

Újdonságok és tapasztalatok a krónikus mieloid leukémia tirozinkináz-gátló kezelésében

GAÁL-WEISINGER JÚLIA¹, MUCSI ORSOLYA¹, KÖRÖSMEZEY GÁBOR¹, SZILI BALÁZS¹, HANNA EID¹, KISS RICHÁRD², BÖDÖR CSABA², TÁRKÁNYI ILONA¹, NAGY ZSOLT¹, DEMETER JUDIT¹

Semmelweis Egyetem, ¹I. Sz. Belgyógyászati Klinika, ²I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Levezetési cím:

Dr. Demeter Judit, Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Osztály, 1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/A. Tel.: +36 20 8258644, e-mail: demeter.judit@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2017. január 17.

Elfogadva:

2017. február 3.

A tirozinkináz-gátló (TKI) kezelés bevezetése óta a krónikus mieloid leukémia (CML) jól kezelhető krónikus betegséggé vált. A kezelési lehetőségek bővülésével a betegek egyre nagyobb részénél érhetünk el megfelelő terápiás választ. A javuló túlélés és a hosszú távú TKI-kezelés miatt fontos a kezelés mellékhatásainak és a betegek társbetegségeinek ismerete. Az osztályunkon CML miatt kezelt betegek több mint felénél volt ismert olyan társbetegség, mely szerepet játszott a TKI-kezelés megválasztásában. A szív-ér rendszeri betegségek gyakorisága, illetve az egyes TKI-k mellett észlelt kardiovaszkuláris mellékhatások miatt kiemelten fontos a betegek kardiovaszkuláris státuszának felmérése. A jelen összefoglalóban áttekintjük a CML kezelésének hazai és nemzetközi irányelveit, illetve saját beteganyagunkon mutatjuk be a társbetegségek és a kardiovaszkuláris rizikóbecslés szerepét. *Magy Onkol* 61:67-74, 2017

Kulcsszavak: krónikus mieloid leukémia, tirozinkináz-gátló, diagnosztika, kezelés

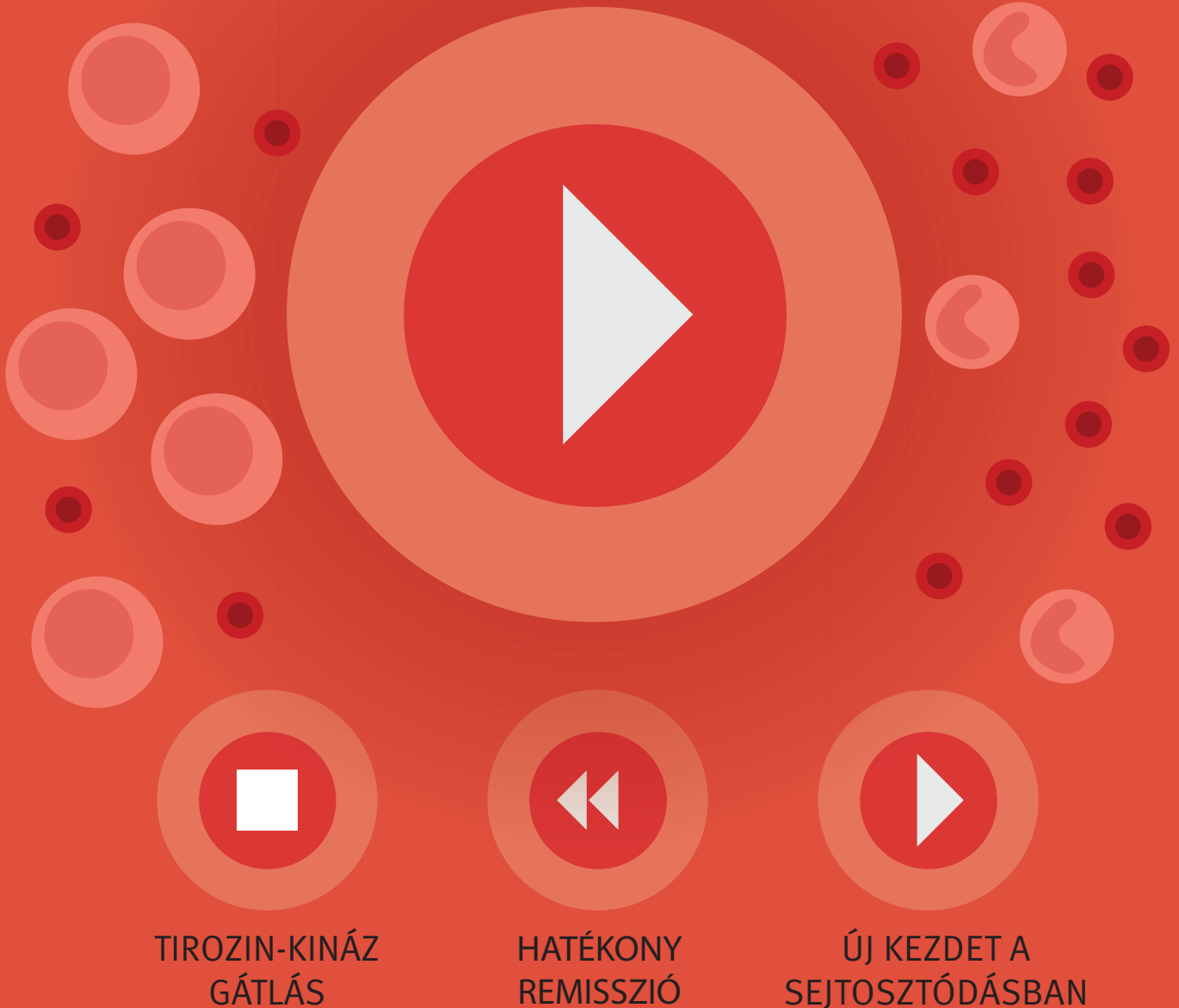
The introduction of tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment has resulted in dramatically improved survival in chronic myeloid leukemia (CML). With the new generation of TKIs the majority of patients reach optimal molecular response. Due to the improving survival and the need for lifelong treatment, the safety profile of the various TKIs and the comorbidities of patients have to be considered. More than half of our CML patients had comorbidities that could have influenced the choice of therapy. Because of the high prevalence of cardiovascular comorbidities, cardiovascular risk assessment plays an important role in the care of CML patients. The aim of this article is to summarize the current national and international guidelines of the treatment in CML and to show the importance of comorbidities and cardiovascular risk assessment in our CML patients.

