

Inhibitory tyrosinové kinázy (TKI) v léčbě chronické myeloidní leukémie – informace pro nemocné

Autor: Prof. MUDr. Edgar Faber, CSc., Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

Rukopis recenzovali: prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc. a doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

Mechanismus účinku

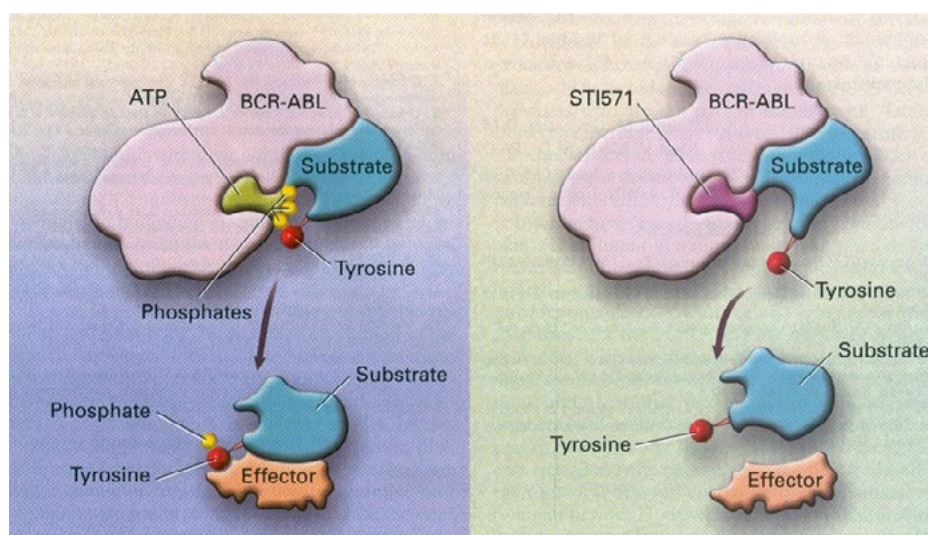
CML je jednou ze čtyř nejčastějších leukemií. Jak je vystiženo v jejím názvu, v krvi při ní obíhají velké počty nemocných bílých krvinek (leukocytů, resp. myeloidních buněk) a postup nemoci je pomalý (chronický). Podle současných názorů vzniká nemoc pravděpodobně v jedné nebo v několika málo mateřských krvetvorných buňkách a je způsobena získanou změnou genů, jež vede ke vzniku nového leukemického genu nazývaného BCR/ABL. Jeho vznik je ve většině případů vázán na vznik nového chromosomu (tzv. chromosomu Philadelphia), který vznikne výměnou částí chromosomů 9 a 22. Gen BCR/ABL vede ke vzniku chybné (pozměněné, nádorové) bílkoviny (proteinu) p210, která se stejně jako leukemický gen ve zdravých bílých krvinkách vůbec nevyskytuje. P210 funguje jako enzym – tyrosinová kináza (TK), jehož působení není v leukemických buňkách regulované a dochází při něm k účinku na další bílkoviny. Tyto účinky p210 změní řídicí procesy probíhající v buňce natolik, že se buňka stane nemocnou - nedokáže plnit běžné funkce, vymyká se kontrole, rychleji se množí a žije déle než normální zdravé krvinky. V důsledku toho se nemocné leukemické buňky v těle hromadí, až nakonec začnou nemocnému způsobovat potíže. TKI (inhibitory TK) jsou malé molekuly, které působí na p210 tak, že „zapadnou“ do aktivního místa enzymu (jako klíč do zámku) a enzym tak vyřadí z činnosti (inhibují jej) (viz obrázek). Jednotlivé TKI inhibují p210 díky odlišnostem v struktuře svých molekul s různou účinností, také kvůli malým odlišnostem ve struktuře bílkoviny p210. Tyto odlišnosti vznikají v důsledku mutací (změn) v leukemickém genu BCR/ABL a mohou způsobit i úplnou neúčinnost určitého TKI, zatímco jiný typ TKI si účinnost (přes přítomnost mutace) může stále zachovat.

