

Nadciśnienie tętnicze i inne działania niepożądane terapii ponatynibem w układzie sercowo-naczyniowym u 60-letniego chorego na przewlekłą białaczkę szpikową

Hypertension and other cardiovascular adverse events of ponatinib therapy in a 60-year old male patient suffering from chronic myeloid leukemia

Elżbieta Szczepanek, Tomasz Sacha

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) to nowotwór mieloproliferacyjny charakteryzujący się nieograniczonym namnażaniem pluripotencjalnych komórek macierzystych szpiku. Inhibitory kinaz tyrozynowych (IKT) znacznie poprawiły wyniki odległe leczenia PBSz. Ponatynib jest silnym pan-inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL trzeciej generacji, blokującym wiele innych kinaz, aktywnym we wszystkich znanych mutacjach kinazy ABL, włącznie z mutacją T315I. Opis dotyczy obecnie 60-letniego mężczyzny z PBSz zdiagnozowaną w grudniu 2012 roku, oporną na uprzednio stosowane dwa IKT, w momencie włączenia ponatynibu bez odpowiedzi hematologicznej (HR, hematologic response). W wywiadzie nie stwierdzono chorób towarzyszących ani istotnych czynników ryzyka powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Po miesiącu terapii dawką 45 mg/d. pacjent osiągnął całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, complete hematologic response). Po pierwszych trzech dawkach ponatynibu pojawiły się wyższe ciśnienia tętniczego krwi (CTK) do 220/140 mmHg (stopień III). W trakcie trwania terapii pojawiły się również inne działania niepożądane, takie jak zaburzenia rytmu serca, epizod zakrzepowo-zatorowy oraz dolegliwości kostno-stawowe. Leczenie działań niepożądanych polegało na intensywnej i modyfikowanej kilkakrotnie farmakoterapii oraz redukcji dawki ponatynibu, możliwej dzięki uzyskaniu dobrej odpowiedzi na leczenie. Pacjent aktualnie przyjmuje dawkę 15 mg/d., wszystkie działania niepożądane ustąpiły, a pacjent osiągnął większą odpowiedź molekularną (MMR, major molecular response). Opisany przypadek ilustruje możliwe komplikacje w trakcie leczenia PBSz ponatynibem i przedstawia możliwości jej leczenia.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitor kinaz tyrozynowych, ponatynib, działania niepożądane sercowo-naczyniowe

Hematologia 2021; 12, supl. A: A18–A23

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm, characterized by the unrestrained expansion of pluripotent bone marrow stem cells. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have transformed outcomes in CML. Ponatinib is a highly-potent-pan-inhibitor, third-generation tyrosine kinase inhibitor, blocking many other kinases, active in all ABL kinase mutations, including the T315I mutation. We present a case of a currently 60-year-old male patient with CML diagnosed in December 2012, resistant to all two previous TKIs with no hematological response (HR) when ponatinib treatment started. The patient did not suffer from other comorbidities and there was no history of significant cardiovascular risk factors. After one month of therapy with a starting dose of 45 mg daily, the patient achieved a complete hematologic response (CHR). After 3 doses of ponatinib, blood pressure increased up to 220/140 mmHg (stage III). There were also other adverse events during therapy: arrhythmias, thromboembolic complications, and musculoskeletal pain. Treatment of adverse events included: intensive (modified multiple times) pharmacotherapy and the reduction of ponatinib dose (possible due to the achievement of good response to therapy). Currently, the patient is on ponatinib 15 mg daily, all adverse events have been managed, the patient achieved major molecular response (MMR). The presented case demonstrates possible complications during therapy of CML with ponatinib and the possible methods of dealing with them.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, ponatinib, cardiovascular adverse events

Hematologia 2021; 12, supl. A: A18–A23

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest nowotworem mieloproliferacyjnym, powstającym w efekcie mutacji w pluripotencjalnej macierzystej komórce szpiku kostnego, charakteryzującym się translokacją materiału genetycznego pomiędzy chromosomami 9. i 22. pary: t(9;22)(q34;q11) [1]. W jej wyniku powstaje chromosom Philadelphia, w obrębie którego występuje gen BCR-ABL1. „Złotym standardem” w leczeniu PBSz jest zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (IKT). Ponatynib jest silnym IKT 3. generacji zarejestrowanym do leczenia PBSz we wszystkich fazach, przebiegającej z opornością lub nietolerancją leczenia inhibitorami 2. generacji (dazatynibem lub nilotynibem) stosowanymi po niepowodzeniu terapii lub nietolerancji imatinibu, lub u chorych z wykrytą mutacją T315I niewrażliwą na inne IKT. Ponatynib wykazuje silną aktywność hamującą wobec T315I i innych klinicznie istotnych mutacji [2].

Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Ponatynib może powodować szereg działań niepożądanych, z których bardzo istotne znaczenie mają te wywoływane w układzie sercowo-naczyniowym. Ograniczona jest liczba badań poświęconych ocenie toksyczności leczenia ponatynibem w praktyce klinicznej, a także opisanych pojedynczych przypadków klinicznych [3–5].

Opis przypadku

Przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) została rozpoznana u 52-letniego mężczyzny pochodzącego z Ukrainy w grudniu 2012 roku (wskaźnik Sokala, EUTOS i ELTS wysoki). Pacjent trafił do Poradni Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w trakcie leczenia nilotynibem z powodu utraty odpowiedzi cytogenetycznej i hematologicznej w grudniu 2014 roku, przeprowadzono diagnostykę i rozpoczęto starania o lek dazatynib. Leczenie dazatynibem rozpoczęto w Polsce w marcu 2015 roku.

W wywiadzie poza niewyjaśnionym epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego w wieku 17 lat nie stwierdzono innych chorób współistniejących ani czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego. W wywiadzie rodzinnym: matka leczy się na niedoczynność tarczycy, ojciec z powodu dysrytmii, ojciec matki zmarł na białaczkę (typ nieznany) w wieku 63 lat. W rodzinie nie stwierdzono przypadków nagłej śmierci sercowej, nie ma informacji na temat występowania zespołu wydłużonego QT u pacjenta i w rodzinie.

Na Ukrainie w leczeniu początkowym stosowano hydroksymocznik, który został zastąpiony 6-merkaptopuryną z powodu nietolerancji hydroksymocznika. Następnie pacjent rozpoczął na Ukrainie leczenie nilotynibem w dawce 2 × 400 mg/d. W wyniku leczenia uzyskano przejściową,

krótkotrwałą mniejszą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*). Pacjent trafił do Kliniki Hematologii w Krakowie w grudniu 2014 roku, gdzie zlecono badania, wystąpiono o lek darowy — dazatynib. Wobec utraty odpowiedzi cytogenetycznej i hematologicznej oraz braku dostępności innego leczenia na Ukrainie wdrożono leczenie: IFN alfa 3 MUI/d podskórnie codziennie + ARA-C 20 mg/d przez 10 kolejnych dni raz w miesiącu, w międzyczasie oczekując na dazatynib. Pacjent otrzymał trzy cykle leczenia, nie odzyskując całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*). Od 30 marca 2015 roku wdrożono Sprycel w dawce 100 mg/d (lek darowy). Po trzech miesiącach leczenia uzyskano CHR i CCyR (liczba transkryptu BCR-ABL wynosiła 0,71% IS). Leczenie kontynuowano przez cały rok, uzyskując większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*) (liczba transkryptu BCR-ABL: 0,03% IS). Przez kolejny rok z powodu ograniczonej dostępności dazatynibu leczenie było wielokrotnie przerywane, co doprowadziło do utraty MMR, CCyR i CHR, jednocześnie w badaniu sekwencjonowaniem wykryto mutację Q252H o niewielkiej wrażliwości na dazatynib [6, 7]. Od stycznia 2017 roku pacjent leczony był Spryclem w dawce 140 mg/d, a od października 2017 roku do 6 lutego 2018 roku 6-merkaptopuryną. W związku z utratą CHR uruchomiono procedurę uzyskania ponatynibu, który wdrożono 7 lutego 2018 roku w dawce 45 mg/d. Chory w chwili rozpoczęcia leczenia ponatynibem pozostawał w CP bez CHR. W biochemicznych badaniach dodatkowych nie stwierdzono odchyłeń od normy, sekwencjonowaniem Sangera nie wykryto mutacji T315I. Od wdrożenia ponatynibu u chorego stosowano dodatkowo kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/d.

