILO) or pericardial/pleural effusion, pulmonary artery hypertension (DAZA). When they are noted, interactions with other drugs interfering with metabolism of TKI and increasing its toxicity should be excluded. Monitoring and recommendations concerning TKI related adverse effect treatment is a topic of this paper.

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, adverse effects

*Hematologia 2013; 4, 3: 206–217*

## Wprowadzenie

Wprowadzenie do terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) istotnie wpłynęło na poprawę przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w tej grupie chorych. Ocena wyników terapii po 7 latach trwania badania IRIS (*International Randomized study of Interferon vs. STI571*), w którym oceniano skuteczność imatynibu (IM) w pierwszej linii terapii u chorych w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) CML, wykazała, że zastosowanie leku umożliwia uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*) u 96% oraz całkowitej remisji cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) u 76% chorych. Przeżycie całkowite po 7 latach trwania próby oceniono na 86%. Podobna ocena przeprowadzona po 8 latach trwania badania IRIS dowiodła, że przeżycie wolne od progresji choroby wynosi 81%, a przeżycie wolne od progresji do fazy akceleracji (AP, *accelerated phase*)/kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*) — 92%. Wyniki późniejszych badań ujawniły, że powodzenie terapii za pomocą TKI zależy od wielu czynników, w tym zarówno tych charakteryzujących sam proces chorobowy (dane kliniczne — wielkość śledziony, faza choroby; zmiany w badaniach laboratoryjnych — liczba bazofili we krwi, liczba płytek krwi), jak i osobniczo zmiennych, odzwierciedlających sprawność mechanizmów odpowiedzialnych za transport TKI do i na zewnątrz komórki, obecności mutacji białek zaangażowanych w proces apoptozy komórek białaczkowych, obecności mutacji domeny kinazowej *BCR-ABL1* oraz aktywacji niezależnych od *BCR-ABL1* komórkowych mechanizmów przewodzenia sygnału proliferacyjnego.

Według aktualnych wytycznych kompleksowa analiza odpowiedzi na leczenie TKI powinna obejmować ocenę odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej. W zaproponowanych w 2013 roku przez Europejską Sieć Białaczkową (ELN, *European LeukemiaNet*) kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie pierwszej linii za pomocą TKI u chorych w CP-CML najlepiej rokującą grupą są pacjenci, u których po 3 miesiącach leczenia ilość kopii transkryptu *BCR-ABL1* w skali międzynarodowej (IS, *International Scale*) zmaleje poniżej 10% (tab. 1) [1].

Zrealizowanie tego celu jest oczywiście uzależnione od wrażliwości komórek *BCR-ABL1* (+) na określony TKI (IM, nilotynib [NILO], dazatynib [DAZA]), a także od innych czynników, w tym stosowania się chorego do zalecanego sposobu przyjmowania leku (*adherence, compliance*), farmakokinetyki określonego TKI u poszczególnych chorych (w przypadku IM stężenia leku we krwi w 21. dobie jego stosowania) oraz występowania zależnych od podawania TKI objawów toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. Na wynik leczenia wpływają także leki interferujące z przemianą metaboliczną poszczególnych TKI przyjmowane w związku z występowaniem innych schorzeń.

Należy pamiętać, że wysoka skuteczność kliniczna TKI nie jest powiązana z występowaniem ciężkich objawów niepożądanych. W ciągu pierwszych 5 lat trwania badania klinicznego IRIS z powodu wystąpienia takich objawów leczenie za pomocą IM w pierwszej linii terapii zakończyło 4,9% chorych. Najczęstsze działania niepożądane u chorych leczonych IM, DAZA oraz NILO przedstawiono w tabelach 2 i 3 [2, 3].

**Tabela 1.** Zaproponowane przez *European LeukemiaNet* w 2013 roku kryteria oceny odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (imatinib, dasatinib lub nilotinib) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (źródło [1])**Table 1.** Proposed by *European LeukemiaNet* in 2013 criteria of response to tyrosine kinase inhibitors (imatinib, nilotinib, dasatinib) treatment in patients with chronic myelogenous leukemia (source [1])

Czas	Odpowiedź optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
Wyściowo	Nd	Wysokie ryzyko CCA Ph+ ( <i>major route</i> )	Nd
3. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> < 10% i/lub Ph+ ≤ 35%	<i>BCR-ABL1</i> ≥ 10% i/lub Ph+ 36–95%	Bez CHR i/lub Ph+ > 95%
6. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> < 1% i/lub Ph+ 0	<i>BCR-ABL1</i> 1–10% i/lub Ph+ 1–35%	<i>BCR-ABL1</i> > 10% i/lub Ph+ > 35%
12. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,1%	<i>BCR-ABL1</i> między 0,1% a 1%	<i>BCR-ABL1</i> > 1% i/lub Ph+ ≥ 1%
I następnie	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,1%	<i>BCR-ABL1</i> między 0,1% a 1%	<i>BCR-ABL1</i> > 1%

Nd — nie dotyczy; CCA/Ph+ (*clonal cytogenetic abnormalities Philadelphia+*) — klonalne zaburzenia cytogenetyczne w klonie komórek *Philadelphia*-dodatnim; CHR (*complete hematologic response*) — całkowita odpowiedź hematologiczna

**Tabela 2.** Częstość występowania niehematologicznych i hematologicznych objawów niepożądanych u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową we wczesnej fazie przewlekłej leczonych imatinibem (IM) i nilotinibem (NILO) w ramach badania klinicznego ENESTnd (źródło [2])**Table 2.** Frequency of non-hematologic and hematologic adverse effects in patients with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib (IM) and nilotinib (NILO) in ENESTnd trial (source [2])

Niehematologiczne objawy niepożądane związane ze stosowaniem leku	NILO 300 mg 2 ×/d. (n = 279)		NILO 400 mg 2 ×/d. (n = 277)		IM 400 mg 1 × d. (n = 280)	
	Wszystkie stopnie (%)	Stopień 3.–4. (%)	Wszystkie stopnie (%)	Stopień 3.–4. (%)	Wszystkie stopnie (%)	Stopień 3.–4. (%)
Nudności	14	< 1	21	1	34	0
Biegunka	8	< 1	7	0	26	1
Wymioty	5	0	9	1	18	0
Obrzęki obwodowe	5	0	6	0	15	0
Obrzęki twarzy	< 1	0	2	0	11	< 1
Obrzęki powiek	< 1	0	2	< 1	16	< 1
Obrzęki okołoooczne	< 1	0	1	0	14	0
Kurcze mięśniowe	8	0	7	< 1	27	< 1
Rumień skórny	32	< 1	37	3	13	2
Bóle głowy	14	1	22	1	9	< 1
3.–4. stopień zdarzeń hematologicznych (%)						
Neutropenia	12		11		21	
Trombocytopenia	10		12		9	
Anemia	4		4		5	