*Gaál-Weisinger J, Mucsi O, Körösmezey G, Szili B, Eid H, Kiss R, Bödör C, Tárkányi I, Nagy Z, Demeter J. Novelty and experience with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Magy Onkol* 61:67-74, 2017*

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, diagnostics, treatment

nibix[®]
imatinib

ÚJ KEZDET
100 és 400 mg
kemény kapszula



**TIROZIN-KINÁZ
GÁTLÁS**

**HATÉKONY
REMISSZIÓ**

**ÚJ KEZDET A
SEJTOSZTÓDÁSBAN**



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: + 36 1 431 4026
www.richter.hu Gyógyszerbiztonsági Osztály: +36 1 505 7032 drugsafety@richter.hu

Hatóanyag: 100 mg és 400 mg imatinib kemény kapszulánként. **Terápiás javallatok:** bármely fázisú Ph+ CML gyermek, blasztos krízisú Ph+ CML felnőtt, kemoterápia mellett Ph+ ALL felnőtt, recidivált, vagy refrakter Ph+ ALL felnőtt monoterápiás, PDGFR génátrendeződes MDS/MPD felnőtt, FIP1L1-PDGFR-alfa átrendeződes, előrehaladott HES és/vagy CEL felnőtt, nem rezekábilis DFSP felnőtt és recidiváló és/vagy metasztatikus, nem műthető DFSP felnőtt kezelése. **Adagolás és alkalmazás:** CML felnőtt: 1x600 mg, max. 2x400 mg/nap; CML gyerek: 1x340 mg/m², max. összesen 800 mg/nap; ALL felnőtt: 1x600 mg/nap; ALL gyerek: 1x340 mg/m², max. összesen 600 mg/nap; MDS/MPD felnőtt: 1x400 mg/nap; HES/CEL felnőtt: 1x100 mg/nap; DFSP felnőtt: 2x400 mg/nap, szájon át. 2 évnél fiatalabb CML gyermekekkel nincs tapasztalat. Ph+ ALL gyermek és serdülő esetén korlátozott, MDS/MPD ben, DFSP ben, illetve HES/CEL ben szenvedő gyermek és serdülő esetén kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik, ezért enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos májfunkció károsodásban az adag csökkentése javasolt. Vesefunkció-károsodásban szenvedő, vagy dialízis-kezelésben részesülő betegek esetén is a dózis csökkentése javasolt. **Ellenjavallatok:** Imatinibbel, vagy a segédanyagokkal szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések:** Az imatinib a májban a CYP3A4 izoenzim rendszeren keresztül bomlik le. Thyreoidectomia után, levotiroxin kezelés alatt a hypothyreosis veszélye miatt gyakori TSH ellenőrzés szükséges. Az imatinib főként a májban és 13%-a a vesén keresztül ürül. Májkárosodott, vagy májfunkciót károsító kemoterápia mellett fokozott ellenőrzés szükséges. Ritkán súlyos folyadékretenciót (pleurális folyadék, tüdőödéma, ascites, táskás szemek) okozhat az imatinib kezelés. Szívbetegség esetén a betegnek figyelembe vételével kell kezelni. Az imatinib kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet. Krónikus Hepatitis B vírus hordozó betegeknél a betegség reaktivációja fordult elő imatinib kezelés közben. Gyermek és serdülő esetén a növekedés monitorozása ajánlott. **Gyógyszerköölcsönhatások:** Az imatinib plazmaszintjét **csökkentő** szerek (CYP3A4 induktorok) pl. orbáncfű, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, stb. Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztatja: szimvasztatin, ciklosporin, takrolimus, fentanil, docetaxel, stb. A felsorolás nem teljes! **Terhesség, szoptatás:** Állatkísérletes vizsgálatok során reprodukció toxicitás igazoltak. **Gépjárművezetés:** A kezelés során előfordulhat szédülés, homályos látás, aluszékonyság. **Nemkívánatos hatások:** Nagyon gyakori: hasmenés, hányás, hányinger; gyakori: szemhéjödéma, izomfájdalom, bőrkülütések, májenzimek szintjének emelkedése, különösen kemoterápia mellett, vagy egyes gyakran használt gyógyszerekkel együtt alkalmazva (paracetamol, makrolid antibiotikumok). Ritkán előfordulhat mellüregi folyadékgyüjtés, pneumonitis, ill. osteoporosis. A felsorolás nem teljes! **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Adamed Sp. z o.o., Pierków 149, 05-152 Czosnow, Lengyelország Szakorvosi vényre felírható gyógyszer. Alkalmazási előírát OGYI eng. száma: OGYI-T-22801/01-09. **Bruttó fogyasztói ár/támogatási összeg/térítési díj** az Eü. 100% 36/a, 36/c igénypontok szerint: Nibix[®] 100 mg (x120 db kemény kapszula) 241198 Ft/240898 Ft/300 Ft, Nibix[®] 400 mg (x30 db kemény kapszula) 241197 Ft/240897 Ft/300 Ft. 2017. február 1-től érvényes árak. **A készítmény alkalmazás előtt kérjük, olvassa el annak részletes előírását!** Az esetleges változásokat a www.ogyi.gov.hu oldalon tekintheti meg. Az utolsó jóváhagyott alkalmazási előírát dátuma: 2016.09.20.

Version ID: KEDP/VAAG2B, Lzd: 2017.02.20.