Všeobecné informace o užívání TKI

Pro optimální účinek TKI je nezbytné, aby byly užívány pravidelně každý den, pokud lékař nerozhodne z nějakých dosta-

tečně závažných důvodů u vybraného nemocného jinak. Je prokázáno, že pokud nemocný neužije více než 10 % plánovaných dávek (tedy pacient vynechá denní dávku léku přibližně po dobu 10 dní během tříměsíčního intervalu) zhoršuje se tím od-

jí do tkání a jsou dostatečně účinné ke zničení leukemických buněk. TKI sice nezabíjejí zdravé buňky (jako to dělají cytostatika používaná při klasické chemoterapii), ale podle svých strukturních odlišností mohou působit i na jiné cíle a v jiných buňkách



Obrázek: schematické znázornění účinku TKI (na obrázku STI571, což je první označení pro imatinib) na leukemickou bílkovinu BCR-ABL (tyrosinovou kinázu p210). TKI zablokuje v enzymu místo pro ATP, nedojde k přenosu molekuly fosforu (P) na substrát (Substrate), který je bez možnosti navázat aktivátor (Effector) neaktivní a důsledkem toho nedojde ke spuštění dalších procesů, jejichž následkem je leukemizace buňky.

pověď na léčbu. Je známé, že k vynechání léku vedou různé důvody (od obyčejného zapomenutí až po cílené vynechání dávek např. z důvodu dovolené, rodinné oslavy nebo nežádoucího účinku). Je žádoucí, aby si každý pacient našel vlastní metody, jak na užití léku nezapomenout (např. použitím dávkovače léků nebo chytrého telefonu, kontrola rodinnými příslušníky). Dále je velmi vhodné všechny nejistoty a problémy spojené s léčbou (nežádoucí účinky nebo vynechání dávek) otevřeně diskutovat se svým lékařem.

TKI se v těle chovají jako jiné léky. Protože se podávají ve formě tablet ústy, musí se nejprve vstřebat ze zažívacího systému a po dosažení určité hladiny v krvi pronika-

než leukocytech. Z toho pak vyplývají jejich nežádoucí účinky, které jsou více či méně specifické pro daný inhibitor. Protože některé nežádoucí účinky TKI se mohou vyskytnout vzácně a jiní lékaři s možností jejich výskytu nemusí být dostatečně obeznamenáni, je vhodné o výskytu nových potíží informovat svého ošetřujícího hematologa. TKI jsou - jako většina jiných léků - odbourávány v játrech a jsou vylučovány převážně ve žluči zažívacím systémem z těla. Protože v játrech se odbourávají i jiné léky, které nemocný užívá, může při současném působení TKI a některých jiných léků dojít k tzv. lékovým interakcím (jeden lék ovlivňuje hladinu v krvi a účinnost toho druhého). Během léčby TKI se ►►►

nedoporučuje jíst grapefruity, karambolu, sevilské pomeranče, pít grapefruitový džus a třezalkový čaj. Tyto potraviny mohou do různé míry ovlivnit účinek TKI. Riziko lékových interakcí je u různých TKI různé vysoké a různě rizikové nejen z hlediska ovlivnění účinku TKI, ale na druhé straně i z hlediska možnosti ovlivnění účinku jiného léku (např. léků proti nepravidelnosti srdečního rytmu nebo léků proti krevní srážlivosti). Je proto vhodné informovat lékaře o všech užívaných lécích a v případě předpisu nových léků jej informovat o užívání TKI. V případě nejistoty lze možnost lékové interakce ověřit u ošetřujícího hematologa.

Plodnost a možnost bezpečného početí

O možnosti ovlivnění plodnosti a bezpečného početí nejsou u většiny TKI k dispozici dostatečné údaje. Jedinou výjimkou je do určité míry imatinib, u něhož se podle dostupných informací má za to, že muži užívající imatinib mohou i během léčby se svými partnerkami bezpečně počít zdravé děti. Muži léčení ostatními TKI musí před plánovaným početím léčbu po domluvě s ošetřujícím hematologem přerušit. Vzhledem k tomu, že většina TKI je toxická pro plod, pro ženy v plodném věku platí během léčby CML s TKI jednoznačné doporučení zajištění bezpečné antikoncepce pro hrozí-

cí riziko poškození plodu lékem. Pokud je podezření, že došlo k selhání antikoncepce (dochází k opoždění cyklu) je nezbytné ihned informovat ošetřujícího hematologa, zajistit provedení těhotenského testu a v případě positivity okamžitě přestat užívat TKI. Během léčby CML lze v případě optimální odpovědi na léčbu naplánovat pokus o početí po domluvě s ošetřujícím hematologem. Je to složitá situace, která se řeší přísně individuálně, vyžaduje pečlivou přípravu a sledování nemocné. TKI se vylučují i do mateřského mléka a jejich užívání během kojení je nevhodné. ■ ■ ■