Większość z wymienionych objawów niepożądanych pojawia się w pierwszych miesiącach/roku stosowania TKI. W analizie przeprowadzonej przez Kantarjian i wsp. [4] u chorych leczonych w badaniu DASISION wykazali, że w 2. roku terapii do wystąpienia *de novo* objawów toksyczności niehe-

matologicznej i hematologicznej dochodzi u pojedynczych osób leczonych DAZA i IM w pierwszej linii leczenia. Nieco odmiennym zagadnieniem jest występowanie objawów nietolerancji krzyżowej TKI. W badaniu IRIS definicję nietolerancji IM zdefiniowano jako nawrót toksyczności niehema-

**Tabela 3.** Częstość występowania niehematologicznych i hematologicznych objawów niepożądanych u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową we wczesnej fazie przewlekłej leczonych imatynibem (IM) i dazatynibem (DAZA) w ramach badania klinicznego DASISION (źródło [3])

**Table 3.** Frequency of non-hematologic and hematologic adverse effects in patients with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib (IM) and dasatinib (DAZA) in DASISION trial (source [3])

Niehematologiczne objawy niepożądane związane ze stosowaniem leku*	DAZA 100 mg/d. (n = 258)		IM 400 mg/d. (n = 258)	
	Wszystkie stopnie (%)	Stopień 3.-4. (%)	Wszystkie stopnie (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zatrzymanie płynów:	23	1	43	1
• obrzęki powierzchowne	10	0	36	< 1
• wysięk opłucnowy	12	< 1	0	0
Bóle mięśniowe	22	0	38	1
Nudności	9	0	21	0
Wymioty	5	0	10	0
Biegunka	18	< 1	19	1
Zmęczenie	8	< 1	11	0
Bóle głowy	12	0	10	0
Rumień skórny	11	0	17	1
3.-4. stopień zdarzeń hematologicznych	DAZA (%)		IM (%)	
Neutropenia	22		20	
Trombocytopenia	19		10	
Anemia	11		7	

\*Obecne u  $\geq 10\%$  chorych

tologicznej co najmniej 3. stopnia mimo właściwej redukcji dawki i optymalnego leczenia objawowego. Trochę inaczej definicję tę sformułowano w badaniu CA180013 dotyczącym oceny skuteczności DAZA u chorych z nietolerancją IM. Przyjęto w nim bowiem, że nietolerancję IM należy rozpoznawać w sytuacjach, gdy w trakcie leczenia IM w każdej dawce dojdzie do wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej co najmniej 3. stopnia lub hematologicznej 4. stopnia trwających dłużej niż 7 dni.

Problem nietolerancji TKI jest szczególnie istotny przy podejmowaniu próby zmiany stosowanego leku. Szczęśliwie, objawy nietolerancji krzyżowej występują rzadko i zwykle dotyczą ponownego występowania toksyczności hematologicznej. Kobayashi i wsp. [5] wykazali, że u chorych z objawami nietolerancji IM zmiana terapii na DAZA doprowadziła do ponownego wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej u 1 na 23, a hematologicznej — u 4 na 6 analizowanych pacjentów. Podobnie Jabbour i wsp. [6] dowiedli, że u pacjentów z objawami nietolerancji IM 3.-4. stopnia zmiana leczenia na NILO wyjątkowo rzadko prowadziła do wystąpienia podobnych objawów o podobnym nasileniu. Toksyczność taką obserwowano bowiem jedynie w przypadkach

występowania objawów żołądkowo-jelitowych oraz nietolerancji wątrobowej [6].

### Szczegółne postaci nietolerancji TKI

Najczęstszym powikłaniem niehematologicznym występującym u pacjentów leczonych TKI jest rumień skórny. W badaniu IRIS dotyczącym chorych w CP-CML jego częstość oceniono na 34% (3.-4. stopień — 2%) [7, 8]. W badaniu DASISION poświęconemu porównaniu skuteczności DAZA oraz IM u chorych w CP-CML stosowanie DAZA (rzadziej niż miało to miejsce w przypadku IM) prowadziło do występowania rumienia skórno (częstość ogółem 11 v. 17%; w 3.-4. stopniu 0 v. 1%). W podobnym badaniu służącym ocenie skuteczności NILO u chorych w CP-CML (badanie ENESTnd) toksyczność dermatologiczna leku okazała się większa niż w przypadku IM (31% w grupie leczonej NILO w dawce 2 × 300 mg/d., 36% w grupie leczonej NILO w dawce 2 × 400 mg/d. oraz 11% u chorych leczonych IM w dawce 400 mg/d. — 3.-4. stopień < 1% v. 3% v. 1%). Częstość świądu skóry w badaniu IRIS oceniono na 7%, zaś w badaniu ENESTnd — na 15% u chorych otrzymujących NILO w dawce 2 × 300 mg/dobę, 13% u osób



leczonych NILO w dawce  $2 \times 400$  mg/dobę oraz 5% u osób otrzymujących IM w dawce 400 mg/dobę [9]. Według ostatnio opublikowanych danych częstość rumienia skórno (w stopniu 1.–4.) u chorych leczonych NILO wynosi 34,3% i jest wyższa niż u osób otrzymujących DAZA (23,3%). Podobnie jest w przypadku oceny jedynie częstości tego powikłania w stopniu 3. i 4. (odpowiednio 2,6 i 1,1%). Najczęstszymi objawami tego typu powikłań są świąd skóry, hiperkeratoza okołomieszkowa, a niekiedy zmiany rumieniowate w różnych miejscach ciała [10]. Najczęstsze typy zmian skórnych oraz częstość ich występowania przedstawiono w tabeli 4 [9].