A krónikus mieloid leukémia (CML) a mieloproliferatív betegségek közé tartozó kórkép, melynek oka a hemopoetikus őssejtben kialakuló genetikai eltérés, a 9-es és 22-es kromoszóma közötti reciprok transzlokáció, azaz a Philadelphia-kromoszóma kialakulása. Ezen eltérés vezet a konstitutívan aktív BCR-ABL1 tirozinkináz létrejöttéhez.

A CML ritka betegség, incidenciája 1-1,5/100 000 fő/év, azonban a hatékony tirozinkináz-gátló (TKI) kezelés bevezetése óta prevalenciája jelentősen emelkedik. Azon újonnan diagnosztizált betegek túlélése, akik TKI-kezelésre megfelelő terápiás választ mutatnak, megegyezik az egészséges populációéval. A betegek számára teljes gyógyulást továbbra is csak az allogén hemopoetikus őssejt transzplantáció hozhat, azonban a beavatkozás magas mortalitása miatt a transzplantációnak ma többedvonalbeli kezelésként, illetve előrehaladott stádiumban van szerepe.

A CML DIAGNOSZTIKÁJA

A CML diagnózisában a Philadelphia-kromoszóma kimutatása mellett elsődleges szerepe van a BCR-ABL1 molekuláris genetikai módszerekkel történő kimutatásának [1].

A CML az esetek nagy részében krónikus fázisban kerül felismerésre. Az akcelerált fázis és a blasztos fázis diagnosztikus kritériumait a European LeukemiaNet (ELN) 2013-as ajánlása tartalmazza [1. táblázat] [1].

1. TÁBLÁZAT. Az akcelerált és a blasztos fázis diagnosztikus kritériumai [2]

Akcelerált fázis
– Blasztarány 15–29% a csontvelőben vagy a perifériás vérben, vagy a blaszt- és promielocitaarány együtt >30% a csontvelőben vagy a perifériás vérben, de a blasztarány <30%
– Perifériás vérben a bazofil granulociták aránya >20%
– Perzisztáló trombocitopénia (terápiától független, <100 G/l)
– CCA/Ph+ kialakulása a kezelés közben
Blasztos fázis
– Blasztarány ≥30% a csontvelőben vagy a perifériás vérben
– Extramedulláris blasztos proliferáció

CCA/Ph+: klonális citogenetikai eltérések a Philadelphia-pozitív sejtekben

A TERÁPIÁS VÁLASZ MEGÍTÉLÉSÉNEK IRÁNYELVEI

A CML kezelésében ma már elsődleges szerepe van a tartós TKI-terápiának. A betegség felismerése után a kezelés azonnali megkezdése szükséges. A TKI-kezelés mellett elért terápiás válasz értékelése az ELN 2013-as ajánlása alapján lehetséges [2. táblázat].

A CML kezelésében a hematológiai válasz mellett nélkülözhetetlen a citogenetikai, illetve a molekuláris válasz megítélése is. A betegség kezelésekor komplett hematológiai válaszról (CHR) beszélünk, ha a trombocitaszám 450 G/l alatti, a fehérvérsejtszám 10 G/l alatti, nincsenek éretlen granulociták a perifériás vérben, a bazofil granulociták aránya 5% alatti

és nincs tapintható szplenomegália. Komplet citogenetikai válasz (CCyR) esetén nem észlelhetők Philadelphia-pozitív sejtek. Major molekuláris válaszról (MMR) beszélünk, ha a BCR-ABL1 szintben legalább 3 log csökkenést látunk, azaz a BCR-ABL1 szintje ≤0,1%.

Optimális terápiás válasz esetén a terápia folytatása, terápiás kudarc esetén TKI-váltás javasolt. Az optimális válasz és a terápiás kudarc közötti értékek úgynevezett figyelmeztető jelek, ekkor a betegek szorosabb követése, a BCR-ABL1 mérés ismétlése javasolt.

A fenti ajánlások elsődvonalbeli kezelés esetén érvényesek, illetve olyan esetekben, amikor a terápiaváltás oka intolerancia. Másodvonalbeli kezelés esetén a terápiás válasz kritériumai kissé eltérnek [3. táblázat].

Nem megfelelő terápiás válasz észlelésekor gondolni kell arra is, hogy a beteg a kezelést nem megfelelően vagy egyáltalán nem alkalmazza, továbbá fontos a beteg által szedett többi gyógyszer ismerete az esetleges gyógyszer-kölcsönhatás kizárása céljából.

A CML kezelése során, főként rezisztencia kialakulásakor a BCR-ABL1 génszakaszt érintő mutációk vizsgálata is lényeges. Az egyes mutációk TKI-érzékenysége eltérő lehet. Amennyiben a génszakaszt érintő mutáció igazolódik, a TKI-kezelés megválasztásában az adott mutáció TKI-érzékenységét is figyelembe kell venni. A T315I mutáció az egyik legismertebb és klinikai szempontból is fontos BCR-ABL1 mutáció. E mutációval szemben a jelenleg alkalmazott TKI-k közül csak a ponatinib hatékony.

A KRÓNIKUS FÁZISÚ CML KEZELÉSE

A krónikus fázisú CML kezelésében ma már egyértelműen a TKI-kezelés az elsődleges. Jelenleg az ELN-ajánlásoknak megfelelően Magyarországon első vonalban elérhető az imatinib, a nilotinib és a dasatinib. Amennyiben ezekkel szemben rezisztencia vagy intolerancia igazolódik, a bosutinib- vagy a ponatinibkezelés jön szóba [3–5]. A bosutinib jelenleg már másodvonalban is alkalmazható. A fentiekben túlmenően T315I mutáció esetén a ponatinib az egyetlen hatékony TKI.

A CML kezelésének megválasztásakor figyelembe kell venni a TKI-k mellékhatásprofilját is. Bármely TKI mellett jelentkezhet májenzim-emelkedés, hematológiai mellékhatás (anémia, trombocitopénia, neutropénia), bőrkütiés, illetve különböző mértékű gasztrointesztinális tünetek. Az imatinib ezenkívül okozhat perifériás, illetve periorbitális ödémát és izomgörcsöket. A TKI-k mellett, elsősorban a nilotinib alkalmazásakor leírták a QTc megnyúlását, azonban ennek klinikai relevanciája nem tisztázott [6].

