

pacientov, v IRIS štúdií 14,3 %. Analýza z databázy INFINITY odráža výsledky liečby imatinibom u tzv. neselektovanej skupiny pacientov – na rozdiel od prísnych vstupných kritérií klinickej štúdie IRIS. Zaradení boli aj starší pacienti (v IRIS štúdií bol medián veku 50 rokov a v štúdií databázy INFINITY 54 rokov), čo potvrdzuje dobrú účinnosť aj toleranciu u starších pacientov. Efektivita a bezpečnosť liečby imatinibom bola dokázaná aj vo významnej rozsiahlej nemeckej štúdií CML-IV, kedy po mediáne sledovania 9,5 roka bola pravdepodobnosť 10-ročného celkového prežívania v súbore všetkých pacientov 82 % a prežívania bez progresie 80 % (8). Pacienti, ktorí dosiahli optimálne molekulové odpovede v kľúčových míľnikoch liečby (3., 6. a 12. mesiac) mali lepšie výsledky v prežívaní.

Ani po dlhodobej expozícii imatinibom sa u pacientov liečených imatinibom nepozorovali prejavy orgánovej toxicity a nepotvrdili sa ani obavy z možnej zvýšenej náchylnosti na vznik nádorov či kardiálnej toxicity (23).

Počas liečby imatinibom sa môžu u pacientov vyskytnúť muskuloskeletálne symptómy – najčastejšie kŕče, bolesti svalov, kostí a kĺbov, ktoré však u časti pacientov postupne ustúpia. V klinickej štúdií IRIS sa svalové kŕče udávali u 38,3 % pacientov liečených imatinibom v dávke 400 mg/deň (24). V prípade muskuloskeletálnych symptómov sa odporúča pacientom doplniť zásoby vápnika a horčíka a dobré skúsenosti sú s chinínom (napr. vypíť pohár toniku denne). U pacientov liečených imatinibom sa často vyskytujú prejavy retencie tekutín – prírastok na váhu, periorbitálne alebo perimaleolárne edémy. Perikardiálne a pleurálne efúzie sa však vyskytujú pomerne zriedkavo, a to najmä v prípade vyšších dávok imatinibu (25). Mierne prejavy retencie tekutín (napr. periorbitálne edémy) liečebnú intervenciu väčšinou nevyžadujú. V prípade klinicky vážnejších edémov sa odporúča obmedzenie soli v strave, diuretiká a redukcia dávky imatinibu. Opatrnosť je na mieste v prípade súčasnej medikácie blokátormi kalciových kanálov, ktoré môžu zhoršiť prejavy retencie tekutín.

Dasatinib

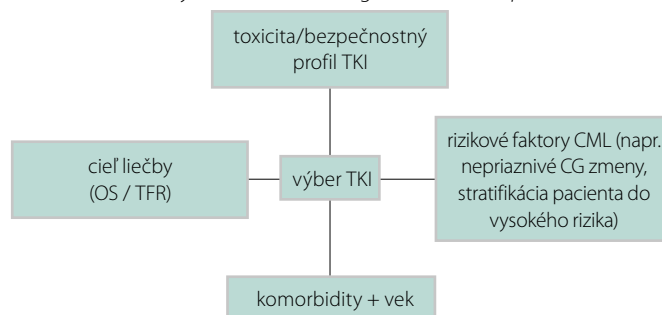
Dasatinib je TKI 2. generácie, ktorý účinkuje ako selektívny kompetitívny TKI Abl, Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR- α , a kináz rodiny Src. Je účinný u väčšiny mutovaných foriem kinázy Bcr-Abl, ktoré sú rezistentné voči imatinibu (s výnimkou mutácie T315I). Má nižšiu účinnosť v prípade výskytu mutácií E379K, G250E, T315A, F317L, F317I a V299L. Hlavnou cestou jeho eliminácie z organizmu je metabolizmus pečene, močom je vylučovaný v 4 %. Výhodou je užívanie v jednej dennej dávke: v prípade chronickej fázy CML 100 mg denne a v prípade pokročilých fáz (AF, BF) 140 mg denne. Vstrebávanie nie je významne ovplyvnené jedlom, čo je výhodné pre pacienta.

