

Eliminácia lieku prebieha prostredníctvom CYP3A4, preto je pri hepatálnom poškodení nevyhnutná redukcia dávky. Opatrnosť je nutná pri súčasnom užívaní antimykotík zo skupiny azolov.

Účinnosť a bezpečnosť ponatinibu bola demonštrovaná v klinickej štúdií PACE (The pivotal phase 2 Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation trial) (40). Finálne 5-ročné výsledky štúdie dokázali, že ponatinib má potenciál dosiahnuť klinicky významné liečebné odpovede nezávislé od redukcie dávky aj v populácii významne predliečených pacientov. Odhadované 5-ročné celkové prežítie bolo v súbore 267 hodnotiteľných pacientov s CML 73 %. Kumulatívna incidencia nežiaducich artériových oklúzií však bola až 31 %. Analýzou prípadov artériových oklúzií sa zistila súvislosť s vyššou dávkou ponatinibu a kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (hypertenzia, hypercholesterolémia, diabetes a obezita). V štúdií sa nezistil vyšší výskyt príhod žilového tromboembolizmu v porovnaní s populáciou s inými nádorovými ochoreniami (41).

Publikované boli práce, v ktorých sa analyzujú výsledky liečby CML ponatinibom už v rámci 2. línie, tzn. pri rezistencii a/alebo intolerancii TKI 2. generácie alebo imatinibu s mutáciami rezistentnými na druhogeneračné TKI. Breccia et al uvádza skúsenosti s ponatinibom už v 2. línii u 29 pacientov s CML, z ktorých 45 % pacientov zahájilo liečbu pre sekundárnu a 38 % pre primárnu rezistenciu na TKI, 10 % pre intoleranciu a 7 % pre mutáciu T315I. 60 % pacientov začalo liečbu v dávke 45 mg denne, 38 % v dávke 30 mg denne a 2 % v dávke 15 mg denne. Po mediáne sledovania 12 mesiacov si 85 % pacientov zlepšilo liečebnú odpoveď a 10 pacientov dosiahlo hlbokú molekulovú odpoveď, celkové prežítie bolo 100 %. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrila elevácia lipázy (2 pacienti), kožné zmeny (5 pacientov) a trombocytopenia stupňa 3 (5 pacienti). V súbore sa nevyskytli žiadne trombotické príhody (42).

Odporúčaná iniciálna dávka ponatinibu je 45 mg 1x denne, avšak prebiehajú klinické štúdie (napr. OPTIC - Optimizing Ponatinib Treatment in ranging trial), ktoré majú za cieľ optimalizovať dávku za účelom zníženia rizika kardiovaskulárných príhod (randomizácia do 3 ramien v dávke ponatinibu 45 mg vs 30 mg vs 15 mg 1x denne s možnosťou redukcie dávky na 15 mg denne v prípade dosiahnutia BCR/ABL IS  $\leq$  1 % v 12. mesiaci u pacientov v ramenách 30 a 45 mg denne) (43). Pred zahájením liečby sa odporúča dôsledné prehodnotenie kardiovaskulárneho rizika a ovplyvnenie možných rizikových faktorov (vysoký tlak krvi, hladina lipidov a cholesterolu v krvi atď.) za účelom zníženia rizika

kardiovaskulárných trombotických príhod. Na zvázenie je preventívne podávanie antiagregačnej profylaxie kyselinou acetylsalicylovou.

## Toxicita pri dlhodobej liečbe TKI

Liečba TKI je u väčšiny pacientov s CML dlhodobá a kontinuálna. Nežiaduce účinky dlhodobo podávanej terapie môžu spôsobiť opakovane prerušovanie liečby, zhoršenie odpovede na TKI a nie zriedka pozorujeme aj závažnejšie komplikácie liečby TKI (tab. 3). Z dlhodobého hľadiska sa zdá byť najbezpečnejší imatinib, pri užívaní ktorého zatiaľ neboli pozorované vážnejšie prejavy toxicity.

Najčastejším následkom dlhodobej liečby imatinibom môže byť zvýšenie kreatinínu v sére pacienta a zníženie glomerulárnej filtrácie (44). Ani po vyše 20 rokoch podávania imatinibu neboli pozorované závažné ireverzibilné nežiaduce účinky na rozdiel od TKI 2. a 3. generácie (dasatinib, nilotinib a ponatinib).

Medzi najčastejšie hematologické nežiaduce účinky liečby dasatinibom patrí anémia a trombocytopenia, ktoré sa pomerne dobre korigujú redukciami dávky alebo dočasným prerušením užívania lieku. Terapia dasatinibom sa môže u niektorých pacientov spájať so zvýšeným rizikom slizničného krvácania. Jeho príčinou môže byť okrem trombocytopenie aj zníženie funkcie krvných doštičiek podobné efektu kyseliny acetylsalicylovej (45). Liečbu dasatinibom by sme teda mali dôkladne zvážiť u pacientov užívajúcich antikoagulačnú alebo antiagregačnú liečbu. Z nehematologických účinkov patrí medzi najobávanejšie nežiaduce účinky vznik pleurálnych výpotkov a veľmi zriedkavý výskyt pľúcnej artériovej hypertenzie. Vo fáze III klinickej štúdie porovnávajúcej dasatinib a imatinib u novodiagnostikovaných pacientov s CML sa udáva 10 % (26/259) výskyt pleurálneho výpotku stupňa 1–2 u pacientov užívajúcich dasatinib (7). V 5-ročnom sledovaní pacientov v rámci fázy III štúdie DASISION sa udáva až 28 % výskyt pleurálneho výpotku pri dávkovaní 100 mg denne, pričom u pacientov starších ako 65 rokov sa pozoroval vyšší výskyt (28). Najmä u starších pacientov môže byť riziko vzniku pleurálneho výpotku vyššie aj v bežnej klinickej praxi, u väčšiny pacientov však ustúpi po prerušení alebo redukcii dávky, ale u symptomatických pacientov je nevyhnutné krátkodobé podávanie diuretík a kortikosteroidov. V publikácii Iurla et al z talianskych centier pre liečbu CML sa udáva 23% incidencia vzniku pleurálnych výpotkov u 853 pacientov liečených dasatinibom v štandardnej úvodnej dávke 100 mg denne u väčšiny pacientov, s mediánom času vzniku výpotku 16,6 mesiacov. 29,1 % pacientov muselo liečbu dasati-

**Tab. 4.** Odporúčania pre zvázenie prerušenia liečby TKI (68)

Kritéria	Zelené	Žlté	Červené
Kritériá inštitúcie splnené	Áno	–	Nie
Sokolov index pri diagnóze	Nie vysoký	Vysoký	–
BCR-ABL1 transkript pri diagnóze	Typický – b2a2 alebo b3a2	Atypický, ale môže byť presne kvantifikovaný	Nie kvantifikovateľný
CML anamnéza	Chronická fáza	Rezistencia alebo mutácia v kinázovej doméne	Akcelerovaná fáza alebo blastová kríza
Odpoveď na 1. líniu TKI	Optimálna	„varovanie“	Zlyhanie
Trvanie liečby TKI	> 8 rokov	3–8 rokov	< 3 roky
Hĺbka molekulovej liečebnej odpovede	MR 4,5	MR 4,0	Nie v MR 4,0
Trvanie hlbkej molekulovej odpovede monitorovanej v štandardizovanom laboratóriu	> 2 roky	1–2 roky	< 1 rok