

Podobně jako TWS po vysazení TKI, ani zmíněné NÚ TKI vyšších generací nebyly zcela očekávané a na to konto ve studiích dostatečně ošetřené. Až delší sledování pacientů přineslo alarmující informace: pleurální výpotky se mohou objevit i po několika letech dosud bezproblémové a zpravidla velmi účinné terapie dasatinibem, incidence cévních NÚ během léčby nilotinibem narůstá v čase a analogické NÚ léčby ponatinibem byly tak časté a závažné, že dokonce dočasně vyřadily přípravek z amerického trhu, vedly k pozastavení studie fáze II a k úplnému ukončení studie fáze III v první linii léčby. Nové skutečnosti indukovaly řadu kroků směřujících ke zmírnění výskytu a závažnosti NÚ při zachované účinnosti. Důraz je kladen už na samotnou selekci pacientů, resp. volbu přípravku pro toho kterého pacienta s ohledem na individuální profil NÚ preparátu a již přítomné komorbidity a rizikové faktory na straně pacienta. Během rozhodovacího procesu, jaký zvolit lék, jsou mezi všemi hledisky, jak je popisují autoři v komentovaném článku, právě tyto zmíněné faktory těmi nejzásadnějšími. Hematolog tak nezbytně vystupuje za hranice svého oboru a minimálně se vrací ke svým interním základům, či mnohem lépe, navazuje mezioborovou spolupráci s dalšími specialisty nejen na poli interní medicíny, aby si pacienta s jejich pomocí před nasazením léčby řádně prověřil a na základě vyhodnocení všech rizik zvolil co nejvhodnější preparát. Osamocen by neměl zůstat ani v průběhu terapie, kdy kromě monitorování efektivity léčby nesmí opomenout pravidelně vyhodnocovat její toleranci a na případné negativní jevy včas a erudovaně reagovat. Pomůckou při sledování pacientů mohou být množící se publikace mezioborových doporučení pro sledování a zvládání již přítomných komplikací, a stejně tak pro účinnou prevenci jejich výskytu (12, 13).

Z výše uvedeného může vzniknout dojem, že léčba pacientů s CML osciluje mezi dvěma krajními póly – celoživotní léčbou,

zatíženou kromě rizika závažných NÚ také negativním dopadem na kvalitu života, ekonomickou náročností a psychologickou zátěží každodenní připomínky existence nádorového onemocnění, a úplným vysazením terapie, kterého dosáhne jen malý podíl pacientů a ze kterého dosud není snato riziko pozdních relapsů či syndromu z vysazení. Jedním z perspektivních kroků balancujících mezi účinností a tolerancí se jeví optimalizace dávek TKI, ať již ve smyslu jejich redukce či volby intermitentního dávkovacího schématu. Standardní doporučené dávky TKI zpravidla vzešly z farmakokinetických dat a výsledků malých studií fáze I, aby následně byly modifikovány na základě výsledků dalších studií či experimentálních průkazů, že pro účinnost TKI je zásadní jejich intracelulární retence, nikoliv dlouhodobá expozice vydatným plazmatickým hladinám léků (14). V současné době již máme důkazy o účinnosti i velmi nízkých či intermitentně podávaných dávek TKI s významným bonusem ve snížení výskytu NÚ (15–17). Výborné výsledky dosažené v britské studii DESTINY, ve které byla dávka TKI zredukována na polovinu po dobu jednoho roku před vlastním kompletním vysazením, naznačují jeden z dalších možných směrů optimalizace rovnováhy mezi účinností a bezpečností léčby včetně jejího vysazení (18). V současné době je v ČR v procesu schvalování akademická studie HALF, která si klade za cíl zhodnotit v unikátním celonárodním měřítku úspěšnost a bezpečnost vysazení TKI po předchozí postupné redukci dávky. Za realizační tým doufám, že ambiciózní projekt přispěje cennou informací do mozaiky vědění na poli léčby CML a zvýší naději na nalezení co nejoptimálnější strategie pro dlouhodobý management pacientů, které již dávno primárně neohrožuje jejich nádorové onemocnění, ale komplikace a rizika zpravidla dlouhodobě užívané terapie.

LITERATURA

1. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2851–2857.
2. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1029–1035.
3. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014; 32: 424–430.
4. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 747–757.
5. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENE-STfreedom study. *Leukemia* 2017; 31: 1525–1531.
6. Sekhri A, Liu D, Rasul M, et al. Very late relapse of chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Res* 2009; 33: 1291–1293.
7. Slezáková K, Mistrík M, Bátorová A. Súčasně možnosti liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovjej leukémie u dospelých pacientov. *Vnitř Lek* 2020; 66(4): 214–224.
8. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2333–2340.
9. 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: 393–404.
10. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30: 1044–1054.
11. Racil Z, Koritakova E, Sacha T, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. *Am J Hematol* 2018; 93: E342–E345.
12. Medeiros BC, Psock J, Fradley M. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev* 2018; 32: 289–299.
13. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30: 1648–1671.
14. Simara P, Stejskal S, Koutna I, et al. Apoptosis in chronic myeloid leukemia cells transiently treated with imatinib or dasatinib is caused by residual BCR-ABL kinase inhibition. *Am J Hematol* 2013; 88: 385–393.
15. Faber E, Divoká M, Skoumalová I, et al. A lower dosage of imatinib is sufficient to maintain undetectable disease in patients with chronic myeloid leukemia with long-term low-grade toxicity of the treatment. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 370–375.
16. La Rosée P, Martiat P, Leitner A, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol* 2013; 92: 1345–1350.
17. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2018; 124: 2740–2747.
18. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e310–e316.