W przypadku stwierdzenia objawów niepożądanych u chorych leczonych TKI niezwykle ważne jest wykluczenie interakcji lekowych, które mogą prowadzić do wystąpienia lub nasilenia takich objawów. Zestawienie najbardziej istotnych interakcji lekowych przedstawiono w tabeli 5 [11].

### Toksyczność kardiologiczna TKI

W analizie retrospektywnej chorych na CML leczonych IM niewydolność serca lub dysfunkcję lewej komory odnotowano u 0,5–1,1%. W badaniach służących ocenie skuteczności NILO u chorych z opornością/nietolerancją IM nagle zmarło 0,6% osób. W badaniu ENESTnd, poświęconemu ocenie skuteczności NILO w porównaniu z efektywnością IM w pierwszej linii terapii chorych w CP, w trakcie stosowania leków u żadnego z badanych nie odnotowano przedłużenia odcinka QTc przekraczającego 500 ms ani obniżenia wyjściowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). We wszystkich trzech badanych grupach (leczeni NILO w dawce  $2 \times 300$  mg/d.; leczeni NILO w dawce  $2 \times 400$  mg/d.; leczeni IM w dawce 400 mg/d.) epizody choroby niedokrwiennej serca potwierdzono u 11 pacjentów. W podobnym badaniu, w którym oceniano skuteczność DAZA w porównaniu z IM (badanie DASISION) w pierwszej linii terapii u chorych w CP-CML, u 2% w porównaniu z 4% chorych wartość QTc mieściła się w przedziale 450–500 ms, a u 1 pacjenta z każdej z grup wartość QTc była większa niż 500 ms (0,4%). Szczegółowa analiza wpływu stosowania TKI II generacji (NILO, DAZA) u chorych na CML potwierdziła wydłużenie odstępu QTcF powyżej 500 ms u mniej niż 1% chorych oraz wydłużenie odstępu QTcF w porównaniu z wartością wyjściową ponad 60 ms u 1–2% chorych. W żadnym przypadku nie obserwowano występowania epizodów *torsades de pointes* [12]. Ponadto u badanych nie potwierdzono proarytmogennego wpływu NILO na czynność serca.

**Tabela 4.** Częstość skórnych objawów niepożądanych po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (imatynib, nilotinib, dazatynib) (źródło [9])

**Table 4.** Frequency of cutaneous side effects secondary to tyrosine kinase inhibitors (imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib) (source [9])

Typ zmiany skórnej (% lub liczba opisanych przypadków)
Obrzęk powierzchowny (48–65%)
Rumień plamisto-grudkowy (~67%)
Zmiany barwnikowe:
hipo/depigmentacja (41%)
hiperpigmentacja (4%)
Reakcje lichenoidalne (15 przypadków)
Rumień łuszczycopodobny/łuszczycyca (kilka przypadków)
Wyprysk <i>pytiasis-rosea-like</i> (kilka przypadków)
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (kilka przypadków)
Zespół Stevens-Johnson (7 przypadków)
Pokrzywka
Neutrofilowe zapalenie skóry (kilka przypadków)
Xerosis (17 przypadków)
Cheilitis (kilka przypadków)
Fotouczulenie
<i>Mycosis-fungoides</i> -podobne
<i>Follicular mucinosis</i>
EBV(+) LPD
Porfiria
GvH-podobne
<i>Vasculitis</i>
<i>Panniculitis</i>
<i>Hyaline cell syringoma</i>
<i>Malpighian epithelioma</i>
<i>Papuloerythroderma of Ofuji</i>

AGEP — *acute generalized exanthematous pustulosis*; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epstein-Barr; GvH (*graft-versus-host*) — reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi; LPD (*lymphoproliferative disease*) — choroba limfoproliferacyjna

Kim i wsp. [13] ocenili ryzyko sercowe u chorych leczonych NILO. Grupę badaną stanowiło 81 osób zakwalifikowanych do terapii NILO lub już leczonych tym lekiem. U wszystkich pacjentów ocenie poddano wartość odstępu QT i LVEF. Mediana czasu leczenia za pomocą NILO wyniosła 26 miesięcy (zakres 1–72), a średnia wartość odstępu QT wyjściowo — 413 ms (zakres 368–499 ms). W czasie okresu obserwacji mediana wartości QT w żadnym z punktów pomiarowych nie różniła się od wartości wyjściowej. U 16 z 81 chorych

**Tabela 5.** Interakcje lekowe mogące wpływać na skuteczność/ /bezpieczeństwo stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (imatinib [IM], nilotinib [NILO], dasatinib [DAZA]) (źródło [11])

**Table 5.** Drug interactions potentially influencing efficacy/ /safety of tyrosine kinase inhibitors (TKI) (imatinib [IM], nilotinib [NILO], and dasatinib [DAZA]) administration in patients with chronic myelogenous leukemia (source [11])

<b>Efekt/lek</b>	<b>Skutek biologiczny</b>
<b>Inhibitory CYP3A4</b>	
Ketokonazole Lewotyroksyna Worikonazol Amiodaron Klopidogrel	Zwiększenie ekspozycji na TKI
<b>Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P</b>	
Werapamil Erytromycyna, klarytromycyna Cyklosporyna Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Simwastatyna, atorwastatyna Sok grapefruitowy	Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia TKI
<b>Induktory CYP3A4</b>	
Rifampicyna Deksametazon Dziurawiec	Zmniejszenie ekspozycji na TKI
<b>Inhibitory hOCT-1</b>	
Chinidyna Ranitydyna Midazolam Metformina	Wzrost stężenia IM we krwi, zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia IM, bez znaczenia w przypadku NILO i DAZA

CYP — cytochrom; hOCT-1 (*human organic cation transporters 1*) — organiczny ludzki transporter kationów 1

(20%) potwierdzono pojawienie się nowych zmian w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) Czynność mięśnia sercowego oceniana przez pomiar LVEF nie zmieniła się wobec wartości wyjściowej w żadnym z punktów następowej oceny. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 44 miesiące (zakres 2–73) 7 chorych (9%) uprzednio leczonych IM doświadczyło 11 kardiologicznych objawów niepożądanych wymagających leczenia. U 5 z nich po medianie czasu 14,5 miesiąca (zakres 2–68) od rozpoczęcia leczenia za pomocą NILO możliwa była kontynuacja terapii (w jednym przypadku po krótkiej przerwie). Także retrospektywna analiza wyników badania DASISION sugeruje, że u chorych w CP-CML leczonych DAZA obecność wyjściowo uwarunkowań sercowo-naczyniowych nie ma istotnego wpływu na częstość występowania objawów

niepożądanych, odsetek uzyskiwanych CCyR oraz odsetek uzyskiwanych MMR [14].