Po pierwszych 3 dawkach ponatynibu wystąpiły zwyżki ciśnienia tętniczego krwi (CTK) do 220/140 mmHg, jednocześnie pojawiły się dolegliwości bólowe układu kostno-stawowego i utrata apetytu. W leczeniu nadciśnienia stosowano Bisoprolol 5 mg/d, Valsartan 160 mg/d i doraźnie Captopryl podjęzykowo, następnie wobec braku efektu stosowano preparat złożony Coprenessa 200 mg/d (inadapamid + peryndopryl) oraz diltiazem 90 mg/d. Po 9 dniach takiego leczenia bez unormowania CTK ponatynib został odstawiony. Do normalizacji CTK doszło po 5 dniach od odstawienia leku. Leczenie przeciwnadciśnieniowe zostało odstawione i pacjent powrócił do stosowania ponatynibu. Po 2 dniach przyjmowania ½ tabletki leku (dawka 22,5 mg/d) ponownie wystąpiły zwyżki CTK. Zastosowano wówczas bisoprolol w dawce

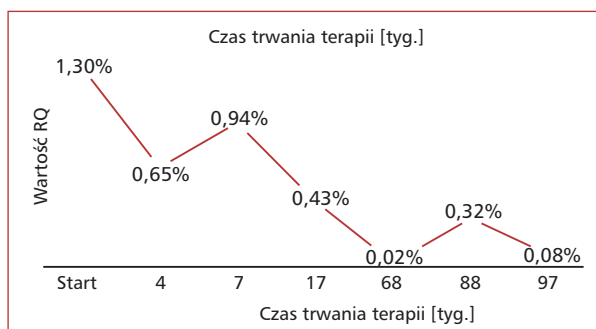
5 mg/d, uzyskując unormowanie CTK. Decyzje o odstawieniu leczenia przeciwnadciśnieniowego, odstawieniu i redukcji dawki ponatynibu pacjent podejmował samodzielnie bez powiadamiania lekarza prowadzącego, przebywając na Ukrainie. Wyniki badań wykonanych podczas wizyty kontrolnej po miesiącu od rozpoczęcia leczenia ponatynibem wykazały osiągnięcie CHR oraz CCyR (liczba transkryptu BCR-ABL: 0,65% IS). Dawkę leku zredukowano do 15 mg/d. Podczas dalszego przebiegu leczenia odnotowano pojedyncze epizody podwyższonego CTK (do 158/92 mmHg), które były powodem modyfikacji leczenia przeciwnadciśnieniowego (odstawiono bisoprolol i zastosowano Triplixam początkowo w dawce 10 mg/d, następnie 5 mg/d), które doprowadziło w czerwcu 2018 roku do uzyskania stałej normalizacji CTK mimo odstawienia leczenia przeciwnadciśnieniowego w marcu 2019 roku. Po redukcji dawki ponatynibu ustąpiły dolegliwości bólowe układu kostno-stawowego i utrata apetytu.

Po 7 miesiącach leczenia ponatynibem w dawce 15 mg/d wystąpiły zaburzenia rytmu serca, w tym migotanie przedsionków. Konsultujący kardiolog nie wykrył istotnych odchyłeń od normy w badaniu elektrokardiograficznym i echokardiograficznym serca i wdrożyli propafenon. Ponowny epizod migotania przedsionków wystąpił po roku od poprzedniego. Według relacji pacjenta doszło do zakrzepicy w obrębie kończyny dolnej o niewielkim nasileniu (dokładna lokalizacja nie jest znana; pacjent nie posiada wyniku badania Dopplera). Ponatynibu nie odstawiono, a w leczeniu zakrzepicy stosowano heparynę drobnocząsteczkową, uzyskując szybkie jej ustąpienie. Aktualnie pacjent pozostaje w stanie ogólnym dobrym, przyjmuje stale ponatynib w dawce 15 mg/d. Nie zgłasza działań niepożądanych leku, CTK pozostaje w normie, nie występują zaburzenia rytmu serca.