Nilotinibkezelés mellett gyakrabban észlelhető lipáz-emelkedés, pankreatitisz, vércukor-emelkedés, a vérsír-profil kedvezőtlen irányú eltolódása, valamint alkalmazása mellett gyakoribb a kardiovaszkuláris események (elsősorban a perifériás arteriookkluzív betegség) megjelenése. Az ENESTnd vizsgálat 5 éves adatai alapján a nilotinibbel kezelt betegcsoportban iszkémiás szívbetegség a betegek 3,9%-

2. TÁBLÁZAT. A CML elsővonalbeli kezelésének értékelése (2)

Időpont	Optimális válasz	Figyelmeztető jelek	Terápiás kudarc
3 hónap	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ és/vagy Ph+ $\leq 35\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ 36–95%	Nincs CHR és/vagy Ph+ $> 95\%$
6 hónap	BCR-ABL1 $< 1\%$ és/vagy Ph+ 0% [CCyR]	BCR-ABL1 1–10% és/vagy Ph+ 1–35%	BCR-ABL $> 10\%$ és/vagy Ph+ $> 35\%$
12 hónap	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ (MMR)	BCR-ABL1 0,1–1%	BCR-ABL1 $> 1\%$ és/vagy Ph+ $> 0\%$
12 hónap után	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ (MMR)	CCA/Ph- [-7 vagy 7q-]	CHR vagy CCyR vagy MMR elvesztése, mutációk, CCA/Ph+

CCA/Ph-: klonális citogenetikai eltérések a Philadelphia-negatív sejtekben, CCA/Ph+: klonális citogenetikai eltérések a Philadelphia-pozitív sejtekben, CCyR: komplett citogenetikai válasz, CHR: komplett hematológiai válasz, MMR: major molekuláris válasz

3. TÁBLÁZAT. A CML másod-, harmadvonalbeli kezelésének értékelése (2)

Időpont	Optimális válasz	Figyelmeztető jelek	Terápiás kudarc
3 hónap	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ és/vagy Ph+ $< 65\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ 65–95%	Nincs CHR vagy Ph+ $> 95\%$ vagy új mutációk
6 hónap	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ és/vagy Ph+ $< 35\%$	Ph+ 35–65%	BCR-ABL $> 10\%$ és/vagy Ph+ $> 65\%$ és/vagy új mutációk
12 hónap	BCR-ABL1 $< 1\%$ (MMR) és/vagy Ph+ 0% [CCyR]	BCR-ABL1 1–10% és/vagy Ph+ 1–35%	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ $> 35\%$ és/vagy új mutációk
12 hónap után	MMR	CCA/Ph- [-7 vagy 7q-] vagy BCR-ABL1 $> 0,1\%$	CHR vagy CCyR elvesztése, MMR elvesztése [2 mérés, egyik $\geq 1\%$], új mutációk, CCA/Ph+

CCA: klonális kromoszómaeltérések, CCyR: komplett citogenetikai válasz, CHR: komplett hematológiai válasz, MMR: major molekuláris válasz, Ph+: Philadelphia-pozitív sejtek, -7: 7-es monoszómia, 7q-: 7-es kromoszóma hosszú karjának deléciója

ánál, cerebrovaszkuláris betegség 1,4%-nál, perifériás arteriookkluzív betegség 1,4%-nál fordult elő, amely magasabb, mint az imatinib mellett észlelt arányok. A nilotinib mellett gyakoribb volt a hiperkoleszterinémia és hipertrigliceridémia kialakulása is [7, 8].

A dasatinib alkalmazása mellett gyakori a pleurális folyadékgyülem kialakulása, mely változó súlyosságú lehet, valamint fokozott a pulmonális hipertenzió kockázata is. A DASISION vizsgálat 3 éves adatai alapján a dasatinibkezelésben részesülő betegek 31%-ánál fordult elő folyadékretenció, 19%-ánál pleurális folyadék kialakulása, mely az esetek nagy részében enyhe-mérsékelt fokú volt. A betegek 2%-ánál alakult ki grade 3/4 pleurális folyadékgyülem [9].

A bosutinib igen gyakori mellékhatása a hasmenés. A BELA vizsgálat során (mely a bosutinibet és az imatinibet hasonlította össze korábban nem kezelt CML-es betegeknél) a betegek 70%-ánál jelentkezett hasmenés, ez a betegek 12%-ánál súlyos fokú volt. A hasmenés általában a kezelés megkezdésekor jelentkezett, és tüneti kezeléssel, a TKI

szüneteltetésével vagy dóziscsökkentéssel a betegek nagy részénél uralható volt [10].

A TKI-k közül a ponatinib teljes, napi 45 mg-os adagú alkalmazása mellett a legnagyobb a kardiovaszkuláris betegségek, elsősorban az artériás tromboembóliás betegségek kialakulásának kockázata. A PACE klinikai vizsgálatban Ph+ akut limfoid leukémia, illetve korábban nilotinib- vagy dasatinibkezelésben részesülő CML miatt gondozott betegek részesültek ponatinibkezelésben. A vizsgálat során a ponatinibbel kezelt betegeknél 7,1%-ban észleltek kardiovaszkuláris, 3,6%-ban cerebrovaszkuláris, és 4,9%-ban perifériás vaszkuláris eseményt [11].