## **Stosowanie TKI a rozwój powikłań naczyniowych**

Według aktualnych danych u 10–20% osób w wieku 50–70 lat można potwierdzić obecność objawów choroby okluzyjnej tętnic obwodowych (PAOD, *peripheral arterial occlusive disease*). Jednocześnie w około 75% przypadków przebieg schorzenia jest bezobjawowy [15]. Występowanie objawów PAOD opisano także u chorych na CML leczonych NILO. Patogeneza powikłań naczyniowych u osób otrzymujących NILO nie jest znana. Postuluje się, że stosowanie NILO — poprzez hamowanie wielu kinaz, w tym ABL, KIT oraz DDR1 — może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi na czczo, wpływać na funkcję komórek okołonaczyniowych, a także komórek tucznych, i w ten sposób sprzyjać rozwojowi zmian naczyniowych.

Aichberger i wsp. [16] przedstawili dane dotyczące 4 spośród 24 chorych leczonych NILO z objawami PAOD [16]. U wszystkich potwierdzono występowanie czynników ryzyka, takich jak obecność innego nowotworu, cukrzyca i neuropatii. Wyniki podobnej analizy przedstawili także le Coutre i wsp. [17]. Na podstawie oceny 175 pacjentów z 4 ośrodków leczonych NILO w drugiej linii leczenia występowanie objawów PAOD potwierdzono u 11 osób (6,1%). Siedmiu z nich było w wieku ponad 60 lat i byli obciążeni czynnikami ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych, w tym: paleniem tytoniu, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, otyłością, hipercholesterolemią. U wszystkich tych osób do wystąpienia epizodów PAOD doszło późno (mediana czasu 105 tygodni), a zmiany najczęściej dotyczyły goleni. Dwóch chorych otrzymywało NILO w pierwszej linii leczenia (jeden z powodu zespołu hipereozynofilowego, drugi z powodu CML *de novo*). U wszystkich zastosowano leczenie chirurgiczne. W konkluzji pracy jej autorzy zasugerowali konieczność częstszej kontroli pacjentów leczonych NILO obciążonych czynnikami ryzyka PAOD. W uaktualnionej ocenie grupy australijskiej, przedstawionej na zjeździe ASH (*American Society of Hematology*) w 2011 roku, częstość PAOD oceniono na 17,6% [18]. U wszystkich z tych chorych potwierdzono współwystępowanie jednego lub większej liczby czynników ryzyka. Należy jednak nadmienić, że u żadnego z tych pacjentów nie odnotowano zdarzeń naczyniowych w trakcie poprzedzającego leczenia za pomocą IM.

**Tabela 6.** Niezbędne badania diagnostyczne u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową kwalifikowanych do leczenia nilotinibem (wg [13])**Table 6.** Diagnostic tests which should be performed in patients with chronic myelogenous leukemia eligible for nilotinib treatment (acc. [13])

Parametr	Wyjściowo	W trakcie leczenia*	Komentarz
EKG	×	×	
ECHO	×		
ABI	×	×	
USG tętnic metodą Dopplera		×	Jeżeli ABI < 1
Stężenie TSH	×	×	
Aktywność enzymów trzustkowych	×	×	
Stężenie bilirubiny całkowitej	×	×	
Stężenie glukozy na czczo	×	×	
Stężenie HbA <sub>1c</sub> we krwi	×	×	Jeśli stężenie glukozy na czczo ↑
Doustny test tolerancji glukozy	×	×	Jeśli stężenie glukozy na czczo ↑

\*Co 3–6 miesięcy; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana; ABI (*ankle-brachial index*) — stosunek wartości ciśnienia na kończynach dolnych do wartości ciśnienia na kończynach górnych. Wartość ABI oblicza się, dzieląc wartość ciśnienia skurczonego w okolicy stawu skokowego przez wartość ciśnienia skurczonego na kończynach górnych [21]; EKG — badanie elektrokardiograficzne; ECHO — badanie echokardiograficzne

Na zjeździe ASH w 2011 roku przedstawiono wyniki dużej analizy retrospektywnej dotyczącej chorych uczestniczących w badaniach IRIS, ENESTnd oraz TOPS (2393 chorych) [19]. Z grupy tej wyodrębniono 533 pacjentów niepoddanych ekspozycji na TKI, 556 chorych leczonych NILO (zarówno w dawce 300 mg 2 ×/d., jak i 400 mg 2 ×/d.) oraz 1304 pacjentów leczonych IM w dawce 400 mg lub 800 mg/dobę; PAOD stwierdzono u 3 pacjentów z pierwszej grupy, u 6 osób z drugiej grupy badanej i 6 chorych spośród trzeciej grupy. Oceniono także względne ryzyko rozwoju PAOD u osób otrzymujących TKI, porównując uzyskane wartości z tymi w grupie pierwszej (kontrolnej). Ryzyko to wyniosło 1,9 dla grupy drugiej oraz 0,9 dla grupy trzeciej. Różnice te okazały się nieistotne statystycznie. Okazało się także, że u 87% chorych, u których stwierdzono PAOD, występowały czynniki ryzyka jej rozwoju (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu). Po 2 latach obserwacji uczestników badania ENESTnd (chory w CP z nowo rozpoznaną CML leczeni NILO w dawce 300 mg 2 ×/d. lub 400 mg ×/d., lub IM w dawce 400 mg raz/d.) częstość PAOD wyniosła 1% (3 chorych w obu grupach leczonych NILO) [20]. Analiza większych grup pacjentów wskazuje, że częstość tego powikłania jest niska i zależy od współwystępujących czynników ryzyka (hiperglikemia, podwyższone stężenie cholesterolu, starszy wiek, nadciśnienie tętnicze). Czynniki te są podobne do związanych z wystąpieniem wysięku opłucnowego u pacjentów leczonych DAZA.

Aktualne rekomendacje dotyczące monitorowania chorych leczonych NILO z istotnymi schorzeniami towarzyszącymi przedstawiono w tabeli 6 [13].

### Stosowanie TKI a wystąpienie nadciśnienia płucnego oraz wysięku opłucnowego

W dostępnym piśmiennictwie opisano kilka przypadków nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) u pacjentów leczonych DAZA. Patogeneza tego powikłania nie jest do końca poznana. Przypuszcza się, że jest wynikiem hamowania przez lek innych kinaz (*off-targeted effect*), co prowadzi do zmian w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń płucnych, a w następstwie — do wzrostu oporu naczyniowego. Kryteria rozpoznania PAH obejmują wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w spoczynku powyżej 25 mm Hg lub powyżej 30 mm Hg w trakcie wysiłku [22]. Podejrzanie PAH należy wysunąć na podstawie wyników przezklatkowego badania echokardiograficznego (ECHO) metodą Dopplera, jeśli ciśnienie skurczone wewnątrz prawej komory serca (RSVP, *right systolic ventricular pressure*) przekracza 35 mm Hg. Przesiewowe wykonywanie tego badania umożliwia wczesne wykrycie PAH nawet u pacjentów dotychczas niewykazujących objawów. W późnych fazach choroby nieprawidłowy wynik badania ECHO metodą Dopplera zwykle wiąże się z występowaniem narastającej duszności i bólami w klatce piersiowej. Należy pamiętać, że rozpoznanie PAH powinno być ustalone po przeprowadzeniu cewnikowania



prawego serca oraz po wykluczeniu wpływu innych schorzeń oraz innych przyjmowanych przez pacjenta leków na wynik badania.

W największej dotychczas przeprowadzonej analizie retrospektywnej, obejmującej ponad 2800 chorych leczonych DAZA, w obrębie sponsorowanych badań klinicznych wystąpienie PAH odnotowano tylko u jednej osoby [23]. W jednym z doniesień dotyczącym występowania PAH u pacjentów leczonych DAZA [24] podwyższoną wartość RSVP (mediana 29–42 mm Hg) stwierdzono u 18 chorych. W przypadkach tych wykazano także, że po zaprzestaniu podawania DAZA wartość RSVP szybko powracała do prawidłowej. Co interesujące, w 3 spośród 4 opublikowanych przypadków powikłanie to wystąpiło u osób otrzymujących dawkę  $2 \times 70$  mg/dobę w późnym okresie stosowania DAZA. U wszystkich z nich odnotowano poprawę hemodynamiczną oraz ustąpienie zmian w badaniach podmiotowym i przedmiotowym po zaprzestaniu stosowania leku [25–29]. U 2 z wymienionych chorych leczenie zmieniono na NILO, nie odnotowując nawrotu PAH. W sponsorowanym badaniu klinicznym DASISION, obejmującym chorych z nowo rozpoznaną CP-CML leczonych DAZA w dawce 100 mg raz na dobę lub IM w dawce 400 mg, częstość PAH określono na 1,2% (3 osoby). Żaden z nich nie przerwał terapii w związku z wystąpieniem tego powikłania [4].

### **Stosowanie TKI a powikłania krwotoczne**

Epizody krwawień odnotowano u chorych otrzymujących DAZA w drugiej linii terapii, najczęściej u pacjentów z ciężką małopłytkowością lub w zaawansowanej fazie choroby (AP, BP). Dotychczas zgromadzone dane eksperymentalne z badań *in vitro* sugerują, że DAZA wpływa hamująco na proces agregacji płytek krwi [30]. Okazało się także, że efekt ma charakter odwracalny i znika po przerwie/odstawieniu leku. W badaniu DASISION krwawienia z przewodu pokarmowego oraz inne epizody krwotoczne odnotowano w obu grupach z tą samą częstością (5%), w tym u jednego chorego w grupie leczonej DAZA i u 2 w grupie leczonej IM o 3.–4. stopniu nasileniu [4].

### **Postępowanie u chorych na CML z objawami toksyczności TKI**

Leczenie chorych na CML za pomocą TKI wymaga zachowania szczególnej ostrożności nie tylko w zakresie śledzenia odpowiedzi na leczenie, ale także występowania objawów niepożąda-

nych związanych z podawaniem określonego leku. W ostatnich latach wiedza na temat występowania różnego rodzaju objawów niepożądanych u chorych w trakcie stosowania TKI znacznie się wzbogaciła. Z tego powodu różne instytucje i organizacje międzynarodowe monitorujące występowanie zdarzeń związanych ze stosowaniem TKI zaproponowały algorytmy śledzenia ich występowania, a także zalecenia dotyczące sposobu ich leczenia (tab. 7) [31].

### **Zalecane postępowanie w przypadku wystąpienia wybranych objawów toksyczności w trakcie stosowania TKI według wytycznych NCCN v. 4.2013 [32]**

#### **Imatynib**

#### **Postępowanie u pacjentów z objawami toksyczności hematologicznej leku**

##### *Chorzy w fazie przewlekłej*

W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 3.–4. (bezwzględna liczba neutrofilii poniżej 1,0 G/L) stosowanie leku należy wstrzymać dopóki liczba neutrofilii nie wzrośnie do równej lub wyższej niż 1,5 G/L. Następnie należy wznowić podawanie IM w dawce 400 mg/dobę doustnie. Jeśli ponownie liczba granulocytów spadnie poniżej 1 G/l, podawanie leku należy wstrzymać aż do wzrostu liczby granulocytów do wartości równej lub wyższej niż 1,5 G/l po czym wznowić terapię IM w dawce zredukowanej do 300 mg/dobę.

W przypadku stwierdzenia trombocytopenii o nasileniu 3.–4. stopień (liczba płytek < 50 G/l) stosowanie leku należy wstrzymać dopóki liczba płytek nie wzrośnie do wartości równej lub wyższej niż 75 G/l, a następnie wznowić podawanie IM w dawce 400 mg/dobę. Jeśli ponownie liczba płytek spadnie poniżej 50,0 G/l, podawanie leku należy wstrzymać aż do wzrostu liczby płytek do wartości równej lub wyższej niż 75 G/l, po czym terapię IM można wznowić w dawce zredukowanej do 300 mg/dobę.

