

A krónikus myeloid leukaemia tirozin-kináz-gátló kezelésének mellékhatásai és azok gyakorlati ellátása

Mezei Gabriella dr. ■ Illés Árpád dr. ■ Batár Péter dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

A krónikus myeloid leukaemia ritka, klonális összejt eredetű betegség. A myeloid sejtsor kóros működését a 9-es és 22-es kromoszómák reciprok transzlokációja következtében kialakuló fúziós gén (BCR/ABL1) által kódolt patológias (fokozott) aktivitású tirozin-kináz jelátviteli fehérje okozza. A tartós, gyakran élethosszig tartó BCR/ABL1 specifikus tirozin-kináz-gátló (TKI-) kezelés a betegek jelentős hányadában az egészséges populáció túlélését elérő teljes gyógyulást biztosít, melyhez folyamatos, a mindenkori szakmai ajánlásoknak megfelelő onkohematológiai ellenőrzés szükséges. Az igen hatékony TKI-kezelés mellett azonban nemkívánatos mellékhatások jelentkezhetnek, melyek – számos szervrendszert érintve – a krónikus myeloid leukaemiás beteg kezelését multidiszciplináris együttműködéssel szélesítik ki. Jelenleg Magyarországon ötféle TKI érhető el, melyek mellékhatásprofilja igen eltérő. A kezelés elindításakor, illetve terápiamódosítás esetén beteg- és kórképspecifikus szempontokat mérlegelve kell kiválasztani az adott TKI-kezelést. Tekintettel a tartós kezelés mellett elérhető kiváló túlélési eredményekre, egyre gyakoribb azoknak a krónikus myeloid leukaemiás betegeknek a száma, akiknél változó súlyosságú nemkívánatos mellékhatások jelentkeznek, melyek miatt a betegek sokszor nem a hematológus szakorvosnál jelentkeznek. A leggyakrabban észlelt szövődmények ismertetését saját beteganyagunk részletes elemzése kapcsán a mindennapi klinikai gyakorlatban is bemutatjuk. Igen fontos, hogy a társszakmák (háziorvos, belgyógyász, kardiológus, angiológus, diabetológus, tüdőgyógyász, gasztroenterológus stb.) gyakorlóit is tisztában legyenek az adott TKI-kezelés lehetséges mellékhatásaival, azok megelőzésével, időben történő felismerésével és hatékony kezelésével. Szakmai közreműködésük révén így segíthetik a klinikai hematológust a megfelelő terápia megtervezésében, valamint a betegek folyamatos kezelése kapcsán gyakran szükségessé váló szakmaspecifikus gondozásában is. Orv Hetil. 2021; 162(30): 1198–1207.

Kulcsszavak: krónikus myeloid leukaemia, tirozin-kináz-gátló kezelés, mellékhatás

Practical management of side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia is a rare clonal stem cell disorder. The pathological overproduction of the myeloid cell line is caused by abnormal function of a tyrosine kinase encoded by a fusion gene (BCR/ABL1) which is formed upon a reciprocal translocation of chromosomes 9 and 22. Long-term, often lifelong treatment with BCR/ABL1-specific tyrosine kinase inhibitors provides excellent disease control and overall survival rates close to the general survival of a healthy population in a significant proportion of patients. These patients require continuous oncohematological monitoring in accordance with the current diagnostic and treatment guidelines. However, undesirable side effects may occur that extend the treatment of the patients to a multidisciplinary approach involving a number of nonhematological specialities. Currently, five types of tyrosine kinase inhibitors are available in Hungary, with very different side effect profiles. At the start of treatment or in the event of a change in therapy, patient- and leukemia-specific assessments should be taken to select the most proper tyrosine kinase inhibitors treatment. Given the excellent survival outcomes achieved with long-term tyrosine kinase inhibitor treatment, there is an increasing number of patients who might experience adverse events of different kind or severity, which often results in patients ending up in different, nonhematological medical situations. The description of the most frequently observed complications in connection with a detailed cross-sectional analysis of our own patient cohort is also presented here resembling everyday clinical practice. It is very important that practitioners of other medical professions (general practitioner, internist, cardiologist, angiologist, diabetologist, pulmonologist, gastroenterologist, etc.) should be aware of the possible side effects of specific tyrosine kinase inhibitor therapies. They can help to assist the clinical hematologist in planning the appropriate tyrosine kinase inhibitor therapy as well as in professional caretaking of these patients.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor treatment, side effects

Mezei G, Illés Á, Batár P. [Practical management of side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia]. *Orv Hetil.* 2021; 162(30): 1198–1207.

(Beérkezett: 2021. január 14.; elfogadva: 2021. február 18.)

Rövidítések

ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; BCR/ABL1 = (breakpoint cluster region/Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) töréspontklaszter-régió/Abelson egér leukaemia virális onkogén homolog-1; CML = (chronic myeloid leukemia) krónikus myeloid leukaemia; COPD = (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; DMR = (deep molecular response) mély molekuláris válasz; ELTS = (EUTOS [European Treatment and Outcome Study] long-term survival) EUTOS (Európai Kezelési és Kimeneteli Tanulmány) szerinti hosszú távú túlélési pontszám; EPHB = epoxid-hidroláz-B; IFN α = interferon-alfa; IS = (international scale) nemzetközi skála; MMR = (major molecular response) major molekuláris válasz; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; PDGFR = (platelet-derived growth factor receptor) a vérlemezkéből származó növekedési faktor receptora; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; RT-qPCR = (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction) reverztranszkriptáz kvantitatív polimeráz-láncreakció; SRC = (v-src avian sarcoma [Schmidt-Ruppin A2] viral oncogene homolog) v-src madár (Schmidt-Ruppin A2) virális onkogén homolog; TKI = (tyrosine kinase inhibitor) tirozin-kináz-gátló

Míg a malignus hematológiai kórképek többsége és a szolid tumorok genetikai háttere rendkívül összetett, addig a krónikus myeloid leukaemia (CML) etiopatogenezise egyetlen, pontosan körülírt genetikai hibára vezethető vissza [1]. A 9-es és 22-es kromoszómák hosszú karjai között létrejött reciprok transzlokáció (Philadelphia-kromoszóma) fúziós gén kialakulásához vezet (BCR/ABL1), amely egy szabályozatlan tirozin-kináz-aktivitással bíró fehérjét kódol. A kórosan fokozott tirozin-kináz-aktivitás következtében a sejtsztódás, az adhézió, illetve a programozott sejthalál jelátviteli útvonalainak szigorúan szabályozott egyensúlya felbomlik, ami a BCR/ABL1-pozitív sejtek malignus transzformációjához vezet, és a betegségre jellemző klinikai képet alakítja ki.