Zastosowanym leczeniem osiągnięto stabilną MMR (liczba transkryptu BCR-ABL: 0,02% IS). Odpowiedzi molekularne w trakcie całego leczenia ponatynibem przedstawione są na rycinie 1 i w tabeli 1. Pacjent przez cały czas leczenia ponatynibem znajdował się w CP, nie doszło do progresji choroby. Chory nie wyraża zgody na allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych (allo-HSCT).

Dyskusja

Długość i jakość życia u pacjentów z przewlekłą białaczką poprawiła się znacznie, dzięki efektywności terapii IKT. Ponatynib został w grudniu 2012 roku zarejestrowany przez Ame-



Rycina 1. Odpowiedzi molekularne w przebiegu terapii ponatynibem. RO — poziom transkryptu BCR-ABL w RQ-PCR

Figure 1. Molecular responses in the course of ponatinib therapy

Tabela 1. Odpowiedzi molekularne w przebiegu terapii ponatynibem

Table 1. Molecular responses in the course of ponatinib therapy

Czas od wdrożenia ponatynibu [tyg.]	Wartość RO
Przed włączeniem ponatynibu	1,30%
4	0,65%
7	0,94%
17	0,43%
68	0,02%
88	0,32%
97	0,08%

RO — poziom transkryptu BCR-ABL w RQ-PCR

rykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a w lipcu 2013 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia pacjentów z PBSz i ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ALL), wykazujących oporność na stosowany wcześniej IKT BCR-ABL lub ze stwierdzoną mutacją T315I. Według rekomendacji Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) z 2020 roku ponatynib jest wskazany poza drugą linią leczenia, w oporności na IKT drugiej linii oraz w każdej linii w przypadku stwierdzenia obecności mutacji T315I [8]. Ponatynib jest inhibitorem stanowiącym aktualnie dla chorych niekwalifikujących się do procedury allo-HSCT lub nie wyrażających na nią zgodę jedyną szansą na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie [9].

Toksyczność terapii ponatynibem i umiejętność radzenia sobie z działaniami niepożądanymi w prak-

tyce klinicznej jest bardzo istotnym zagadnieniem wpływającym na skuteczność terapii. Działania niepożądane najczęściej dzielone są na sercowo-naczyniowe i te występujące poza układem sercowo-naczyniowym [1]. W opisanym przypadku leczenie pacjenta rozpoczęto od zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego dawki 45 mg/d.

Stosowanie leku w dawce 45 mg/d obciążone jest istotnym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i występuje w około 30% przypadków [10]. Ponatinib może powodować toksyczność naczyniową, w tym chorobę tętnic obwodowych, chorobę niedokrwinną serca, incydenty naczyniowo-mózgowe i chorobę zakrzepowo-zatorową. W badaniu pierwszej fazy wykazano znaczący odsetek incydentów okluzyjnych w naczyniach, a w fazie drugiej badania (PACE) wykazano silną korelację pomiędzy stosowaniem ponatynibu a poważnymi incydentami zakrzepowo-zatorowymi [11]. Liczba i nasilenie tych powikłań są zależne od dawki ponatynibu, a według szacunkowych danych ich ryzyko maleje średnio o około 30% wraz z redukcją dawki o każdy poziom: z 45 mg/d do 30 mg/d, a następnie do 15 mg/d. W artykule opublikowanym przez Onyee Chan i wsp. wyniki przedstawionej analizy dotyczącej toksyczności ponatynibu wykazały, że najczęstszymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi były arytmia — 9% i nadciśnienie tętnicze — 7,7%, a u 3 pacjentów doszło do zawału serca. Najczęstszym powikłaniem spoza układu sercowo-naczyniowego była małopłytkowość (39,7%) [1].

W opisywanym przypadku w związku z wystąpieniem zwyżek CTK dawka ponatynibu została zredukowana, a nadciśnienie leczono intensywną farmakoterapią. Wstępne dane sugerują, że jeśli zostanie osiągnięta CCyR lub MMR, wówczas dzienna dawka ponatynibu może zostać zredukowana do 15 mg przy ostrożnej obserwacji przebiegu choroby i toksyczności leku [8].