##### *Chorzy w fazie akceleracji/przełomu blastycznego*

Należy pamiętać, że cytopenia we krwi obwodowej w tej grupie chorych może być wynikiem aktywności procesu chorobowego. Jeśli cytopenia nie jest związana z chorobą dawkę leku należy zmniejszyć do 400 mg/dobę. Jeśli cytopenia utrzymuje się powyżej 2 tygodni ponownie należy zmniejszyć dawkę leku do 300 mg/dobę. Jeśli mimo to cytopenia we krwi obwodowej utrzymuje się przez kolejne 4 tygodnie, podawanie IM należy wstrzymać, aż do wzrostu liczby granulocytów do



**Tabela 7.** Postępowanie w przypadku wystąpienia niektórych objawów niepożądanych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) według *MD Anderson Cancer Center* 2012 (źródło [31])**Table 7.** Management of some adverse occurring in patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI) according recommendations of MD Anderson Cancer Center 2012 (source [31])

Objawy niepożądane	Postępowanie
<b>Niehematologiczne</b>	
Nudności, wymioty	Imatynib z posiłkiem; leki przeciwwymiotne, jeśli trzeba
<b>Zatrzymanie płynów</b>	
Obrzęki obwodowe	Diuretyki, jeśli trzeba (zwykle furosemid)
Obrzęki okołooczne	Kremy zawierające steroidy
Wysiłek opłucnowy	Obserwować, jeśli minimalny. Jeżeli interwencja jest konieczna, wstrzymać podawanie TKI; u niektórych chorych korzyść może przynieść zastosowanie kortykosteroidów; wznowić podawanie TKI w zmniejszonej dawce w przypadku znaczącej poprawy; torakocenteza, jeśli nie ma znaczącej poprawy lub wysięk jest duży i objawowy
<b>Rumień skórny</b>	Leczenie objawowe (leki antyhistaminowe, steroidy lokalnie, a niekiedy systemowo, unikanie ekspozycji na światło słoneczne)
<b>Kurcze mięśniowe</b>	Niekiedy przynosi poprawę tonik lub <i>quinina</i> , <i>calcium gluconate</i> , jeśli konieczna jest korekcja zaburzeń elektrolitowych (np. dotyczących potasu)
<b>Bóle stawowe/kostne</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ostrożnie, jeśli podejrzewa się dysfunkcję płytek, np. w przypadku stosowania dazatynibu)
<b>Wzrost stężenia bilirubiny we krwi</b>	Monitorować, jeśli 1. lub 2. stopień nasilenia, przerwać leczenie, jeśli 3. stopień; wznowić w mniejszej dawce, jeśli poprawa do $\leq 1$ . stopnia; wzrost stężenia jest częsty w przypadku stosowaniu nilotynibu, szczególnie u chorych z zespołem Gilberta, wtedy można kontynuować terapię w niektórych sytuacjach przy toksyczności o 3. stopniu nasilenia
<b>↑ aktywności amylazy we krwi (bezobjawowy)</b>	Monitorować, jeśli 1. lub 2. stopień nasilenia, przerwać leczenie, jeśli 3. stopień; wznowić w mniejszej dawce, jeśli poprawa do $\leq 1$ . stopnia
<b>↑ aktywności transaminaz we krwi</b>	Monitorować, jeśli 1. lub 2. stopień nasilenia, przerwać leczenie, jeśli 3. stopień; wznowić w mniejszej dawce, jeśli poprawa do $\leq 1$ . stopnia; u niektórych chorych, jeśli toksyczność nawraca, korzyść mogą przynieść kortykosteroidy
<b>Hiperglikemia</b>	Najczęściej po nilotynibie; przerwać, jeśli $> 3$ . stopień nasilenia; wznowić terapię w zmniejszonej dawce, jeśli poprawa do $\leq 1$ . stopnia; bez przeciwwskazań u chorych na cukrzycę, zwiększyć nadzór i dostosować dawki leków przeciwcukrzycowych

wartości równej lub większej niż 1 G/l, liczby płytek powyżej lub równej 20 G/l, po czym ponownie wznowić leczenie w dawce 300 mg/dobę.

U chorych z przetrwałą neutropenią dopuszcza się możliwość łącznego stosowania IM i czynnika stymulującego kolonie granulocytów (G-CSF, *granulocyte-specific colony-stimulating factor*). Postępowanie to nie jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

### Postępowanie u pacjentów z objawami toksyczności niehematologicznej leku

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej leku o nasileniu 2.–3. stopnia zaleca się wdrożenie leczenia objawowego. Jeśli stwierdzone objawy toksyczności nie ustąpią, to należy postępować jak w przypadku stwierdzenia toksyczności 4. stopnia.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej 4. stopnia stosowanie leku trzeba wstrzymać aż do zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 1 lub mniej. Następnie podawanie leku można wznowić w dawce zmniejszonej o 25–33% ( $\geq 300$  mg/d.). Należy również rozważyć zmianę terapii na NILO, DAZA lub inny lek w ramach próby klinicznej.

Należy także pamiętać, że u chorych przyjmujących leki wydłużające odstęp QT powinno się rozważyć wykonanie EKG. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności wątrobowej 2. stopnia stosowanie leku trzeba wstrzymać aż do zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 1. lub poniżej. Potem stosowanie leku można wznowić w dawce zmniejszonej o 25–33% ( $\geq 300$  mg/d.). Jednocześnie należy wykluczyć efekt hepatotoksyczny innych leków przyjmowanych przez pacjenta (np. preparatów zawierających paracetamol). W przypadkach

tych warto także rozważyć zmianę terapii na NILO, DAZA lub inny lek w ramach próby klinicznej. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności wątrobowej 3.–4. stopnia po IM należy rozważyć zmianę terapii na NILO, DAZA lub inny lek w ramach próby klinicznej.

### **Nilotynib**

U chorych kwalifikowanych do terapii za pomocą NILO przed jej rozpoczęciem należy uwzględnić opisane poniżej uwagi ogólne, ponieważ wykazano, że stosowanie leku prowadzi do wydłużenia odstępu QT. Odnotowano także nagłe zgony u chorych leczonych NILO.

U chorych kwalifikowanych do terapii NILO należy zachować szczególne środki ostrożności. Leku nie należy stosować u osób z hipokaliemią, obniżonym stężeniem magnezu czy zespołem wydłużonego odstępu QT. Ponadto przed rozpoczęciem terapii należy skorygować stężenie potasu i magnezu we krwi, a w trakcie leczenia — monitorować ich stężenie we krwi. Poza tym w trakcie leczenia należy unikać jednoczesnego stosowania leków wydłużających odstęp QT oraz silnych inhibitorów CYP3A4.