A malignus genetikai transzformáció molekuláris szintű megismerése segített a célzott daganatellenes terápia kidolgozásában, amelyhez a BCR/ABL1 fehérje kóros tirozin-kináz-aktivitásának gátlása kiváló célpontot jelent. *Druker és mtsai* az 1990-es évek végén fejlesztették ki az imatinib néven törzskönyvezett molekulát, amely a BCR/ABL1 fehérjekináz „zsebében” elfoglalja az ATP helyét, így akadályozva meg a szubsztát kötődését és annak foszforilációját [2].

Jelenleg a tirozin-kináz-gátló (TKI-) kezelés folyamatos, a legtöbb esetben életfogytig tartó terápiát jelent a betegek számára. A diagnóziskor rögzített betegségspecifikus jellemzők (életkor, a lép mérete, vérlemezkesszám, a periférián észlelt blastok, az eosinophilia és a basophilia mértéke) alapján a kórlefolyás megíjósolható [3]. A TKI-kezelés során a European LeukemiaNet legújabb ajánlásai alapján megadott időpontokban ellenőrizni kell a molekuláris választ (a BCR/ABL1 allél mennyiségi meghatározása), majd ennek alapján kell dönteni a további teendők felől (a kezelés folytatása, terápiamódosítás, allogén őssejt transzplantációja stb.) [4]. A BCR/ABL1 allél mennyiségi meghatározása (reverztranszkriptáz kvantitatív PCR-módszer, RT-qPCR) a TKI-kezelés követésének sarokköve [4]. A módszer érzékenységének növelésével a mély molekuláris válasz (deep molecular response, DMR: MR4,5 vagy MR5) meghatározása is lehetővé vált, megteremtve a feltételt az esetleges későbbi terápiamentes időszak pontos és érzékeny monitorozására is.

Az első vonalban alkalmazott imatinibkezeléssel szemben 30–40%-ban intolerancia (TKI-mellékhatás) vagy rezisztencia (elégtelen terápiás hatás) alakul ki [5]. Ezekben az esetekben második generációs TKI-kezelésre való váltás javasolt. A második generációs TKI-k *in vitro* jóval hatékonyabb (nilotinib 25 \times , daszatinib 325 \times , boszutinib: 200 \times) és szélesebb spektrumú tirozin-kináz-gátlással (nilotinib: c-kit, PDGFR, daszatinib és boszutinib: SRC) rendelkeznek, mint az imatinib, valamint a BCR/ABL1 fúziós génszakasznak az imatinibbel szemben rezisztenciát okozó mutációi esetén is hatékonyak. Második generációs TKI-t az első vonalban alkalmazva a kezelés megkezdését követően több beteg érheti el gyorsabban a mélyebb molekuláris választ, ami a progressziómentes túlélésben (PFS) előnyt jelent az imatinibterápiával szemben [6–8]. A második generációs TKI-k ezen előnyös hatását azonban korlátozza az imatinibkezelésnél jóval gyakoribb, gyakran súlyosabb és szélesebb körű mellékhatásprofil, így jelenleg a teljes túlélésben nem jelentenek előnyt az imatinibbel szemben. Bár a mindennapi gyakorlatban a megfelelő TKI kiválasztásában pénzügyi tényezők nem játszanak elsődleges szerepet, arról sem szabad megfeledkeznünk, hogy a generikus imatinibkészítményekkel összehasonlítva a második generációs TKI-k alkalmazása financiálisan nagyobb terhet ró az egészségügyi szolgáltatóra.

Mivel a CML-es betegek az esetek jelentős részében továbbra is tartósan, sok esetben életfogytig tartó TKI-

kezelésben részesülnek, a hosszú távú terápia során jelentkező, nem hematológiai jellegű, de TKI-specifikus mellékhatások időben történő felismerése és megfelelő módon való értékelése gyakran nem kizárólag a hematológusra hárul. A betegek a tünetek szerteágazó jellege miatt a társszakmák szakorvosainál jelentkezhetnek, akiknek a betegség, valamint a kezelés ritka és specifikus jellege miatt sokszor nem egyértelmű a terápia és az adott tünet közötti esetleges ok-okozati összefüggés értelmezése. A TKI-kezelés mellett jelentkező, az életminőséget negatívan befolyásoló nemkívánatos mellékhatások időben történő felismerése és megfelelő módon való megoldása legalább annyira fontos, mint magának a betegségnek a kezelése, mivel ezek egyértelműen negatívan befolyásolják mind a progressziómentes, mind pedig a teljes túlélést. A CML kezelése ma már nemcsak az alapbetegség gyógyításáról, hanem a terápia kapcsán jelentkező, a körlefolyást kedvezőtlenül befolyásoló mellékhatások multidiszciplináris együttműködést igénylő elhárításáról is szól, amelyben fontos szerep hárul az adott társszakmák megfelelő tájékozottságára is. Az ellenőrző vizsgálatok javasolt menetrendje és a gyógyszerrendelés jelenlegi szabályozása miatt a leggyakoribb orvos-beteg találkozásra a hematológus rendelőjében kerül sor. Így itt történhet a társszakmák bevonását igénylő mellékhatás felismerése is.

Saját tapasztalatok

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikájának Hematológiai Tanszékén 2010. január 1. és 2020. május 31. között krónikus fázisú CML miatt TKI-kezelésben részesülő 120 beteg adatait értékeltük, különös tekintettel a diagnóziskor már fennálló társbetegségekre, a cardiovascularis rizikóra és az egyes TKI-kezelések kapcsán tapasztalt szövődményekre. Az átlagéletkor a diagnóziskor 49 év (15–82 év), az átlagos követési idő 110 hónap (3–353 hónap) volt. A betegek demográfiai jellemzőit, rizikóbesorolását ($n = 73$) és az első vonalban választott TKI-kezelést az 1. táblázatban ismertetjük. A TKI-kezelés összesített ideje 14 303 hónap volt. A betegek jelentős része (78,3%) az első vonalban imatinibkezelésben részesült. Az első vonalban alkalmazott imatinibkezelés mellett 34,2%-ban alakult ki intolerancia vagy rezisztencia. Az első, illetve többedik vonalban alkalmazott, második és harmadik generációs TKI-kezelés típusait a 2. táblázat ismerteti. Akcelerált, illetve blastos fázis 3 alkalommal fordult elő. Mindhárom esetben T315I-mutáció, valamint már ponatinibkezelés mellett alakult ki, és halálos kimenetelű volt. Allogén őssejt transzplantációjára 2 beteg esetén az időskor, 1 beteg esetén pedig megfelelő donor hiánya miatt nem kerülhetett sor. A vizsgált időszakban a CML-hez köthető mortalitás 1% volt. A PFS 81%, a teljes túlélés 87% volt. Az első vonalban alkalmazott imatinibkezelésről második generációs TKI-ra váltás oka 68%-ban intolerancia, 32%-ban rezisztencia (primer rezisztencia 5%) volt. Cardiometabolikus szűrővizsgálá-