Első vonalbeli kezeléskor a TKI-választást meghatározza a beteg kora, kockázati tényezői, illetve társbetegségei. Bár a 2. generációs TKI-k hatékonyabbak az imatinibnél, mellékhatásaik korlátozzák alkalmazhatóságukat. Az első vonalbeli kezeléskor a mellékhatások figyelembevételével a következő irányelvek alkalmazhatók: fiatal, komorbiditással nem rendelkező, nagy kockázatú betegek esetén 2. generációs TKI adása

javasolt, komorbiditások megléte esetén pedig ezek alapján választandó ki a megfelelő TKI. A nilotinib nem javasolt ismert diabetes mellitus, perifériás érbetegség, hiperlipidémia, illetve hasnyálmirigy-betegség, korábbi pankreatitisz esetén. A dasatinib alkalmazása kerülendő egyes kardiopulmonális betegségek (pl. pleurális folyadékkal járó állapotok, emelkedett kisvérköri nyomás, szívbetegség) esetén. Idősebb, nem nagy kockázatú, több komorbiditással rendelkező betegek-nél a jól tolerálható imatinib részesíthető előnyben [12–14]. A CML kockázati csoportba sorolása szempontjából többféle pontrendszer ismert, ilyenek a Sokal score, az Euro score és az EUTOS score, a pontértékek meghatározását online kalkulátorok könnyítik.

Az elsővonalbeli kezelés sikertelensége esetén TKI-váltás indokolt, a fentiek figyelembevételével. Amennyiben a terápiaváltás progresszió miatt szükséges, javasolt a BCR-ABL1 mutációk vizsgálata, illetve ezek figyelembevétele a TKI-kezelés megválasztásában.

Amennyiben imatinib, nilotinib, dasatinib vagy bosutinib nem alkalmazható, úgy harmadik generációs TKI, a ponatinib adását mérlegeljük. A ponatinib rendkívül hatékony TKI, valamint jelenleg az egyetlen TKI, ami hatékony T315I mutáció esetén, azonban a gyakori kardiovaszkuláris mellékhatások miatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható [11].

A javuló életkilátások, illetve a tartós kezelés mellett jelentkező mellékhatások miatt felmerül a TKI-k elhagyásának lehetősége. Jelenlegi ismereteink szerint a TKI-k élethosszig tartó szedése szükséges, a TKI-k elhagyására csak évekig tartó TKI-kezelést követően, tartósan a megfelelő mélységű molekuláris választ elért betegeknél van lehetőség, kizárólag klinikai vizsgálat keretében [15].

SAJÁT TAPASZTALATOK

Klinikánk hematológiai osztályán, ill. ambulanciáján 61 beteg (39 férfi és 22 nő) részesült TKI-kezelésben a CML diagnózisát követően. A betegek életkora a CML diagnózisakor átlagosan 54 év volt.

Jelenleg 48 beteg áll aktív kezelés alatt, 6 beteg gondozása szünetelt meg ismeretlen okból és 7 beteg hunyt el. A halál okaként 2 esetben a hematológiai alapbetegség progressziója, illetve hematológiai komorbiditás, 2 esetben szolid tumor, 2 esetben kardiális ok, 1 esetben pedig trauma szerepelt. A betegek kezelését, illetve a terápiaváltások okait a 4. táblázat tartalmazza.

Betegeink közül 54-en részesültek első vonalban imatinib-, 3-an nilotinib-, 3-an bosutinib-, illetve 1 beteg dasatinibkezelésben. Ponatinib alkalmazására CML indikációban eddig nem került sor osztályunkon. Terápiaváltásra 20 betegnél kényszerültünk (13 esetben progresszió, 7 esetben intolerancia miatt). Másodvonalban 13 esetben nilotinib-, 6 esetben dasatinib-, 1 esetben imatinibkezelést kezdtünk. Egy betegnél más centrumban első vonalban 2. generációs TKI-kezelést kezdték, azonban intolerancia (heveny pankreatitisz kialakulása) miatt másodvonalban a kezelést imatinib

4. TÁBLÁZAT. CML miatt gondozott betegeink TKI-kezelése és a terápiaváltás okai

	Ima- tinib	Nilo- tinib	Das- atinib	Bosu- tinib	Prog- resszió	Intole- rancia
1. vonal	54	3	1	3*	13	7
2. vonal	1	13	6	0	2	7
3. vonal	2	2	6	1	1	2
4. vonal	0	0	0	3	1	0
5. vonal	0	0	0	1	0	0

*A bosutinib elsővonalbeli kezelésként nem elérhető, e betegeinket klinikai vizsgálat keretében kezeltük

adásával folytattuk. A beteg imatinib mellett megfelelő terápiás választ ért el.

11 betegnél volt szükség a másodvonalban adott TKI-kezelés megváltoztatására, 7 esetben intolerancia, 2 esetben progresszió miatt, illetve 1 esetben a korábbi váltás szükségtelemmé vált az ismételt BCR-ABL1 meghatározást követően, ekkor a beteg a korábban, első vonalban alkalmazott TKI-kezelést kapta vissza. Egy esetben a megkezdett terápiával szemben kontraindikáció merült fel: a betegnél perifériás érbetegség igazolódott, emiatt a nilotinibet elhagytuk és a korábban alkalmazott imatinibkezelést folytattuk. Harmadvonalban 6 beteg részesült dasatinib-, 2 beteg imatinib-, 2 beteg nilotinib-, 1 beteg bosutinibkezelésben. További 2 esetben progresszió, 1 esetben intolerancia miatt ismételt TKI-váltás történt. Negyedvonalban mindhárom beteg bosutinibkezelésben részesült, közülük egy betegnél progresszív

5. TÁBLÁZAT. CML miatt kezelt betegeinknél történő BCR-ABL1 ellenőrzések száma a kezelés éveiben

Év	Kontroll/év
1	4,1
2	3,5
3	3,2
4	3,4
5	3,6
6	3,8
7	4,8
8	3,2
9	2,8
10	4
11	2,7
12	4

Imatinib Sandoz®

100 mg és 400 mg filmtabletta

A Novartis cégcsoport saját generikus imatinib készítménye

Rövidített alkalmazási előírás • Imatinib Sandoz® 100 mg és 400 mg filmtabletta

Összetétel: 100 mg, illetve 400 mg imatinib filmtablettánként. **Javallatok:** Újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcv-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukémia (CML) felnőttek és gyermekek kezelése, akiknek a csontvelő-transzplantáció első vonalbeli kezeléséknél nem jön szóba Ph+ CML-es, sikertelenen alpha interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben lévő felnőttek és gyermekek kezelése; újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukémia (Ph+ALL) felnőtt és gyermek betegek kezelése, kemoterápiával kiegészítve; recidiváló vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelése monoterápiaként; PDGFR (platelet derived growth factor receptor) génátrendeződéssel társuló myelodysplásziás/myeloproliferatív betegségekben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése; PP1L1-PDGFR-alfa átrendeződéssel járó, előrehaladott hiperszenophília szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukémiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése; nem resekablis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtötte nem alkalmas felnőtt betegek kezelése. **Adagolás és alkalmazás:** A terápia – a betegségről függően – a hematológiai malignitások, illetve malignus sarcomák kezelésében járhat orvosnak kell megkezdnie. Az előírt adagot pár és, évtizedes korbán, egy nagy pohárral ezzel kell bevenni a gyomor-bélrendszeri irritáció kockázatának csökkentése érdekében. A 400 mg-os és 600 mg-os adagokat naponta egyszer kell adagolni, míg a 800 mg-os napi adagot két 400 mg-os részre elosztva, reggel és este kell bevenni. Akik nem képesek a filmtablettákat lenyelni, azokat szétzörve elkeverhetik egy pohár vízben vagy almában. Az imatinib napi adagja felnőttéknél indikációtól függően általában 400-800 mg, míg gyermekeknél az adagolást a testfelület alapján kell kiszámolni. A beteg életkorától és az indikációtól függő napi adagról, valamint az adagolás gyakoriságáról bővebb információkat a teljes alkalmazási előírás tartalmaz. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Figyelmeltetések:** Thyroidectomián átesett, levotiroxin pótlás alatt álló betegekben a hypothyreosis kockázata miatt, a TSH-értékek szorosan ellenőrizni kell. A májfunkciókat rendszeresen ellenőrizni kell, károsodott májfunkciójú betegek peritális vértépe és májfunkciói gondosan monitorozandók. Hepatotoxicus kemoterápiás protokollal együtt alkalmazás esetén a májfunkció szintén ellenőrizendő. A folyadékretenció veszélye miatt a testúly rendszeresen ellenőrizendő, különösen idősekben, illetve szívbetegségben. A szív- vagy veseelégtelenség monitorozása szükséges. Beszűkült vesefunkció esetén a lehető legkisebb kezdő dózis adandó, súlyosan beszűkült vesefunkciónál a kezelés óvatossgát igényel. A vesefunkciók folyamatosan ellenőrizendő. Gastricus antralis vascularis ectasia esetén a vérzésveszély miatt a kezelés felfüggesztése megfontolható. Gastrointestinális vérzés esetén a szokásos gyakorlatot és eljárásokat kell követni a vérzés monitorozására és kezelésére. A tumorok szindróma lehetősége miatt a dehidráció és a magas húgysavszintek előzékeny kórelőfordulások. A kezelés megkezdése előtt a betegnek ellenőrizni kell a HBV-fertőzöttséget, és a HBV-hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezése után követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV-fertőzés jelei és tünetei. Neutropenia vagy trombocitopenia esetén az alkalmazott adag csökkenthető vagy a kezelést abbahagyható. A gyermekek növekedésének szoros ellenőrzése javasolt. **Gyógyszerkölcsönhatások:** CYP3A4-gátlók (proteáz-inhibitorok, közöttük inoziniv, lopinivir/ritonavir, ritonavir, szakinavir, telaprevir, neflavir, boceprevir; azol típusú gombaellenes szerek, közöttük ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol; egyes makrolidok, pl. entromicin, klaritromicin, telitromicin), CYP3A4-induktorok (dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenofibrát, fosfenitoin, primidon, *Hypermium perforatum* (közönséges orbáncfű), enzimidukáló antiepileptikumok, pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin), CYP3A4 szubsztráti (szimvastatin, ciklosporin, pimozid, telitromisz, szimilimusz, ergotamin, diergotamin, fenitoin, ofenitoin, terfenadin, bortezomib, docetaxel, kinidin, triazolobenzodiazepinek, dihidropiridin kalciumpasztom-blokkolók, egyes HIV-CoA redukáló inhibitorok, pl. sztatinkok), Kumanin-származékok, pl. warfarin. Szűk terápis tartományú CYP2D6 szubsztrátok, pl. metoprolol. Paracetamol, Levotiroxin. Kemoterápiás szerek, pl. Lasparagináz. **Terhesség, szoptatás:** Terhesség alatt csak egyértelmű szükség esetén alkalmazható. Imatinib szedő nők

nem szoptathatnak. **Mellékhatások:** Nagyon gyakori: Neutropenia, trombocitopenia, anaemia, fejfájás, hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom, periorbitális oedema, dermatitis/ekzema/bőrkiütés, izomszomjúság és görcs, musculuskeletelési fájdalom (beleértve a nyelvért, arthralgiát és a csontfájdalmat), folyadékretenció, oedema, fáradékonyság, testtömeg-növekedés. Gyakori: Pancytopenia, febrilis neutropenia, anorexia, insomni, szédülés, paraesthesia, az ízérés zavara, hypaesthesia, szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevezetés, conjunctivitis, szárazsárgaság, homályos látás, kipirulás, vérzés, dyspnoe, orrvérzés, köhögés, flatulencia, haspuffadás, gastrooesophagealis reflux, obstruktív, szájszárazság, gördítés, mélynyom-szint-emelkedés, pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenység reakció, izületi duzzanat, gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, banyangás, testtömeg-csökkenés. *A nem gyakran ritka, nagyon ritka és nem ismert gyakorisággal előforduló mellékhatások leírását lásd az alkalmazási előírás 4.8 pontja alatt!* **Megjegyzés:** ** [két keresztes]. **Össztályozás:** II./2 csoport. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvos/kórház diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (S3). **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Sandoz Hungaria Kft., 1114 Budapest Bartók Béla út.43-47. **A forgalomba hozatali engedély száma:** OGYI-T-22936/01-U.