U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia za pomocą NILO należy wykonać badanie EKG w celu pomiaru wskaźnika QTc przed rozpoczęciem terapii, a następnie po 7 dniach. W trakcie kolejnych dni terapii badanie EKG należy wykonywać okresowo, w tym także przy każdej zmianie dawki leku.

Należy jednocześnie pamiętać, że przed przyjęciem NILO pacjent musi się wstrzymać od przyjmowania posiłków 2 godziny przed zażyciem leku oraz 1 godzinę po przyjęciu. Trzeba także pamiętać, że u chorych z niewydolnością wątroby zaleca się zmniejszenie dobowej dawki leku.

### **Postępowanie w przypadku wydłużonego odstępu QT**

W przypadku stwierdzenia w badaniu EKG wartości QTc wyższej niż 480 ms stosowanie leku należy wstrzymać. Jeśli stężenie potasu lub/i magnezu jest poniżej dolnej granicy normy, to należy je skorygować. Leczenie można wznowić w ciągu 2 tygodni, stosując poprzednią dawkę leku, jeśli wartość QTcF będzie niższa niż 450 ms i mieściła się w przedziale  $\pm 20$  ms w porównaniu z wartością wyjściową. Jeśli po 2 tygodniach QTcF mieści się w przedziale 450–480 ms, leczenie należy wznowić w zmniejszonej dawce (400 mg/d.). Jeżeli po wznowieniu leczenia QTcF ponownie będzie przekraczała 480 ms, lek należy odstawić. W celu monitorowania zachowania się zmian wskaźnika QTc badanie EKG

należy powtarzać co 7 dni, a także po każdej zmianie dawkowania leku.

### **Postępowanie u pacjentów z objawami toksyczności hematologicznej leku**

W przypadku stwierdzenia neutropenii 3.–4. stopnia (bezwzględna liczba neutrofilów  $< 1$  G/l) stosowanie leku należy wstrzymać, dopóki liczba neutrofilów nie wzrośnie do wartości większej lub równej 1 G/l. Leczenie można wznowić w tej samej dawce, jeśli liczba granulocytów ulegnie normalizacji w ciągu 2 tygodni, lub w dawce zmniejszonej do 400 mg raz na dobę, jeśli liczba granulocytów pozostaje poniżej 1 G/l przez ponad 2 tygodnie.

W przypadku wystąpienia trombocytopenii o nasileniu 3.–4. stopnia (liczba płytek  $< 50$  G/l) stosowanie leku należy wstrzymać do czasu, aż liczba płytek nie wzrośnie do wartości równej lub większej niż 50 G/l. Leczenie można wznowić w tej samej dawce, jeśli liczba płytek ulegnie normalizacji w ciągu 2 tygodni, lub w dawce zmniejszonej do 400 mg raz na dobę, jeśli liczba płytek pozostaje poniżej 50 G/l przez ponad 2 tygodnie.

Według cytowanych wytycznych NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) u chorych z oporną neutropenią i małopłytkowością dopuszcza się możliwość łącznego z NILO stosowania G-CSF. Postępowanie to nie jest jednak refundowane przez NFZ.

### **Postępowanie u pacjentów z objawami toksyczności niehematologicznej leku**

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej leku o nasileniu 2.–3. stopnia należy zastosować leczenie objawowe. Jeśli w rezultacie nie nastąpi poprawa kliniczno-laboratoryjna, to objawy toksyczności niehematologicznej należy leczyć jak w przypadku toksyczności 4. stopnia.

W przypadku pojawienia się objawów toksyczności 4. stopnia stosowanie NILO należy wstrzymać aż do zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 1 lub mniej. Następnie należy wznowić stosowanie leku w dawce zmniejszonej do 400 mg raz na dobę. Jeśli istnieje taka potrzeba kliniczna, to należy rozważyć zwiększenie dawki do 300–400 mg 2 razy/dobę zależnie od zastosowanej dawki początkowej. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności narządowej 3. stopnia i powyżej (wzrost aktywności amylazy, lipazy lub bilirubiny i/lub transaminaz wątrobowych) stosowanie leku należy wstrzymać aż do spadku ich aktywności/stężenia do wartości spełniającej kryterium toksyczności 1. stopnia lub poniżej, a następnie wznowić leczenie w dawce 400 mg raz na dobę.

### **Inne rzadkie powikłania**

Stosowanie NILO wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań naczyniowych, w tym PAOD. Z tego powodu przed rozpoczęciem terapii oraz w jej trakcie u każdego chorego należy ocenić występowanie objawów PAOD, a także czynników ryzyka zmian naczyniowych. W przypadku potwierdzenia obecności objawów PAOD należy zaprzestać leczenia za pomocą NILO.

### **Dazatynib**

#### **Postępowanie u pacjentów z objawami toksyczności hematologicznej leku**

##### *Chorzy w fazie przewlekłej*

W przypadku stwierdzenia neutropenii 4. stopnia (bezwzględna liczba neutrofilów < 0,5 G/l) stosowanie leku należy wstrzymać, dopóki liczba neutrofilów nie wzrośnie do wartości 1 G/l lub powyżej. Leczenie można wznowić w tej samej dawce, jeśli liczba granulocytów ulegnie normalizacji w ciągu 7 dni, lub w dawce zmniejszonej, jeśli liczba ta pozostaje mniejsza niż 0,5 G/l przez ponad 7 dni.

Podobnie w przypadku trombocytopenii 3.–4. stopnia (liczba płytek < 50 G/l) stosowanie leku należy wstrzymać, dopóki liczba płytek nie wzrośnie do wartości równej 50 G/l lub większej. Leczenie można wznowić w tej samej dawce, jeśli liczba płytek ulegnie normalizacji w ciągu 7 dni, lub w dawce zmniejszonej, jeśli liczba ta pozostaje mniejsza niż 25 G/l przez więcej niż 7 dni.