1. táblázat | A vizsgált betegek nemek szerinti megoszlása, ELTS alapján megállapított rizikóbesorolása és az első vonalban alkalmazott TKI-kezelés típusai

Összes beteg	120
Férfi	68
Nő	52
ELTS szerinti rizikóbesorolás ($n = 57$)	
Kis	19
Közepes	31
Nagy	23
Az első vonalban adott TKI	
Imatinib	88
IFN α + imatinib	6
Daszatinib	6
Nilotinib	17
Boszutinib (klinikai tanulmány)	3

ELTS = EUTOS (Európai Kezelési és Kimeneteli Tanulmány) szerinti hosszú távú túlélési pontszám; IFN α = interferon-alfa; TKI = tirozin-kináz-gátló

2. táblázat | Többedik vonalban alkalmazott TKI-kezelés típusai

A második vonalban adott TKI	Betegszám (n)
Nilotinib	17
Daszatinib	40
Boszutinib	4
Ponatinib (T315I-mutáció)	3
A harmadik vonalban adott TKI	
Nilotinib	17
Daszatinib	5
A negyedik vonalban adott TKI	
Boszutinib	5
Ponatinib	6

TKI = tirozin-kináz-gátló

tot 2015 óta minden újonnan diagnosztizált betegnél végeztünk ($n = 37$; 3. táblázat). A CML diagnózisakor 30 beteg volt 60 év feletti, akik közül 25 nagy cardiovascularis kockázatú csoportba volt sorolható (hypertonia: 19, stroke: 5, perifériás artériás elzáródásos betegség: 8, szívelégtelenség: 8, illetve több mint 1 társbetegség: 7).

Hematológiai toxicitás

A TKI-kezelés leggyakoribb korai szövődménye a cytopenia, de ez a kezelés során később is jelentkezhet. Ha eltérő gyakorisággal és súlyossággal is, de valamennyi TKI-kezelés kapcsán kialakulhat [7–11]. A közelmúltban megjelent kiváló magyar közlemény részletesen ismerteti az egyes TKI-kezelések kapcsán jelentkező hematológiai toxicitás jellemzőit és a javasolt klinikai teendőket [12].

Cardiovascularis események

A CML felismerésekor a betegek több mint fele 65 évnél idősebb, s ennek megfelelően a cardiovascularis megbetegedések előfordulása is gyakoribb. Tartós (akár évtize-

des) kezelés mellett az egyes TKI-k okozta cardiovascularis rizikó (artériás és vénás thromboembolia, acut coronaria syndroma, stroke, perifériás érbetegség, hypertonia) igen eltérő gyakoriságú és súlyosságú lehet. A cardiovascularis kockázat különösen jelentős azoknál a 65 évesnél idősebb betegeknél, akik második vagy harmadik generációs TKI-kezelésben részesülnek [13, 14]. A kezelés megkezdése előtt ezért részletes cardiometabolicus szűrővizsgálatok elvégzése javasolt (3. táblázat), melyeket a folyamatos TKI-terápia mellett adott időpontokban rendszeresen ellenőrizni kell [13]. A szűrővizsgálatok elvégzése nagyban segítheti az ischaemiás szívbetegséghez, az ischaemiás cerebrovascularis eseményekhez vagy a perifériás artériás elzáródásos betegséghez vezető vascularis eseményeknek, valamint a magasvérnyomás-betegségnek az idő előtti felismerését és megelőzését. A legtöbb klinikai tanulmány nilotinibbel és ponatinibbel kezelt betegek esetében számolt be fokozott cardiovascularis kockázatról [15–17]. A cardiovascularis szűrés ezekben az esetekben kiemelt jelentőséggel bír.

3. táblázat | Az egyes TKI-kezelések kapcsán végzett cardiometabolicus szűrővizsgálatok

	Imatinib	Daszatinib	Nilotinib	Boszutinib	Ponatinib
<i>A kezelés megkezdése előtt</i>					
Vérnyomás	✓	✓	✓	✓	✓
Boka-kar index	–	–	✓	–	✓
Metabolicus paraméterek	✓	✓	✓	✓	✓
Lipidszintek	✓	✓	✓	✓	✓
Vércukor/HgbA1c	✓	✓	✓	✓	✓
EKG	✓	✓	✓	✓	✓
Echo	–	✓	–	–	✓
<i>1 hónap TKI-kezelést követően</i>					
Vérnyomás	✓	✓	✓	✓	✓
EKG (QT-idő!)	–	✓	✓	✓	✓
Vércukor	–	–	✓	–	✓
<i>3 és 6 hónap TKI-kezelést követően</i>					
Vérnyomás	✓	✓	✓	✓	✓
Boka-kar index	–	–	✓	–	✓
Lipidszintek	–	–	✓	–	✓
Vércukor/HgbA1c	–	–	✓	–	✓
EKG	–	✓	✓	–	✓
Echo	–	–	–	–	–

EKG = elektrokardiográfia; HgbA1c = hemoglobín-A-1c; TKI = tirozin-kináz-gátló

Az egyes TKI-kezelések okozta, nemkívánatos érrendszeri vagy cardialis mellékhatások relatív gyakoriságát az irodalmi adatok alapján nehéz megbecsülni vagy összehasonlítani. A klinikai vizsgálatokból egyrészt kizárták a jelentősebb cardiovascularis kockázattal rendelkező betegeket, másrészt a tanulmányok vizsgálati végpontjait nem a cardiovascularis események megjelenésének szempontjából tervezték meg, illetve az adott „atherothromboticus” vagy „cardiovascularis” esemény bekövetkeztének definiálása is lényegesen eltérő volt az egyes klinikai vizsgálatokban. Mindezek alapján a különböző TKI-kezelések okozta relatív cardiovascularis kockázat meghatározása és az egyes klinikai vizsgálatok során észlelt nemkívánatos mellékhatások objektív meghatározása nem egyszerű feladat, és a terápiás cél kiválasztása során a betegség-specifikus tényezők (például T315I-mutáció jelenléte, akcelerált vagy blastos fázis) gyakran felülírják azt. Még a terápia szempontjából potenciálisan nagyobb kockázattal járó társbetegségeket figyelembe véve sem lehet egy adott TKI-kezelést abszolút kontraindikálnak tartani. Nagy rizikójú, előrehaladott betegség esetén a hatékonyság és a toxicitás arányai megváltoznak, és ez módosíthatja az adott TKI kiválasztását. Minél előrehaladottabb a betegség, annál jelentősebb az adott TKI betegség-specifikus hatékonysága, amely a megfelelő terápiás válasz elérését szolgálja. A krónikus fázisú CML első vonalbeli kezelésében azoknál a betegeknél, akiknél a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázata nagyon nagy, az imatinib, a daszatinib vagy a boszutinib az előnyös választás. Ilyen betegeknél a nilotinibkezelés nem javasolt, és csak a kockázati tényezők, a betegség rizikója, valamint a kezelés várható előnyeinek alapos mérlegelése után dönthetünk az alkalmazás felől. Kis vagy közepes cardiovascularis kockázatú betegeknél bármelyik TKI választható. T315I-mutáció esetén ponatinibkezelés és lehetőség szerint allogén őssejt transzplantációja javasolt [4].

Vascularis obstruktív szövődmények

Nilotinib- és ponatinibkezelés során fordulnak elő a leggyakrabban [15–17]. Ponatinibbel kezelt CML-es betegeknél napi 1×45 mg dózis mellett 31%-ban alakult ki valamilyen cardiovascularis vagy vénás thromboemboliás szövődmény (ischaemiás szívbetegség: 16%, ischaemiás cardiovascularis esemény: 13%, perifériás artériás elzáródásos betegség: 14%, vénás thrombosis: 6%), melyek 26%-a volt súlyos (grade 3. vagy 4.). Egyes betegek esetében egyszerre többféle cardiovascularis szövődmény kialakulását is észlelték. A mellékhatások gyakorisága ugyanakkor dóziszfüggőnek bizonyult. A ponatinib átlagos napi dózisének 15 mg-mal való csökkentése – a megfelelő klinikai válasz elérése és fenntartása mellett – a cardiovascularis kockázat 33%-os csökkenésével jár [11]. A cardiovascularis mellékhatások előfordulásának gyakorisága nilotinibbel kezelt CML-es betegeknél a terápia időtartamával és az életkorral egyértelműen növekedik.

Hypertonia

A ponatinib regisztrációját megelőző multicentrikus klinikai vizsgálatban korábban daszatinib- vagy nilotinibkezelésben részesült 270, krónikus fázisú CML-es betegnél öt éves, napi 1×45 mg ponatinibterápia mellett 37%-ban jelentkezett hypertonia, melynek 14%-a súlyos (grade 3. vagy 4.) volt. Fontos kiemelni azonban, hogy a ponatinibkezelés elindításakor a betegek 84%-ának már eleve magasabb vérnyomása volt ($47\% \geq 140/90$ Hgmm). A kezelés megkezdésekor mért vérnyomásérték a ponatinibterápia során az esetek 69%-ában emelkedett meg [11]. Az első vonalban alkalmazott, napi 2×400 mg nilotinib mellett hypertonia 6–8%-ban alakult ki, melynek 1%-a volt súlyos [7]. Imatinib-, daszatinib- és boszutinibkezelés mellett nem észlelték szignifikánsan gyakrabban magasvérnyomás-betegség kialakulását.

Perifériás artériás elzáródásos betegség

Ponatinibbel kezelt betegeknél napi 1×45 mg dózis mellett öt éves medián kezelési idő alatt 14%-ban jelentkezett perifériás artériás elzáródásos betegség, melynek 11%-a volt súlyos [11]. A vascularis szövődmények gyakorisága a ponatinib dózisának csökkentésével egyenes arányban mérséklődött. Napi 2×400 mg nilotinibkezelésben részesülő betegek között 5 év medián követési idő alatt 1,9–2,5%-ban alakult ki perifériás artériás elzáródásos betegség, melyből 1% volt súlyos [7]. A TKI-kezelés elindítását megelőzően fennálló perifériás artériás obliteratív érbetegségben szenvedő betegek vascularis rizikójának becslésére a Rutherford-féle osztályozás széles körben alkalmazott rendszer [18]. Ez objektíven meghatározza a perifériás artériás elzáródásos betegség enyhe, közepes és súlyos formáit. A ponatinibkezelés kontraindikált bármely Rutherford-stádium esetén. Enyhe vagy közepesen súlyos esetekben, amennyiben a nilotinib az egyetlen választható TKI, a kezelés megfelelő körültekintéssel és szoros követés mellett (boka-kar index, perifériás artériás Doppler-ultrahang, vérnyomás-ellenőrzés stb.) alkalmazható. Minden esetben javasolt az összes cardiovascularis kockázati tényező korrigálása, jóllehet nincs egyértelmű klinikai evidencia arra, hogy ez csökkenti-e a ponatinib vagy a nilotinib okozta fokozott érrendszeri kockázatot [13].

QT-idő-megnyúlás

Bár az összes TKI-kezelés kapcsán tapasztaltak QT-szarkasz-megnyúlást, klinikai tüneteket okozó, malignus kamrai ritmuszavarhoz vezető szignifikáns QTc-intervallum-megnyúlás nem fordult elő. Az imatinib kivételével mindegyik TKI alkalmazási előiratában szerepel figyelmeztetés a QT-idő megnyúlására. A QT-távolság megnyúlása gyakrabban következhet be, ha a TKI-kezelést CYP3A4-inhibitorokkal, gyógyszerekkel és/vagy ételekkel kombinálják, amelyek közismerten megnyújtják a QT-távolságot. Hypokalaemia és hypomagnesaemia

jelenléte tovább fokozhatja ezt a hatást. A domperidon QTc-intervallumot megnyújtó és *torsade de pointes* arrhythmiát kiváltó potenciállal rendelkezik, ezért a boszutinibkezelés gyakori mellékhatásaként jelentkező hasmenés esetén a domperidon egyidejű alkalmazását mindenképpen kerülni kell! Minden TKI-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően a terápia első 3–6 hónapjában a QT-intervallumot rendszeresen ellenőrizni kell (3. táblázat).