Imatinib

preparát **Glivec**,
výrobce **Novartis**

Jako první TKI byl objeven a také do běžné léčebné praxe zaveden preparát imatinib. Účinek imatinibu byl objeven v polovině 90-tých let minulého století a nemocným byl poprvé podán v roce 1998. Pro běžnou léčbu pacientů byl uvolněn v roce 2001. V letech 1998 až 2001 proběhlo klinické zkoušení, které prokázalo, že imatinib je u CML výrazně účinnější než do té doby neúčinnější lék interferon alfa. V současné době je již jasné, že pokud je po imatinibu dosažena optimální odpověď a tato odpověď se daří pokračující léčbou udržet, pravděpodobnost přežití takového nemocného s CML se vyrovná ostatní populaci a leukemie jej s vysokou pravděpodobností neohrozí. Uvažuje se dokonce, že by imatinib (ale i jiné TKI) mohl po dlouhodobé léčbě vést v některých případech i k úplnému vyléčení CML. Tuto možnost a to, u kterých nemocných bude možno za určité situace léčbu bezpečně přerušit, ověřují probíhající klinické studie. Imatinib je

schválen pro použití ve všech fázích CML v první linii léčby. Během krátké doby se očekává, že po vypršení výhradních práv (patentu) na výrobu imatinibu budou v lékárnách dostupné tzv. generické přípravky imatinibu, tj. jinak pojmenované léky stejného nebo podobného složení vyráběné jinými firmami.

Způsob užívání

Lék se užívá obvykle v jedné dávce během nebo bezprostředně po jídle a měl by se zapít dostatečným množstvím tekutin. Po užití se doporučuje nemocným asi půl hodinu odpočívat s cílem snížit nežádoucí účinky stran zažívací soustavy (zejména bolesti žaludku a nevolnost). K léčbě jsou dostupné tabletky s obsahem 100 a 400mg imatinibu, které mohou být nemocnými různě snášeny. Obvyklá dávka je 400mg jednou denně, ale lékaři mohou z různých důvodů dávku upravit v rozmezí 200 až 800mg. Při vyšších dávkách je pak vhodnější lék užívat ve dvou dávkách ve 12-ti hodinovém intervalu.

Nežádoucí účinky

Jsou vypsány v tabulce. Během prvních

týdnů jsou to zejména změny v krevním obraze (pokles leukocytů, trombocytů nebo rozvoj chudokrevnosti). Při řešení těchto nežádoucích účinků musí lékař pacienta kontrolovat častěji, někdy musí podat růstové faktory k povzbuzení tvorby bílých krvinek nebo dokonce transfuze červených krvinek nebo destiček. Z dlouhodobých nežádoucích účinků se u imatinibu vyskytují zejména otoky (končetin, obličeje a očních víček), svalové křeče, bolesti žaludku nebo průjem a kožní vyrážky. Při vyšetření biochemických parametrů může lékař zjistit zvýšení jaterních nebo pankreatických testů případně odchylky v hladinách minerálů. Některé z nežádoucích účinků lze zvládat bez zvláštních opatření, naopak u některých je nezbytné podávat další léky (např. hořčík, léky na odvodnění). Některé z dlouhodobých nežádoucích účinků totiž nečiní (snížení pigmentace kůže, změny přestavby kostí), naopak některé mohou vést k úplnému ukončení léčby imatinibem (zhoršení zeleného zákalu očí, závažné změny jaterních testů nebo těžká kožní alergie). ■ ■ ■

Dasatinib

preparát **Sprycel**,
výrobce **Bristol-Myers Squibb**

Je při testování ve zkumavce účinnější na leukemické buňky než imatinib. Je vhodný pro léčbu CML ve všech fázích v první linii nebo v dalších liniích po selhání jednoho nebo dvou jiných preparátů. V České republice nicméně není schválena jeho úhrada pojišťovnami v první linii léčby v chronické fázi CML. Toto omezení může být v budoucnu zrušeno. Dasatinib účinkuje na řadu dalších cílů a má například účinky i na obranyschopnost (imunitní systém).

Způsob užívání

Dasatinib se obvykle podává jednou denně bez ohledu na jídlo v dávce 100mg.

V některých situacích se doporučuje vyšší dávka, až 140mg a jindy lékař rozhodne dávku (většinou kvůli nežádoucím účinkům) snížit na 80 až 40mg denně. Během užívání dasatinibu se nedoporučuje užívat léky používané ke snížení tvorby žaludečních kyselin, protože nedostatek žaludečních kyselin nepříznivě ovlivňuje vstřebávání dasatinibu. Pokud má nemocný potíže, pro které musí léky proti žaludeční kyselině užívat (např. pálení záhy nebo léčba vředové choroby), doporučuje se užívat krátkodobě působící léky a užít je až alespoň 2 hodiny po užití dasatinibu.