Aktualne zalecenia ELN rekomendują rozpoczęcie leczenia ponatynibem od dawek mniejszych (15mg/d–30 mg/d), a następnie ich zwiększanie. Początkowa dawka 45 mg/d zalecana jest wyłącznie w leczeniu oporności związanej z wystąpieniem mutacji T315I lub mutacji złożonych, albo u chorych z progresją do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej [8].

Jednym z kolejnych działań niepożądanych występujących u pacjenta była dysrytmia, którą udało się opanować przy pomocy leku antyarytmicznego.

Jakkolwiek efektywność terapii ponatynibem w przypadkach oporności na uprzednio stosowane IKT jest dobrze udokumentowana, to jednak przed

rozpoczęciem leczenia należy ocenić potencjalne korzyści i ryzyko takiej terapii. Przed rozpoczęciem należy wykonać: badania przesiewowe w kierunku cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, oznaczyć profil lipidowy. Warto ocenić również ryzyko sercowo-naczyniowe, a także zlecić konsultację kardiologiczną i zalecić zdrowy styl życia [8]. Pacjentowi należy dobrać indywidualną dawkę ponatynibu w zależności od poprzedniej nietolerancji lub oporności na inne IKT, profile mutacji domeny kinazy ABL i stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego [12]. W trakcie leczenia należy zwracać uwagę na możliwą toksyczność hematologiczną, wyniki prób czynności wątroby i trzustki [9]. W celu minimalizacji ryzyka i wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest jak najszybsza redukcja dawki ponatynibu po osiągnięciu CCyR lub MMR. Lekarze i pacjenci powinni być świadomi możliwych powikłań terapii ponatynibem, takich jak: nadciśnienie, ból brzucha i głowy, zmęczenie, wysypka, gorączka, ból stawów, nudności. Podkreślenia jednak wymaga fakt, że istnienie czynników ryzyka rozwoju powyższych powikłań nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do podjęcia próby leczenia ponatynibem w sytuacji zaistnienia konieczności wynikającej z oporności na uprzednio stosowane leczenie.

Podsumowanie

Opisany przypadek wskazuje, że prowadzenie leczenia ponatynibem PBSz wymaga całościowego i indywidualnego podejścia oraz dokładnego śledzenia nie tylko skuteczności leczenia, ale także stanu klinicznego pacjenta i pojawiających się objawów potencjalnie związanych z działaniami niepożądanymi leku. Konieczna jest dobra komunikacja z pacjentem, co w opisanym przypadku z powodu pozostawania chorego na Ukrainie i trudności językowych nastęrczało dodatkowych problemów i zagrożeń. Opanowanie działań niepożądanych może wiązać się z koniecznością długiej farmakoterapii wymagającej niejednokrotnie kilkukrotnej zmiany schematu leczenia, a także dopasowywania dawki ponatynibu do aktualnej sytuacji klinicznej. Bardzo ważna jest świadomość możliwych powikłań leczenia ponatynibem, śledzenie wszelkich działań niepożądanych i wdrażanie odpowiednio wcześnie właściwego postępowania, jednocześnie z ciągłą kontrolą skuteczności leczenia.

Źródło finansowania

Artykuł zamówiony przez firmę Angelini.