Saját tapasztalatok

Az Európai Kardiológus Társaság által meghatározott rizikóbesorolás alapján [19] a nagy és közepes cardiovascularis kockázatú betegeknél minden esetben imatinibkezelést kezdünk. Betegeinknél az első vonalban adott imatinibkezelés mellett ($n = 24$) nem alakult ki cardiovascularis szövődmény. Kis cardiovascularis rizikó, fiatalok (≤ 60 év) és nagy ELTS-pontszám [3] esetén – egyéb társbetegségek (diabetes mellitus, COPD, hypertonia, perifériás artériás elzáródásos betegség stb.) figyelembevételével – második generációs TKI- (daszatinib- vagy nilotinib-) terápiát kezdünk. Daszatinibkezelés ($n = 6$) mellett nem tapasztaltunk cardiovascularis szövődményt. Nilotinibterápia ($n = 17$) esetén 2 betegnél stroke, 3 betegnél perifériás artériás elzáródásos betegség, 5 betegnél hypertonia jelentkezett. A stroke és az érszűkület eseteiben a kezelést imatinib adásával folytattuk ($n = 3$), vagy az elért DMR miatt a TKI-kezelést sikeresen végleg elhagytuk ($n = 2$). A hypertóniás betegek terápiáját boszutinibre ($n = 3$) vagy daszatinibre ($n = 2$) váltottuk. QTc-idő-megnyúlást vagy szívelégtelenségre utaló szív-ultrahangvizsgálati eltérést egyetlen betegnél sem észleltünk. Többedik terápiás vonalban, T315I-mutáció esetén alkalmazott, napi 1×45 mg ponatinibkezelés mellett ($n = 8$) 2 esetben alakult ki vascularis szövődmény (1 stroke, 1 mélyvénás thrombosis). Mindkét beteg megelőzően nilotinibkezelésben is részesült. Nem tapasztaltunk cardiovascularis komplikációt második vagy harmadik vonalban alkalmazott boszutinibterápia során.

Pulmonalis események a TKI-kezelés kapcsán

A leggyakrabban mellkasi folyadékgyülem, ritkább esetben pulmonalis artériás hypertonia vagy interstitialis pneumonitis formájában jelentkezik. Daszatinibkezelés mellett észlelték a legtöbb tüdőgyógyászati szövődményt, de emelt (napi 600 mg vagy 800 mg) dózissal imatinibterápia kapcsán is kialakulhat.

Mellkasi folyadékgyülem

A leggyakrabban daszatinibkezelés mellett alakul ki, és mind a kezelés megkezdését követően, mind pedig később, akár több évvel a daszatinibkezelés elindítása után

is jelentkezhet [20–22]. A hydrothorax kialakulásának esélye nagyobb volt a CML előrehaladott stádiumában, és összefüggést mutatott a daszatinib dózisával is [23].

Pulmonalis artériás hypertonia

Daszatinibterápia mellett jelentkező igen ritka, de súlyos mellékhatás. Az esetek 0,45%-ában észlelték, és a kezelés elindítását követően medián 34 hónappal (8–48 hónap) jelentkezett [24]. Kialakulásában a daszatinibnak az src-tirozin-kináz-családot érintő, nem specifikus gátló hatása játszik központi szerepet. Daszatinibkezelés mellett észlelt jelentős fulladás és eszméletvesztés esetén, amikor mellkasi folyadékgyülem vagy egyéb pulmonalis ok nem igazolható, minden esetben gondolni kell a pulmonalis artériás hypertonia lehetőségére. A daszatinibkezelést fel kell függeszteni, és a beteget azonnal kardiológiai gondozásba kell venni. A daszatinib dózisának csökkentése nem javasolt, a gyógyszer szedését azonnal fel kell függeszteni, mert a pulmonalis artériás hypertonia tünetei a teljes daszatinibkezelést elhagyva továbbra is jelentkezhetnek, valamint a specifikus pulmonalis vazodilatátorkezelés hatékonyságát csökkenti.

Interstitialis pneumonitis

A TKI-kezelés nagyon ritka szövődménye; a leginkább imatinibkezelés mellett alakul ki, és az ázsiai országokban gyakoribb. Kialakulhat egyéb pulmonológiai szövődmények kapcsán daszatinibterápia mellett is [25]. Eosinophiliával társult és hiperszenzitív formáját is leírták. A kezelést követően akár hónapokkal is jelentkező ismeretlen eredetű láz, köhögés, fulladás és mellkasi fájdalom esetén képalkotó vizsgálatok (mellkasröntgen, nagy felbontású mellkas-CT) és egyéb tüdőgyógyászati, infektológiai ok (tuberculosis, cytomegalovírus, Epstein–Barr-vírus, herpes simplex vírus, *Mycoplasma pneumoniae*, toxoplasmosis) kizárása szükséges.

Saját tapasztalatok

Emelt dóziszú (napi 1×600 mg) imatinibkezelés ($n = 3$) mellett 1 esetben alakult ki nem súlyos (grade 2.) mellkasi folyadékgyülem, amely az imatinib átmeneti elhagyását és vízajtó adását követően napi 1×400 mg dózisban ismét visszaadhatóvá vált. Az első vonalban alkalmazott, napi 1×100 mg daszatinibkezelés ($n = 6$) mellett 1 esetben észleltünk nem súlyos (grade 2.) mellkasi folyadékgyülemet. A daszatinib átmeneti elhagyását és vízajtó adását követően a daszatinib előbb csökkentett (napi 1×70 mg), később teljes dózisban biztonságosan visszaadható volt. A második vonalban adott daszatinibterápia ($n = 17$) során 4 esetben jelentkezett enyhe (grade 1. vagy 2.) és 2 esetben súlyos (grade 3.) mellkasi folyadékgyülem. A súlyos formában jelentkező hydrothorax miatt terápiaváltásra (boszutinib) volt szükség.

Az enyhe esetekben a daszatinib átmeneti elhagyását és vízajtó adását követően a daszatinibkezelés biztonságosan visszaadható volt. Boszutinib- és nilotinibterápia mellett mellkasi folyadékgyülem nem jelentkezett. Betegeinknél pulmonalis artériás hypertonia és pneumonitis nem fordult elő.

Metabolicus eltérések a TKI-kezelés kapcsán

A TKI-kezelés kiemelt szövődménye a cukorháztartás és a zsíryanycsere gyakran észlelt zavara. Az egyes TKI-k eltérő, BCR/ABL1 gátlásán túli, nem specifikus hatásai (c-kit, PDGFR, SRC, EPHB4) különböző pontokon befolyásolják az anyagcsere-folyamatok szabályozásának molekuláris útvonalait [26]. Imatinib és daszatinib esetében a vércukor- és a lipidprofil javulása, nilotinib esetén csökkent glükóztolerancia, diabetes mellitus és a zsíryanycsere paramétereinek romlása figyelhető meg. A TKI-kezelés elindítása előtt, majd a kezelés során a betegek folyamatos cardiometabolicus szűrővizsgálata és követése elengedhetetlen (3. táblázat), mivel az esetleges anyagcsere-kisiklás időben történő felismerése és kezelése megelőzheti a terápia kapcsán egyébként is fokozott cardiovascularis mellékhatások kialakulását vagy súlyosabbá válását. Ebben kifejezett segítő szerep hárulhat a beteg háziorvosi, belgyógyászati és kardiológiai gondozását végző szakorvos kollégákra is.