A szöveg frissítésének dátuma: 2016. július 2.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását!

2017. február 1-jétől érvényes árak	Kiszárlási egység	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Kiemelt támogatási összeg (Ft)	Térítési díj kiemelt támogatás esetén (Ft)
Imatinib Sandoz® 100 mg filmtabletta	120x	267 143	266 843	300
Imatinib Sandoz® 400 mg filmtabletta	30x	253 838	253 538	300

Az árakban, illetve a TB támogatásban bekevertetett változások a www.oep.hu weboldalon követhetők nyomon. Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció, kérjük ne tegyék a fogyasztók számára elérhetővé vagy láthatóvá.

¹ Imatinib Sandoz 100 mg és 400 mg filmtabletta alkalmazási előírás, www.oegy.gov.hu

Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció, kérjük ne tegyék a fogyasztók számára elérhetővé vagy láthatóvá!

SI-MT365/01.17 • A dokumentum lezárásának időpontja: 2017. 02. 28.

Sandoz Hungaria Kft., 1114 Budapest, Bartók Béla út.43-47. Tel.: 430-2890, Fax: 430-2899, web: www.sandoz.hu

SANDOZ A Novartis
Division

betegség miatt a korábban alkalmazott nilotinibkezelésre váltottunk.

A terápiás válasz megítélése céljából a CML miatt gondozott betegeknél az ajánlásoknak megfelelően 3 havonta végzünk BCR-ABL1 meghatározást. A kezelés alatt az átlagos évi molekuláris kontrollok számát az 5. táblázat mutatja.

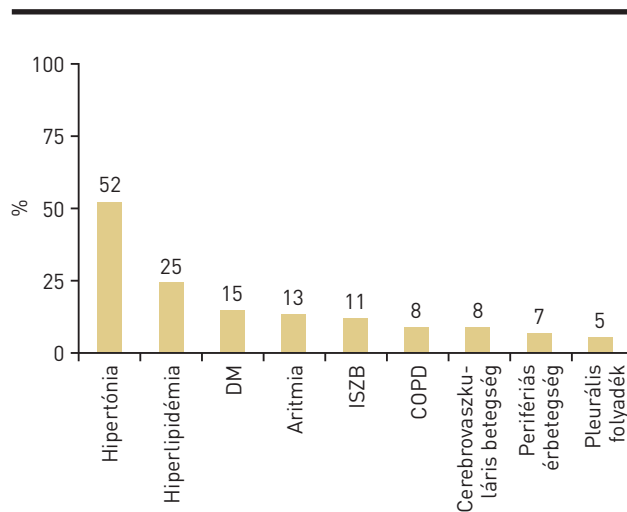
A CML miatt gondozott betegeknél egyre inkább szerepet kap a személyre szabott kezelés, melyben fontos szerep jut a mutációs státusz mellett a társbetegségek ismeretének is. CML miatt gondozott betegeinknél jelentős arányban volt ismert kardiovaszkuláris vagy endokrinológiai társbetegség, ezek arányát az 1. ábra mutatja be. A betegek több mint felénél szerepel hipertónia (31 beteg). 15 betegnél hiperlipidémia, 9 betegnél diabetes mellitus, 8 betegnél szívritmuszavar, 7 betegnél iszkémiás szívbetegség, 5 betegnél cerebrovaszkuláris betegség, 4 betegnél perifériás érbetegség ismert. Obstruktív tüdőbetegség 5 betegnél volt ismert, illetve 3 betegnél jelentkezett pleurális folyadékgyülem, ez utóbbi azonban minden alkalommal dasatinib szedésével volt összefüggésbe hozható. Pulmonális hipertóniát egy betegnél sem észleltünk.

Egy betegünket JAK2 V617F pozitív esszenciális trombocitémia, illetve policitémia vera miatt gondoztuk, majd progrediáló leukocitózis hátterében CML igazolódott. A JAK2 V617F pozitív mieloproliferatív betegség és a CML együttes előfordulása rendkívül ritka, hazánkban eddig egy esetet publikáltak (16). Egy másik betegünk esetében a CML diagnózisával egy időben krónikus limfoid leukémia is igazolódott, ez utóbbi kezelést nem igényelt.

Az újonnan diagnosztizált betegeknél a nemzetközi és hazai ajánlásoknak megfelelően a kezelés kezdetekor történik kardiovaszkuláris kivizsgálás, mely EKG-vizsgálatot, szívlultrahang-vizsgálatot, illetve a perifériás érbetegség megítélése céljából boka-kar index mérést foglal magába. A korábban diagnosztizált betegeknél a fenti vizsgálatokat szintén elvégeztük.

Szűrő jellegű boka-kar index vizsgálat eddig 41 betegnél történt. A boka-kar index a boka magasságában és a felkaron mért szisztolés vérnyomásértékek hányadosa. Értékét 0,9–1,3 között tekintjük megfelelőnek, 0,4–0,9 között perifériás érbetegség, 0,4 alatti érték esetén pedig súlyos perifériás érbetegség véleményezhető. A vizsgált betegek közül 14 esetben igazolódott perifériás érbetegség legalább az egyik oldalon, egy esetben észleltünk súlyos perifériás érbetegséget. A kóros boka-kar indexet elért betegek közül összesen hárman részesültek korábban vagy a vizsgálat elvégzésekor nilotinibkezelésben. A súlyos perifériás érbetegséget egy negyedvonalon bosutinibkezelésben részesülő betegnél észleltük, terápiaváltást ebben az esetben nem tartottunk szükségesnek. Az igazolt perifériás érbetegség miatt egy esetben terápiaváltást tartottunk indokoltnak, a korábban alkalmazott nilotinibkezelést imatinibre váltottuk, emellett a betegnél elért molekuláris válasz megmaradt.