Dasatinib bol odsúhlasený pre liečbu CML vo všetkých fázach choroby v roku 2006 na základe klinických štúdií, ktoré demonštrovali jeho schopnosť dosiahnuť vysoký podiel hematologických aj cytogenetických odpovedí u pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou imatinibu (26, 27). V roku 2010 bol dasatinib odsúhlasený aj pre liečbu novodiagnostikovaných pacientov s CML v 1. línii (7). Vo fáze III randomizovanej klinickej štúdie DASISION sa porovnával dasatinib v dávke 100 mg denne s imatinibom v štandardnej dávke 400 mg u 519 novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze v pomere 1 : 1 (7). Primárnym

Tab. 2. Možnosti liečby CML v prípade výskytu BCR-ABL 1 mutácií (podľa NCCN odporúčaní 2018) (16)

Mutácia	Liečebné odporúčanie
Y253H, E255K/V, alebo F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, alebo V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, alebo Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib, Omecetaxin, alogénna TKB, alebo klinická štúdia

Obr. 2. Schéma výberu TKI u novodiagnostikovaného pacienta s CML



CG – cytogenetické
OS – celkové prežívanie
TFR – remisia bez liečby
TKI – inhibítory tyrozínkináz

cieľom štúdie bolo potvrdenie kompletnej cytogenetickej remisie (KCyR) v 12. mesiaci liečby. Po 1 roku dosiahlo KCyR 77 % v ramene s dasatinibom vs 66 % pacientov v ramene s imatinibom ($p = 0,007$ %). Transformácia do akcelerovanej alebo blastovej fázy bola nižšia v ramene s dasatinibom než s imatinibom (4,6 vs 7,3 %). Celkové prežívanie, resp. prežívanie bez progresie bolo 90,9 %, resp. 85,4 % v ramene s dasatinibom a 89,6 % resp. 85,5 % v ramene s imatinibom. V ramene s dasatinibom však viac pacientov muselo liečbu prerušiť pre nežiaduce účinky než v ramene s imatinibom. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v ramene s dasatinibom boli pleurálne výpotky, hnačka a bolesti hlavy. Aj 5-ročná analýza štúdie DASISION naďalej potvrdila dasatinib v dávke 100 mg denne ako bezpečnú a účinnú liečbu 1. línie pri dlhodobej terapii CML (28). Účinnosť a bezpečnosť prvolíniovej liečby dasatinibom bola potvrdená aj v práci talianskych autorov, ktorí v multicentrickej analýze 109 pacientov v tzv. „bežnej“ klinickej praxi mimo klinických štúdií dokázali optimálnu molekulovú odpoveď (BCR-ABL1 < 0,1 %) po 12 mesiacoch liečby u 62 % pacientov (29). V roku 2016 boli publikované výsledky až 7-ročného sledovania pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou imatinibu z fázy 3 klinickej štúdie CA180-034 (30). Na základe jej výsledkov bola odsúhlasená dávka dasatinibu 100 mg denne, ktorá sa aj v súčasnosti považuje za štandardnú pre pacientov v chronickej fáze CML. Štúdia je jedinečná práve z dôvodu až 7-ročného sledovania súboru – v čase publikácie išlo o najdlhší „follow up“ pacientov v rámci štúdií s druhogeneračnými TKI. Celkové prežívanie súboru pacientov bolo 65 %, tzv. veľká molekulová odpoveď (MMR) bola dosiahnutá u 46 % pacientov v čase sledovania 7 rokov.

Nilotinib

Nilotinib je TKI 2. generácie, ktorý pôsobí ako selektívny kompetitívny TKI Bcr-Abl, PDGFR, Kit, CSF-1R, DDR a ephrin-A4 receptorových kináz. Menej pôsobí na inhibíciu PDGFR a Kit v porovnaní s imatinibom.