Hyperglykaemia és cukorháztartás

A leggyakrabban nilotinibkezelés mellett észleltek eltérést. Az első vonalban alkalmazott nilotinibkezelés esetén 6%-ban, a második vonalban 12%-ban alakult ki súlyos (grade 3. vagy 4.) hyperglykaemia [7, 27]. Daszatinibkezelés esetén az éhgyomri vércukorértékek csökkenését tapasztalták [28]. Ismert cukorbetegség mellett elkezdett TKI-kezelést követően a vércukorháztartás szigorúbb ellenőrzése, szükség esetén az antidiabetikus terápia módosítása javasolt. Ilyen esetekben a nilotinibkezelés helyett másik TKI választása ajánlott, de megfelelően kezelt 2-es típusú diabetes mellitus önmagában nem jelent abszolút kontraindikációt a nilotinibkezelés szempontjából.

Lipidháztartás

Imatinibkezelés mellett a koleszterin- és a trigliceridszint csökkenését figyelték meg [29]. Nilotinibbel kezelt betegek 22%-ában észleltek enyhe (grade 1. vagy 2.) koleszterinszint-emelkedést [7]. Ponatinibterápiában részesülő betegek esetén 12%-ban jelentkezett enyhe (grade 1. vagy 2.) hypertriglyceridaemia [11]. Boszutinib- és daszatinibkezelés esetén nem észleltek eltérést a lipidháztartásban. A nilotinibkezelés kapcsán rövid idő alatt (3 hónap) kialakuló hypercholesterinaemia összefüggést

mutat a perifériás artériás elzáródásos betegség kialakulásával és súlyosságával [30], ezért a lipidszintek ellenőrzése javasolt a terápia megkezdése előtt, illetve a kezelés során (3. táblázat). A nilotinibterápia mellett perzisztáló hypercholesterinaemia ($>6,2$ mmol/l) esetén a beteg a perifériás artériás elzáródásos betegség szempontjából nagy rizikójúnak tekintendő, és a megfelelő sztatinkezelés mielőbbi beépítése szükséges.

Saját tapasztalatok

Betegeinknél ($n = 120$) a diagnóziskor 17 esetben volt ismert 2-es típusú cukorbetegség. Ezen betegek jelentős része ($n = 15$) imatinibkezelésben részesült, és a vércukorháztartás az imatinibkezelés mellett egyensúlyban maradt. 2 esetben napi 2×300 mg nilotinibterápia indult, a vércukorháztartás nem változott, az orális antidiabetikus kezelésen nem kellett módosítani, de mindkét esetben emelkedett lipidértékeket tapasztaltunk, és sztatinterápia vált szükségessé. Az első vonalban alkalmazott, napi 2×300 mg nilotinibterápia ($n = 17$) esetén csökkent glükóztolerancia 3 alkalommal volt észlelhető, cukorbetegség nem alakult ki. 2 esetben daszatinibre váltottunk, 1 esetben diétával és életmód-változtatással a nilotinibkezelés tartósan folytatható volt, a beteg DMR-t ért el, és a nilotinib végleg elhagyhatóvá vált. A második vonalban napi 2×400 mg nilotinibterápia mellett ($n = 24$) 2 alkalommal észleltünk diétát és metforminkezelést igénylő cukorbetegséget. A nilotinib elhagyását követően, daszatinibkezelés mellett, a metformin elhagyható volt.

Gastroenterológiai szövődmények

A TKI-kezelés során gyakran jelentkezik a gastrointestinalis traktust érintő mellékhatás. Az összes TKI-terápia mellett kialakulhat, de az esetek jelentős részében csupán enyhe (grade 1. vagy 2.) fokú. A leginkább hányinger, hányás, hasmenés, emelkedett májfunkciós, valamint amiláz- és lipázértékek, ritkábban hasi fájdalom, gastrointestinalis vérzés, pancreatitis vagy hepatitis B-vírus-reaktiváció formájában jelentkezik.

Hasmenés

Boszutinibkezelés mellett jelentkezik a leggyakrabban hasmenés, de imatinib- és nilotinibterápia mellett is gyakori [8, 31]. Általában enyhe tünetekkel (grade 1. vagy 2.) jár, és a TKI dózisának csökkentésével vagy átmeneti felfüggesztésével megszűnik. Boszutinib esetében 8–11%-ban észleltek jelentős (grade 3. vagy 4.), a kezelés első hónapjában jelentkező makacs és visszatérő jellegű hasmenést. Klinikai vizsgálatok kapcsán azonban csak igen ritkán volt szükség hasmenés miatt TKI-váltásra [31]. A tünetek súlyossága összefüggést mutat a boszutinib dózisával, így a kezelés elindításakor javasolt a terápiás céldózis fokozatos felépítése, ami jelentősen csök-

kenti a gastrointestinalis tünetek kialakulásának gyakoriságát és mértékét is. A loperamid kiválóan alkalmas a hasmenés tüneteinek enyhítésére. Boszutinibbel végzett klinikai vizsgálatok során a betegek 67%-a szorult a hasmenés miatt loperamid, atropin vagy difenoxilát hatóanyagú tüneti kezelésre. Ponatinibkezelés mellett jelentősebb hasmenést nem észleltek [10].

Hepatobiliaris eltérések

Egy széles körű metaanalízis eredményei alapján bármely TKI-kezelés esetén szignifikánsan gyakoribb a súlyos (grade 3. vagy 4.) májkárosodás kialakulásának esélye a kontrollkarhoz képest [32]. A TKI-kezelés okozta hepatotoxicitás az esetek 25–35%-ában enyhe (grade 1. vagy 2.) és csupán átmeneti transzaminázszint-emelkedéssel jár. A nilotinibterápia mellett észlelhető leggyakoribb laboratóriumi eltérés a hyperbilirubinaemia, amely az esetek jelentős részében nem jár hepatotoxicitással. Grade 3. hepatotoxicitás esetén a TKI átmeneti elhagyása javasolt addig, amíg a tapasztalt mellékhatás enyhébb fokozatúvá nem mérséklődik. Ekkor a korábbi TKI csökkentett dózisban visszaadható vagy másik TKI-ra váltható. Grade 4. esetében kötelező a TKI-váltás. Imatinibkezelés mellett a korábban hepatitis B-vírus-infekción átesett vagy paracetamolterápiában részesült betegek esetén halálos kimenetelű májelégtelenség is kialakulhat [33]. Imatinib okozta hepatotoxicitás esetén kedvező hatású eredményekről számoltak be szteroidkezelés (napi 25–30 mg) korai elindítása és tartós (5–8 hónap) alkalmazása kapcsán [34]. TKI-kezelés megkezdése előtt a hepatisszerológiai vizsgálatot minden esetben el kell végezni [13].

