

- positive chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 955–957, doi: [10.2147/OTT.S83961](https://doi.org/10.2147/OTT.S83961), indexed in Pubmed: [25960668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25960668/).
7. Mazharian A, Ghevaert C, Zhang L, et al. Dasatinib enhances megakaryocyte differentiation but inhibits platelet formation. *Blood.* 2011; 117(19): 5198–5206, doi: [10.1182/blood-2010-12-326850](https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326850), indexed in Pubmed: [21385851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385851/).
  8. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, et al. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53(12): 2351–2361, doi: [10.3109/10428194.2012.695779](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.695779), indexed in Pubmed: [22616642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22616642/).
  9. Daniels JMA, Vonk-Noordegraaf A, Janssen JJ, et al. Tuberculosis complicating imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J.* 2009; 33(3): 670–672, doi: [10.1183/09031936.00025408](https://doi.org/10.1183/09031936.00025408), indexed in Pubmed: [19251803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251803/).
  10. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1648–1671, doi: [10.1038/leu.2016.104](https://doi.org/10.1038/leu.2016.104), indexed in Pubmed: [27121688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121688/).
  11. Bhatnagar V, Adelakun A, Kendall T, et al. Diseases at the crossroads: chronic myelogenous leukemia and tuberculosis. *Arch Iran Med.* 2015; 18(1): 65–68, doi: [0151801/AIM.0015](https://doi.org/0151801/AIM.0015), indexed in Pubmed: [25556390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556390/).
  12. Wehrstedt S, Kubis J, Zimmermann A, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib reduces the growth of intracellular Mycobacterium tuberculosis despite impairing T-cell function. *Eur J Immunol.* 2018; 48(11): 1892–1903, doi: [10.1002/eji.201847656](https://doi.org/10.1002/eji.201847656), indexed in Pubmed: [30242834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242834/).
  13. Khoury HJ, Cortes J, Kantarjian H, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood.* 2012; 119(15): 3403–3412, doi: [10.1182/blood-2011-11-390120](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120), indexed in Pubmed: [22371878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371878/).
  14. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34(4): 966–984, doi: [10.1038/s41375-020-0776-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2), indexed in Pubmed: [32127639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127639/).
  15. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018; 132(4): 393–404, doi: [10.1182/blood-2016-09-739086](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086), indexed in Pubmed: [29567798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567798/).
  16. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res.* 2016; 48: 84–91, doi: [10.1016/j.leukres.2016.07.007](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.07.007), indexed in Pubmed: [27505637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505637/).
  17. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2015; 33(35): 4210–4218, doi: [10.1200/JCO.2015.62.4718](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4718), indexed in Pubmed: [26371140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371140/).
  18. Iurlo A, Cattaneo D, Orofino N, et al. Low-dose ponatinib in intolerant chronic myeloid leukemia patients: a safe and effective option. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(5): 475–476, doi: [10.1007/s40261-018-0623-7](https://doi.org/10.1007/s40261-018-0623-7), indexed in Pubmed: [29363026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363026/).
  19. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, et al. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 2040620719826444, doi: [10.1177/2040620719826444](https://doi.org/10.1177/2040620719826444), indexed in Pubmed: [30854182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854182/).
  20. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer.* 2017; 123(15): 2875–2880, doi: [10.1002/cncr.30558](https://doi.org/10.1002/cncr.30558), indexed in Pubmed: [28387926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387926/).

## Komentarz

Przedstawiony przypadek dotyczy pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*), u którego obserwowano pierwotną, mutacyjną (obecność mutacji *Y253H*) oporność na imatynib. Mutacja ta powoduje również oporność na nilotynib, z tego względu u chorego zmieniono inhibitor na dazatynib. Zastosowanie dazatynibu początkowo pozwoliło uzyskać dobry efekt terapii, jednakże działania niepożądane leku, takie jak małopłytkowość, powikłania infekcyjne, płyn w jamach opłucnowych, nie pozwoliły na kontynuację leczenia. Przerwy w terapii związane z działaniami ubocznymi leku spowodowały utratę odpowiedzi molekularnej. W tej sytuacji u chorego zastosowano ponatinib w początkowej dawce 45 mg/dobę, następnie, ze względu na małopłytkowość 15 mg/dobę, co pozwoliło uzyskać większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*).

Ponatinib należy do inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 III generacji i charakteryzuje się większą siłą działania niż pozostałe TKI. Ponatinib został zaaprobowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w dawce początkowej 45 mg. W tej dawce lek wykazuje jednak istotną toksyczność związaną ze zwiększoną częstością zakrzepicy tętniczej. Z tego względu eksperci *European LeukemiaNet* (ELN) zalecają stosowanie ponatinibu w mniejszej dawce początkowej — 15 mg lub 30 mg. Dawka 45 mg powinna być stosowana jedynie u chorych z mutacją *T315I*, z mutacjami złożonymi (*compound*) oraz w zaawansowanych fazach CML. Wyniki badania OPTIC (*Ponatinib in participants with resistant chronic phase chronic myeloid leukemia [CP-CML] to characterize the efficacy and safety of a range of*

*doses*) wskazują, że przy rozpoczęciu terapii od dawki 45 mg/dobę możliwe jest jej zmniejszenie w przypadku uzyskania odpowiedzi molekularnej poniżej 1% poziomu transkryptu BCR-ABL1.

U opisywano pacjenta, mimo zmniejszenia początkowej dawki leku z 45 mg do 15 mg/dobę ze względu na małopłytkowość, pojawiły się objawy choroby wieńcowej pod postacią wystąpienia dolegliwości dławicowych i pogorszenia tolerancji wysiłku. Ze względu na współistniejącą małopłytkowość nie zdecydowano się na diagnostykę

inwazyjną stanu naczyń wieńcowych. Pacjent pozostaje pod ścisłą opieką hematologa i kardiologa, zgodnie z zaleceniami ekspertów ELN są u niego monitorowane i w miarę możliwości eliminowane takie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, jak nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia, zaprzestał ponadto palenia tytoniu. W przypadku nawracania objawów choroby wieńcowej u chorego należy rozważyć diagnostykę inwazyjną naczyń i ewentualną zmianę leczenia na TKI o mniejszej toksyczności naczyniowej — bosutinib.

**dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, prof. nadzw.**  
Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi