

Nilotinib nie je účinný v prípade výskytu mutácie T315I a jeho účinnosť je nižšia aj v prípade prítomnosti mutácií Y253H, E255V a F359V.

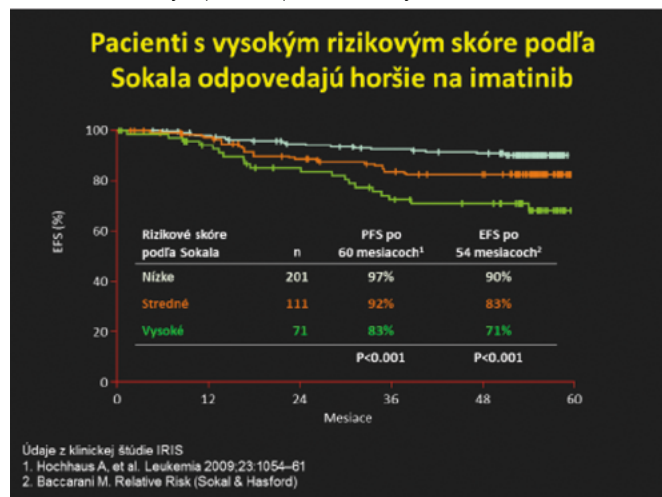
Nilotinib sa zaviedol do klinickej praxe spočiatku ako TKI 2. generácie pre pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou imatinibu na základe výsledkov fázy 2 klinickej štúdie z roku 2010 (9). Na základe výsledkov fázy III randomizovanej multicentrickej štúdie s 846 pacientami s novodiagnostikovanou CML bol schválený aj do 1. línie liečby pre takmer dvojnásobný rozdiel v dosiahnutí veľkej molekulovej remisie po 12 mesiacoch liečby v ramenách s nilotinibom (600 mg a 800 mg denne) v porovnaní s pacientami v ramene s imatinibom 400 mg denne (44 %, 43 % a 22 %) (31). Najlepšie výsledky dosiahli pacienti v ramene s nilotinibom v dávkovaní 300 mg 2x denne. Kumulatívna incidencia molekulovej odpovede na úrovni MR 4,5 ($\leq 0,0032$ %) bola po 6 rokoch v ramene s nilotinibom 56 % v porovnaní s imatinibom 33 % ($p < 0,0001$) (32). Medián času do jej dosiahnutia bol 45,5 mesiacov na nilotinibe a 61,1 mesiacov na imatinibe ($p < 0,0001$) (32). V klinickej štúdií ENESTnd sa taktiež dokázalo, že včasnú molekulovú odpoveď v 3. mesiaci liečby dosiahlo v ramene s nilotinibom v 1. línii aj značné percento pacientov so stredným alebo vysokým rizikom indexu podľa Sokala v porovnaní s imatinibom (89 % vs 59 %) a aj tzv. veľkú molekulovú remisiu po 12 mesiacoch (47 % vs 20 %) (33). V oboch nilotinibových ramenách sprogredovalo menej pacientov do akcelerovanej alebo blastovej fázy ako v ramene s imatinibom (11/3,9 % a 6/2,1 % vs 21/7,4 %). Celkové prežítie s úmrtiami súvisiacimi s CML bolo v ramene s nilotinibom v dávkovaní 300 mg 2x denne 97,7 %, s nilotinibom v dávkovaní 400 mg 2x denne 98,5 % a v ramene s imatinibom 93,9 %. V ramenách s nilotinibom sa vyskytlo menej tzv. „treatment emergent“ BCR/ABL1 mutácií (34). Castagnetti et al pracovnej skupiny GIMEMA analyzoval liečbu 130 novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze liečených nilotinibom v dávke 300 mg 2x denne v 1. línii: hlbokú molekulovú odpoveď po 24 mesiacoch liečby dosiahlo 63 % pacientov a v mediáne sledovania 29 mesiacov ostávalo na liečbe 77 % pacientov (35).