Gastrointestinalis vérzés

Daszatinibkezelés mellett alakulhat ki. A betegség fázisától függetlenül az esetek 17%-ában észlelték, és a leggyakrabban haemorrhagiás colitis formájában jelentkezik. Koagulációs eltérés 3%-ban volt igazolható, a vérlemezkeszám az esetek kétharmadában 100 G/l alatti volt. A thrombocytopenia és a betegség előrehaladott stádiuma a gastrointestinalis vérzés előfordulásának szempontjából független rizikófaktorak bizonyult [35]. A vérzés kialakulásában szerepet játszik a daszatinibnek a kollagénindukált vérlemezkeaggregáció-gátló hatásán túl a primer haemostasis jóval érzékenyebb indikátorának tekintett 'coated' vérlemezkek képződésére kifejtett gátló hatása is [36].

Pancreatitis

Nilotinib- és ponatinibkezelésben részesülő betegek esetében gyakori mellékhatás. A TKI-kezelés mellett észlelt emelkedett szérumlipáz- és -amilázértékek önmagukban nem jelentenek heveny hasnyálmirigy-gyulladást [37].

Saját tapasztalatok

Betegeink között ($n = 120$) boszutinibkezelés ($n = 12$) mellett jelentkezett a leggyakrabban hasmenés, amely az esetek jelentős részében ($n = 10$) enyhe volt (grade 1. vagy 2.), és a kezelés indítását követően a 2–4. héten jelentkezett. A 2 súlyos (grade 3.) esetben a boszutinibet véglegesen el kellett hagynunk, és terápiamódosításra volt szükség. Az enyhe esetekben a boszutinibkezelés átmeneti felfüggesztése, tüneti terápia (például loperamid), majd kis dózsról (napi 1×100 mg) való ismételt fokozatos felépítése mellett a hasmenéses tünetek jól uralhatók voltak. 2 idős betegnél napi 1×200 mg boszutinibterápia mellett DMR alakult ki. Az első vonalban adott, napi 2×300 mg nilotinibkezelés ($n = 17$) kapcsán észleltünk 3 esetben enyhe (grade 1. vagy 2.) hasmenést. A nilotinib átmeneti kihagyását követően a tünetek megszűntek, és ismételt elindítását követően nem jelentkeztek újra. Sor került betegeink hepatitis irányú szerológiai szűrővizsgálatára is, amely minden esetben negatívnak bizonyult a hepatitis B- és C-vírus tekintetében. A TKI-kezelés mellett nem észleltünk jeletősebb májfunkciós eltéréseket, emiatt terápiamódosításra nem volt szükség. Betegeinknél daszatinibkezelés során 2 alkalommal jelentkezett súlyos, transzfúziót igénylő gastrointestinalis vérzés. Kolonoszkópos vizsgálat során mindkét esetben haemorrhagiás colitis igazolódott. A primer haemostasis vizsgálata során a vérlemezke-aggregáció gátlása mellett a 'coated' vérlemezke képződés csökkenése is kimutatható volt. Ez utóbbi a daszatinib primer haemostasisra kifejtett gátló hatásának érzékeny indikátora [36]. A daszatinibet elhagytuk, és imatinibkezelésre tértünk át.

Terhesség

Azoknál a férfiaknál, akik imatinibet, boszutinibet, daszatinibet vagy nilotinibet szedtek, nem növekedett az utódokban a veleszületett rendellenességek kockázata [4]. Ponatinibterápia esetén az adatok ritkák és hiányosak. A spermiumok minőségében és morfológiájában bekövetkező változások jelen lehetnek a diagnózisakor, és változatlanok maradnak az imatinibkezelés után [38]. Családtervezési szándékból a férfiaknak nem kell abba hagyniuk a TKI-kezelést. A nők esetében a terhesség alatt diagnosztizált CML kezelését személyre szabottan kell elkezdni. A terhesség befejezése mindenképpen megfontolandó, amennyiben a diagnózis előrehaladt, nagy rizikójú betegség során igazolódik. Kis rizikójú betegség esetén, ha a fehérvérsejtek száma nem jelentősen emelkedett, szoros ellenőrzés mellett a kezelés elindításával egészen a szülésig várakozhatunk. Thrombocytosis esetén acetilsalicilsav és/vagy kis molekulatömegű heparin adása javasolt. Nagy fehérvérsejtszám esetén leukéferézis és/vagy IFN α biztonsággal alkalmazható [39]. Ajánlott a szoros együttműködés a szülész kollégákkal, és fontos a magzati ultrahangvizsgálat rendszeres elvégzése is. A TKI-kezelés alatt bekövetkező terhesség esetén

a TKI-kezelést abba kell hagyni, amint a terhesség igazolódik, és azonnal magzati ultrahangvizsgálatot kell végezni. A TKI teratogenitása az organogenezis során a nem specifikus, valószínűleg PDGFR-gátlás következménye. A hydrops fetalis gyakori előfordulása a második trimeszterben adott daszatinibkezelés mellett [40] arra utal, hogy az összes TKI ellenjavallt a terhesség alatt. Noha az imatinibet biztonságosan alkalmazták a második és a harmadik trimeszterben, a rendelkezésre álló, igen kevés tapasztalat alapján nem javasolt a rutinalkalmazás. A TKI az anyatejbe kis koncentrációban kiválasztódik, a szoptatás ideje alatt nem javasolt a használatuk [41].

A terápia felfüggesztésére alkalmas, tartósan DMR-ban lévő nők számára a családtervezés időszakára a kezelés felfüggeszthető. Az ezt követő esetleges TKI-kezelés az MMR fennmaradásától vagy annak elvesztésétől függ. Azok a nők, akik a kezelés nélküli remisszió során elvesztik az MMR-t, és már terhesek, valószínűleg kihordják a terhességet anélkül, hogy a kezelés újraindítására szükség lenne. Azoknak a nőknek, akik elvesztik az MMR-t, és még nem terhesek, újra kell kezdeniük a TKI-kezelést. Imatinib elhagyását követően ilyen esetben megfontolandó második generációs TKI-ra történő váltás, és megpróbálható egy újabb kezelésmentes időszak, ha a DMR helyreállt, és megfelelő ideig fenntartható maradt. Nagy kihívást jelentenek azok a nőbetegek, akik tartós DMR elérése nélkül vágyakoznak a terhességre (gyakran idősebb kor és/vagy társadalmi nyomás miatt). Ilyenkor a lehetséges megoldások között szerepel a TKI-kezelés IFN α -val való helyettesítése vagy a fogamzás alternatív módszereinek (béranyaság) megfontolása.