##### *Chorzy w fazie akceleracji/przełomu blastycznego*

Należy pamiętać, że cytopenia we krwi obwodowej może być wynikiem aktywności choroby. Jeśli cytopenia nie jest związana z chorobą, to leczenie należy wstrzymać do czasu, aż bezwzględna liczba neutrofilów będzie wyższa lub równa 1 G/l, a liczba płytek — wyższa lub równa 20 G/l. Następnie leczenie można wznowić w dawce wyjściowej lub zmniejszonej, jeśli cytopenia się utrzymuje. Jeśli wynika ona z aktywności choroby, to należy rozważyć zwiększenie dawki leku do 180 mg/dobę. W wytycznych NCCN dopuszcza się możliwość łącznego z DAZA stosowania G-CSF u chorych na CML z oporną neutropenią i małopłytkowością. Postępowanie to nie jest jednak refundowane przez NFZ.

#### **Postępowanie u pacjentów z objawami toksyczności niehematologicznej leku**

U chorych z objawami toksyczności niehematologicznej 2.–3. stopnia zaleca się stosowanie leczenia objawowego. W przypadkach braku poprawy po takim leczeniu objawy toksyczności niehemato-

logicznej należy leczyć jak toksyczność 4. stopnia.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności 4. stopnia stosowanie leku należy wstrzymać aż do zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 1. lub mniej. Następnie powinno się rozważyć możliwość wznowienia podawania leku w zmniejszonej dawce (zależnie od ciężkości objawów toksycznych) lub zmiany leczenia na NILO.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków wpływających na wydłużenie odstępu QT należy rozważyć wykonywanie kontrolnych badań EKG.

### **Inne rzadkie poważne powikłania**

Stosowanie DAZA zwiększa ryzyko pojawienia się PAH. Może ono wystąpić w każdym momencie po inicjacji terapii, nawet po więcej niż roku stosowania DAZA. Objawy PAH mogą jednak ustąpić po zaprzestaniu podawania DAZA. Z tego powodu w każdym przypadku przed rozpoczęciem terapii oraz w jej trakcie należy obserwować występowanie objawów przepowiadających/powiązanych z obecnością chorób sercowo-płucnych. W przypadku potwierdzenia PAH leczenie należy przerwać.

U chorych z objawami wysięku opłucnowo-osierdziowego należy wstrzymać podanie kolejnych dawek leku i niezwłocznie zastosować środki diuretyczne. W przypadkach o większym nasileniu objawów można rozważyć krótkotrwałą terapię steroidami (20 mg/d. doustnie enkortonu przez 3 dni).

W przypadku wystąpienia nasilonych zmian skórnych należy rozważyć okresowe przerwanie podawania lub ostawienie leku.

### **Piśmiennictwo**

1. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. i wsp. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
2. Hughes T.P., Hochhaus A., Saglio G. i wsp. ENESTnd update: continued superiority of nilotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2010; 116: abstrakt 207.
3. Shah N., Kantarjian H.M., Hochhaus A. i wsp. Dasatinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) in the DASISION trial: 18-month follow-up. *Blood* 2010; 116: abstrakt 206.
4. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
5. Kobayashi Y., Sakamaki H., Fujisawa S. i wsp. Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis. *Int. J. Hematol.* 2011; 93: 745–749.
6. Jabbour E., Kantarjian H.M., Baccarani M. i wsp. Minimal cross-intolerance between nilotinib and imatinib in patients with imatinib-

- intolerant chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) or accelerated phase (CML-AP). *Blood* 2008; 112: abstrakt 3215.
7. O'Brien S.G., Guilhot F, Larson R.A. i wsp. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
  8. Druker B.J., Guilhot F, O'Brien S.G. i wsp. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408–2417.
  9. Amitay-Laish I., Stemmer S.M., Lacouture M.E. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol. Ther.* 2011; 24: 386–395.
  10. Drucker A.M., Wu S., Busam K.J. i wsp. Rash with the multitargeted kinase inhibitors nilotinib and dasatinib: meta-analysis and clinical characterization. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90: 142–150.
  11. Haouala A., Widmer N., Duchosal M.A. i wsp. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117: e75–e87.
  12. le Coutre P, Giles F.J., Hochhaus A. i wsp. Nilotinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myelogenous leukaemia in accelerated phase (CML-AP): update of a phase 2 study. *Haematologica* 2008; 93: abstrakt 0118.
  13. Kim T.D., le Coutre P, Schwarz M. i wsp. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica* 2012; 97: 883–889.
  14. Saglio G., Hochhaus A., Cortes J.E. i wsp. Safety and efficacy of dasatinib versus imatinib by baseline cardiovascular comorbidity in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Analysis of the DASISION trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 2286.
  15. Selvin E., Erlinger T.P. Prevalence and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004; 110: 738–743.
  16. Aichberger K.J., Herndlhofer S., Scherthaner G.H. i wsp. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 533–539.
  17. le Coutre P, Rea D., Abruzzese E. i wsp. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 1347–1348.
  18. Hadzijusufovic E., Herndlhofer S., Aichberger K.J. i wsp. Nilotinib exerts direct effects on vascular endothelial cells and may act as a co-trigger of atherosclerosis in patients with Ph+ CML. *Blood* 2011; 118: abstrakt 2753.
  19. Giles F, Mauro M.J., Hong F. i wsp. Retrospective cohort analysis of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) events in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2011; 118: abstrakt 2757.
  20. Kantarjian H., Hochhaus A., Saglio G. i wsp. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 841–851.
  21. Al-Qaisi M., Nott D.M., King D.H., Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): an update for practitioners. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; 5: 833–841.
  22. Agarwal R., Gombert-Matland M. Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. *Am. Heart J.* 2011; 162: 201–213.
  23. EMEA: Sprycel — scientific discussion. European Public Assessment Report (EPAR 2011).
  24. Quintas-Cradama A., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3908–3914.
  25. Rasheed W, Flaim B., Seymour J.F. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2009; 33: 861–864.
  26. Dumitrescu D., Seck C., ten Freyhaus H. i wsp. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 218–220.
  27. Mattei D., Feola M., Orzan F. i wsp. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 967–968.
  28. Orlandi E.M., Rocca B., Pazzano A.S., Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2012; 36: e4–e6.
  29. Hennigs J.K., Keller G., Baumann H.J. i wsp. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension? *BMC Pulm. Med.* 2011; 23: 11–30.
  30. Quintas-Cardama A., Han X., Kantarjian H., Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 261–263.
  31. Cortes J., Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood* 2012; 120: 1390–1397.
  32. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)