Piśmiennictwo

- Chan O, Talati C, Isenalumhe L, et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2020; 4(3): 530–538, doi: 10.1182/bloodadvances.2019000268, indexed in Pubmed: 32045474.
- Tanneeru K, Guruprasad L. Ponatinib is a pan-BCR-ABL kinase inhibitor: MD simulations and SIE study. *PLoS One.* 2013; 8(11): e78556, doi: 10.1371/journal.pone.0078556, indexed in Pubmed: 24236021.
- Heiblig M, Rea D, Chrétien ML, et al. Ponatinib evaluation and safety in real-life chronic myelogenous leukemia patients failing more than two tyrosine kinase inhibitors: the PEARL observational study. *Exp Hematol.* 2018; 67: 41–48, doi: 10.1016/j.exphem.2018.08.006, indexed in Pubmed: 30195076.
- Shacham-Abulafia A, Raanani P, Lavie D, et al. Real-life Experience With Ponatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Multicenter Observational Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18(7): e295–e301, doi: 10.1016/j.clml.2018.05.002, indexed in Pubmed: 29773429.
- Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, et al. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol.* 2019; 37(3): 296–302, doi: 10.1002/hon.2606, indexed in Pubmed: 30892724.
- O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.* 2005; 65(11): 4500–4505, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0259, indexed in Pubmed: 15930265.
- Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol.* 2009; 27(3): 469–471, doi: 10.1200/JCO.2008.19.8853, indexed in Pubmed: 19075254.
- 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, indexed in Pubmed: 32127639.
- 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, indexed in Pubmed: 28387926.
- 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, indexed in Pubmed: 29567798.
- 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, indexed in Pubmed: 29567798.
- Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. EPIC investigators. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5): 612–621, doi: 10.1016/S1470-2045(16)00080-2, indexed in Pubmed: 27083332.

Komentarz

Przedstawiony przebieg leczenia ponatynibem, u chorego na przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz) opornego na 2 poprzednio stosowane IKT bardzo dobrze ilustruje możliwe komplikacje podczas terapii tym inhibitorem.

W badaniu (PACE; ponatinib Ph+ ALL and CML evaluation), którym objęto 449 pacjentów w tym 270 w fazie przewlekłej PBSz, najczęstszym poważnym niehematologicznym objawem niepożądanym obserwowanym u chorych w fazie przewlekłej było nadciśnienie. Wystąpiło ono u 99 spośród 270 pacjentów (37%), w tym u 37 (14%) w stopniu 3 i 4. Obserwacje te wskazują na konieczność ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego pacjentów i niezwłocznego włączania leków hipotensyjnych w razie wystąpienia tego powikłania. Innym poważnym zagrożeniem dla pacjentów leczonych ponatynibem jest zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych, zwłaszcza tętnicznych. Nadciśnienie tętnicze wraz innymi czynnikami ryzyka takimi jak cukrzyca, nikotynizm, otyłość, zwiększa częstość epizodów zakrzepowych w trakcie leczenia ponatynibem. W badaniu PACE tętnicze powikłania zakrzepowe obserwowano u 84 (31%) pacjentów w fazie przewlekłej PBSz, w tym u 26% poważne (sercowe, mózgowie i dotyczące naczyń obwodowych odpowiednio u 12%, 10% i 11% pacjentów). U 15 chorych (6%) stwierdzono żylne powikłania zakrzepowe. U 5% pacjentów obserwowano zaburzenia rytmu

serca pod postacią migotania przedsionków co dodatkowo mogło wpłynąć na zwiększenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego. U opisywanego chorego rozwinęło się nadciśnienie tętnicze, a także wystąpił epizod zakrzepicy w naczyniach żylnych kończyny dolnej oraz 2 epizody migotania przedsionków.

Należy jednak podkreślić, że w przypadku oporności na dwa wcześniej stosowane IKT drugiej generacji (nilotynib i dazatynib) włączenie ponatynibu było optymalnym wyborem terapeutycznym. W cytowanym wcześniej badaniu PACE prawie połowa pacjentów (49%) z PBSz w fazie przewlekłej, wykazująca oporność na wcześniej stosowane IKT osiągnęła całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), a 35% większą odpowiedź molekularną (MMR) podczas leczenia ponatynibem. Co więcej u 59% pacjentów MMR utrzymywała się po 5 latach obserwacji, 5-letni PFS (czas wolny od progresji) wyniósł 53%, a OS (czas przeżycia) 73%.

Kolejne badania wykazały, że obserwowana toksyczność ponatynibu w znacznym stopniu zależy od dawki leku, a mniejsza dawka leku pozwala na utrzymanie osiągniętej odpowiedzi. U opisywanego pacjenta po uzyskaniu CCyR dawkę ponatynibu zmniejszono do 15 mg, co pozwoliło na unormowanie ciśnienia tętniczego. Właściwa terapia nadciśnienia i modyfikacja dawki inhibitora pozwoliła na kontynuację leczenia dzięki czemu pacjent pozostaje w CCyR i MMR.

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