Saját tapasztalatok

Családtervezési szándékkal egy fiatal nőbetegünk esetén MR4,5 molekuláris válasz mellett (IS: 0,0032%) a nilotinibkezelést az *in vitro* fertilizáció időszakára több alkalommal átmenetileg felfüggesztettük, a fogamzás azonban többszöri próbálkozással sem történt meg. A DMR fokozatos elvesztése miatt a nilotinibkezelést ismét elindítottuk, és a PCR IS-értéke a korábbi szintre csökkent. Egy daszatinib-, majd később ponatinibkezelésben részesülő fiatal férfi betegünknek mindkét TKI-terápia alatt, a részletes felvilágosítás ellenére, nem tervezett módon gyermeke fogant, majd egészséges gyermekei születtek.

Következtetés

A megfelelő TKI-terápia kiválasztásával a betegek jelentős részének túlélése ma már eléri az egészséges populáció túlélési adatait [5]. A sikertörténetre azonban árnyékot vet a TKI-kezelés kapcsán tapasztalt rezisztencia és intolerancia (az összes eset 30–40%-a), melyek miatt a kezelés módosítása szükséges. Az intolerancia a TKI-kezelés nem specifikus (*off target*), a BCR/ABL1-től füg-

getlen tirozin-kinázok gátlására vezethető vissza. A CML terápiáját jelenleg a rizikóadaptált kezelési stratégia jellemzi, melynek során a terápiás célt kell megjelölni. Fia- tal betegeknel, egyéb társbetegség hiányában, a minél gyorsabban elért, minél mélyebb molekuláris válasz és a későbbi kezelésmentes túlélés az elsődleges cél. Az idő- sebb, számos egyéb társbetegségben szenvedő betegek esetén önmagában a túlélés, az életminőség javítása a cél. Tekintettel a tartós TKI-kezelés mellett elérhető kiváló túlélési eredményekre, egyre több azoknak a CML-es betegeknek a száma, akiknél több szervrendszert is érin- tő, szerteágazó nemkívánatos mellékhatások jelentke- znek. Ezért igen fontos, hogy a társszaktmák gyakorlói is tisztában legyenek az adott TKI-kezelés lehetséges mel- lékhatásaival, azok megelőzésével, időben történő fel- ismerésével és hatékony kezelésével. Szakmai közremű- ködésük révén segíthetik a klinikai hematológust a megfelelő TKI-terápia kiválasztásában, valamint a bete- geknek a folyamatos TKI-kezelés kapcsán gyakran szük- ségessé váló szakmaspecifikus gondozásában is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támo- gatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. G. és B. P.: Irodalomkuta- tás, a kézirat elkészítése. I. Á.: A kézirat ötlete, átolvasása és javítása. A cikk végleges változatát mindegyik szerző elolvasta és jóváhagyta.

Anyagi érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltsé- geik.

Irodalom

- [1] Rowley JD. New consistent chromosomal abnormality in chron- ic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290–293.
- [2] Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996; 2: 561–566.
- [3] Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long- term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30: 48–56.
- [4] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia- Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2020; 34: 966–984.
- [5] Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10- year survival results of the randomized CML study IV and im- pact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31: 2398– 2406.
- [6] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
- [7] 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: 1044–1154.
- [8] Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic mye- loid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015; 168: 69–81.
- [9] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2408–2417.
- [10] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1783–1796.
- [11] 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.
- [12] Demeter J, Poros A, Bödör Cs, et al. Chronic myelogenous leu- kemia: diagnosis and treatment. [A krónikus myeloid leukaemia korszerű diagnosztikája és kezelése.] *Orv Hetil*. 2016; 157: 1459–1468. [Hungarian]
- [13] Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European Leuke- miaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leu- kemia* 2016; 30: 1648–1671.
- [14] Caocci G, Mulas O, Annunziata M, et al. Long-term mortality rate for cardiovascular disease in 656 chronic myeloid leukaemia patients treated with second- and third-generation tyrosine ki- nase inhibitors. *Int J Cardiol*. 2020; 301: 163–166.
- [15] Haguet H, Douchfils J, Mullier F, et al. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a sys- tematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16: 5–12.
- [16] Dahlén T, Edgren G, Lambe M, et al. Cardiovascular events as- sociated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 161–166.
- [17] Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner GH, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015; 125: 901–906.
- [18] Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended stand- ards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997; 26: 517–538.
- [19] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guide- lines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–2381.
- [20] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effu- sion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3908– 3914.
- [21] Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, et al. Pleural effusion in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: identification and management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17: 78–82.
- [22] Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, et al. Incidence, out- comes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leu- kemia. *Haematologica* 2019; 104: 93–101.
- [23] Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib in the treat- ment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START A trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3472–3479.
- [24] Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hy- pertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137.
- [25] Bergeron A, Bergot E, Vilela G, et al. Hypersensitivity pneumo- nitis related to imatinib mesylate. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4271– 4272.

- [26] Breccia M, Muscaritoli M, Gentilini F, et al. Impaired fasting glucose level as metabolic side effect of nilotinib in non-diabetic chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib. *Leuk Res*. 2007; 31: 1770–1772.
- [27] Giles FJ, Rea D, Rosti G, et al. Impact of age on efficacy and toxicity of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st subanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017; 143: 1585–1596.
- [28] Breccia M, Muscaritoli M, Cannella L, et al. Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res*. 2008; 32: 1626–1628.
- [29] Gottardi M, Manzato E, Gherlinzoni F. Imatinib and hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2722–2723.
- [30] Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011; 86: 533–539.
- [31] Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 231–237.
- [32] Teo YL, Ho HK, Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors-induced hepatotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39: 199–206.
- [33] Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, et al. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 6608–6611.
- [34] Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006; 91(6 Suppl): ECR27.
- [35] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer* 2009; 115: 2482–2490.
- [36] Mezei G, Debreceni IB, Kerenyi A, et al. Dasatinib inhibits coated-platelet generation in patients with chronic myeloid leukemia. *Platelets* 2019; 30: 836–843.
- [37] Palandri F, Castagnetti F, Soverini S, et al. Pancreatic enzyme elevation in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib after imatinib failure. *Haematologica* 2009; 94: 1758–1761.
- [38] Nicolini FE, Alcázar V, Huguet F, et al. CML patients show sperm alterations at diagnosis that are not improved with imatinib treatment. *Leuk Res*. 2016; 48: 80–83.
- [39] Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7: 1050–1058.
- [40] Carlier P, Markarian M, Bernard N, et al. Pregnancy outcome among partners of male patients receiving imatinib, dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: reports collected by the French network pharmacovigilance centers. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295: 269–271. [Erratum: *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295: 1059.]
- [41] Chelysheva E, Turkina A. Risks and challenges of CML management during pregnancy: looking for a balanced decision. *Eur J Haematol*. 2019; 102: 378–379.

(Batár Péter dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: pbatar@med.unideb.hu)

„Nihil magis aegris prodest, quam ab eo curari, a quo volunt.” (Seneca)
(Semmi sem segít jobban a beteg, mint ha az kezeli, akit ő választ.)