A CML miatt kezelt betegeknél a fentiek mellett további rizikófaktorok vizsgálata is javasolt, ezek közé tartozik



1. ÁBRA. Társbetegségek aránya CML miatt kezelt betegeinknél. DM: diabetes mellitus, ISZB: iszkémiás szívbetegség, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

a dohányzás, a pozitív családi anamnézis, az obezitás, illetve a kóros lipidanyagcsere megléte vagy hiánya. A fenti vizsgálatok elvégzése és a rizikófaktorok ismerete minden betegnél szükséges.

A CML kezelésében alkalmazott TKI-k mellett a hepatitisz B vírus reaktivációjának kockázata megnő, emiatt szükséges a betegek hepatitisz B szerológiai vizsgálata a kezelés megkezdése előtt. Osztályunkon, ill. ambulanciánkon az újonnan diagnosztizált betegek, illetve a TKI-kezelésben részesülő betegek szűrővizsgálata is megtörtént. Egy betegnél hepatitisz B core antigén elleni antitest jelenlétét igazoltuk, emiatt entecavir profilaktikus adását kezdtük meg. Hepatitisz B reaktivációt egy betegnél sem észleltünk (17).

ÖSSZEFOGLALÁS

A TKI-k bevezetésével a CML az esetek nagy részében egy jól kezelhető krónikus betegséggé vált. Az új generációs TKI-k mellett a korábban terápiarezisztens betegek egy részénél is megfelelő választ érhetünk el. A kezelés elsődleges célja továbbra is a megfelelő terápiás válasz elérése, de egyre inkább előtérbe kerülnek a kezelés hosszú távú hatásai. A kezelés kiválasztásában a nemzetközi és hazai irányelvek követendők, de a hosszú távú alkalmazás miatt fontos a társbetegségek és a TKI-k mellékhatásspektrumának pontos ismerete is. Betegeink több mint felénél volt olyan társbetegség, mely befolyásolta a terápiaválasztást. Az egyes TKI-k mellett észlelt kardiovaszkuláris mellékhatások miatt szükséges a betegek kardiovaszkuláris rizikófaktorainak ismerete, mely további diagnosztikus teendőket igényel.

Nagy Zsolt és Demeter Judit egyenlő mértékben járultak hozzá a munkához.

IRODALOM

1. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol* 94(Suppl 2):S141–147, 2015
2. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood* 122:872–884, 2013
3. A krónikus myeloid leukémia kezelésének finanszírozási eljárásrendje. *Magyar Közlöny* 2014. évi 11. szám
4. A krónikus myeloid leukémia kezelésének finanszírozási eljárásrendje. *Magyar Közlöny* 2016. évi 213. szám
5. Demeter J, Poros A, Bödör Cs, et al. A krónikus myeloid leukaemia korszerű diagnosztikája és kezelése. *Orv Hetil* 157:1459–1468, 2016
6. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 36:295–316, 2013
7. Larson RA, Kim DW, Jootar S, et al. ENESTnd 5-year (y) update: Long-term outcomes of patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib (NIL) versus imatinib (IM). *J Clin Oncol* 32(suppl):abstr 7073, 2014
8. Breccia M, Molica M, Alimena G. How tyrosine kinase inhibitors impair metabolism and endocrine system function: a systematic updated review. *Leuk Res* 38:1392–1398, 2014
9. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 123:494–500, 2014
10. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol* 168:69–81, 2015
11. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Engl J Med* 369:1783–1796, 2013
12. Larson RA. Is there a best TKI for chronic phase CML? *Blood* 126:2370–2375, 2015
13. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, et al. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* 24:6–12, 2010
14. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 30:1648–1671, 2016
15. Mahon FX. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML. *Ann Hematol* 94:S187–S193, 2015
16. Szerafin L, Jakó J. Polycythaemia verát követően kialakult krónikus myeloid leukaemia (esetismertetés). *Hematol Transzfuziol* 44:102–106, 2011
17. Lai GM, Yan SL, Chang CS, et al. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor. *World J Gastroenterol* 19:1318–1321, 2013

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Magyar Onkológusok Társasága® (MOT®) – az Elnökség útján – díjat tűz ki a hivatalos lapjában, a *Magyar Onkológia* folyóiratban 2016. évben megjelenő tudományos közlemények szerzőinek jutalmazására.

A díjazás célja:

az orvosi és tudományos tevékenység, kutatás elősegítése érdekében készült magas színvonalú publikációk elismerése

A díjazás három kategóriában történik:

1. „a legjobb eredeti” közlemény
2. „a legjobb áttekintő” közlemény
3. „közönségszíjjas” közlemény

A díjazás összege:

Mindhárom kategóriában azonos, kategóriánként **300 000 forint**.

**A díjazás, az elbírálás és az eredményhirdetés feltételei, módja:**

- díjazásban a 2016. évben, a *Magyar Onkológia* négy lapszámában megjelent publikációk részesíthetők
- a bírálók köre, az elbírálás módja:
- az 1. és 2. kategóriában a Magyar Onkológia Szerkesztőbizottsága által
- a 3. kategória esetében a közlemények internetes letöltéseinek száma (látogatottság) alapján, a Magyar Onkológusok Társasága® Elnöksége által
- az elbírálás határideje valamennyi kategóriában: 2017. április 15.
- az eredményt a MOT® a *Magyar Onkológia* 2017. évi 2. számában a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozza, továbbá a MOT® a nyerteseket külön, írásban is értesíti az elbírálási határidő leteltét követő 15 napon belül
- a pályázati felhívás és az eredményhirdetés a MOT® honlapján is közzétételre kerül
- a díj átadása a MOT® XXXII. Kongresszusán (Debrecen, 2017. nov. 16–18.) történik

Budapest, 2017. február 10.

Dr. Mangel László
a MOT® elnöke

Dr. Ágoston Péter
a MOT® főtítkára

Dr. Tímár József
a Magyar Onkológia Főszerkesztője

Dr. Vincze Borbála
a MOT® kincstárnoka