Vstrebávanie nilotinibu je významne ovplyvnené príjmom jedla a môže tak značne zvýšiť jeho systémovú expozíciu. Preto sa odporúča liek užívať nalačno. U pacientov v chronickej fáze CML sa v rámci 1. línie liečby odporúča dávka 300 mg 2x denne a v prípade 2. línie 400 mg 2x denne. Po užití lieku by mal pacient ešte 1 hod zostať nalačno. Hlavným spôsobom jeho eliminácie z organizmu je metabolizmus pečene. S nilotinibom sa neodporúča užívanie inhibítorov ani silných induktoev enzýmu P450 CYP3A4 (antacidá, blokátory H2 a inhibítory protónovej pumpy, antimykotiká ako napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol). Taktiež sa neodporúča užívať nilotinib s liekmi predlžujúcimi QTc interval vrátane antiarytmík, klaritromycínu alebo cyklických antidepresív. Počas celej liečby nilotinibom sa neodporúča konzumácia grapefruitu a výrobkov z neho. Odporúča sa pravidelne kontrolovať EKG záznam a monitorovať hladiny glykémie a elektrolytov v sére pacienta (najmä kálium a magnézium) a parametre metabolizmu lipidov.

Bosutinib

TKI 2. generácie bosutinib je duálnym inhibítorom Abl a Src kinázy, ktorý vykazuje voči Bcr-Abl kináze 100x vyššiu účinnosť v porovnaní s imatinibom pri in vitro testovaní. Vďaka minimálnemu účinku na

Obr. 3. Horšia odpoveď na imatinib u pacientov s vysokým skóre podľa Sokala (4, 56). Údaje upravené podľa klinickej štúdie IRIS



EFS – prežítie bez udalosti

PFS – prežítie bez progresie

PDGFR a c-kit receptory má pomerne priaznivý bezpečnostný profil (nižšie riziko vzniku retencie tekutín pri jeho užívaní v porovnaní s imatinibom). Neúčinkuje však u pacientov s mutáciou T315I a V299L.

Od roku 2012 je indikovaný u pacientov s Ph pozitívnou CML, ktorí sú rezistentní alebo netolerujú predchádzajúcu liečbu TKI (36). V klinickej štúdií BFORE sa dokázalo vyššie percento dosiahnutých cytogenetických (77 % vs 66 %) a molekulových odpovedí (47 % vs. 37 %) v ramene s bosutinibom v porovnaní s imatinibom aj u novodiagnostikovaných pacientov s CML (37). Podľa odporúčaní NCCN pre rok 2019 je už aj bosutinib možné zaradiť ako možnosť 1. línie liečby CML (16). Odporúčaná iniciálna dávka bosutinibu je v 1. línii 400 mg a v 2. a vyššej línii 500 mg 1x denne a užíva sa pri jedle. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky počas liečby bosutinibom patrí zvýšený výskyt hnačky (udáva sa až 83 %), ktorá sa objavuje najmä počas prvých týždňov liečby, nevoľa a zvracanie (38). Počas liečby bosutinibom sa nepozoroval zvýšený výskyt vážnych kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov a preto sa zdá byť bezpečnou voľnou aj u starších pacientov s kardiologickými ochoreniami.

Ponatinib

Ponatinib je veľmi účinný TKI 3. generácie (multikinázový inhibítor, pan-Bcr-Abl), ktorý je schválený na liečbu Ph+ CML vo všetkých fázach ochorenia s rezistenciou alebo intoleranciou voči iným TKI (s rezistenciou a/alebo intoleranciou dasatinibu a nilotinibu, u ktorých klinicky nie je indikovaný imatinib) a u pacientov s identifikovanou mutáciou T315I alebo s Ph+ ALL a rezistenciou voči alebo intoleranciou dasatinibu, pre ktoré sa nehodí imatinib alebo u ktorých bola identifikovaná mutácia T315I. Hlavným klinickým významom ponatinibu je schopnosť prekonať rezistenciu spôsobenú prítomnosťou mutácie T315I Bcr-Abl1 kinázy. Ponatinib je účinný aj v prípade prítomnosti ďalších mutácií BCR-ABL1 a dokázal svoju účinnosť aj u pacientov s multi-TKI-rezistentnou CML. Ponatinib však cieľ taktiež na receptor 2 pre cievny endoteliálny rastový faktor (VEGFR), PDGFR, FLT3 a c-KIT, ktoré regulujú cievnu homeostázu (39). Vplyv tejto regulácie na možný vznik artériových cievnych oklúzií pri liečbe ponatinibom však dokázaný nie je.