Nežádoucí účinky

Jsou vypsány v tabulce. Během prvních týdnů jsou to zejména změny v krevním obraze (pokles leukocytů, trombocytů nebo

rozvoj chudokrevnosti). Při řešení těchto nežádoucích účinků musí lékař pacienta kontrolovat častěji, někdy musí podat růstové faktory k povzbuzení tvorby bílých krvinek nebo dokonce transfuze červených krvinek nebo destiček. Z dlouhodobých nežádoucích účinků se u dasatinibu vyskytují zejména plicní výpotky (tj. zadržování nadměrného množství tekutiny v pohrudniční dutině). Ty se projevují zejména dušností a suchým dráždivým kašlem. Nemocný by měl tyto potíže telefonicky ohlásit svému hematologovi a domluvit si dřívější kontrolu například v případě, že po přeléčení běžné infekce dýchacích cest u něj přetrvává neúměrně dlouho kašel. Často bývá současně dušnost a nárůst hmotnosti. ■ ■ ■

Nilotinib

preparát Tasigna, výrobce Novartis

Je při testování ve zkumavce účinnější na leukemické buňky než imatinib. Je vhodný pro léčbu CML ve všech fázích v první linii nebo v dalších liniích po selhání jednoho nebo dvou jiných preparátů. Nilotinib má ze všech TKI pravděpodobně nejvyšší riziko interakcí s jinými léky. Tato rizika samozřejmě lékaři při zahájení léčby nilotinibem pečlivě zváží. Pro nasazování nových léků platí doporučení užívání těchto léků konzultovat s ošetřujícím hematologem.

Způsob užívání

Nilotinib se na rozdíl od ostatních TKI podává dvakrát denně nalačno v dávce 300 nebo 400mg (2 tbl á 150 resp. 200mg). Lék by se měl užít nejdříve 2 hodiny po jídle a další hodinu poté se nedoporučuje nic jíst

(pít tekutiny je možné). Toto doporučení je nezbytné dodržovat proto, že po jídle dochází k rychlejšímu vstřebávání léku a tím i zvýšení rizika vzniku nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky

Jsou vypsány v tabulce. Během prvních týdnů jsou to zejména změny v krevním obraze (pokles leukocytů, trombocytů nebo rozvoj chudokrevnosti). Při řešení těchto nežádoucích účinků musí lékař pacienta kontrolovat častěji, někdy musí podat růstové faktory k povzbuzení tvorby bílých krvinek nebo dokonce transfuze červených krvinek nebo destiček. Z dlouhodobých nežádoucích účinků se u nilotinibu vyskytují zejména kožní vyrážky, bolesti hlavy. Při vyšetření biochemických parametrů lékař může zjistit zvýšení jaterních nebo pankreatických testů. V naprosté většině případů není pro tyto laboratorní změny nezbytné léčbu přerušovat nebo ukončit. Výjimečně může dojít pří-

mo k zánětu slinivky břišní a v tom případě se léčba ukončit musí. V poslední době je v souvislosti s léčbou nilotinibem diskutován vyšší výskyt cukrovky, zvýšených hladin krevních tuků (včetně cholesterolu) a výskyt cévních ischemických příhod. Přesné riziko výskytu těchto nežádoucích změn a příhod doposud není jasné, ale je zřejmé, že k nim mají vyšší náchylnost pacienti s rizikem pro tzv. civilizační onemocnění (např. obezita nebo pacienti s už prodělanou cévní příhodou, hypertenzí nebo poruchou snášenlivosti cukru). Při vysokém riziku komplikací (např. u pacienta s cukrovkou, po srdečním nebo mozkovém infarktu) hematolog nilotinib obvykle nenasadí. U některých pacientů stačí přidat do léčby další léky (např. na snížení krevních tuků) nebo účinněji zavést preventivní režimová opatření (zejména přestat kouřit, změnit stravovací návyky a zvýšit pohybové aktivity). ■ ■ ■

Ponatinib

preparát Iclusig, výrobce Ariad

Je při testování ve zkumavce účinnější na leukemické buňky než imatinib. Je vhodný pro léčbu CML ve všech fázích ve druhé linii po selhání jednoho nebo dvou jiných preparátů a to zejména v případě výskytu specifické mutace T315I, při níž jsou u CML neúčinné všechny ostatní TKI. Ponatinib má určité riziko interakcí s jinými léky. Tato rizika samozřejmě lékaři při zahájení léčby ponatinibem pečlivě zváží. Pro nasazování nových léků však platí doporučení tyto konzultovat s ošetřujícím hematologem.

Způsob užívání

Ponatinib se podává jednou denně nalačno v dávce 15 až 45mg. Během užívání ponatinibu se nedoporučuje užívat léky používané ke snížení tvorby žaludečních kysel-

lin, protože nedostatek žaludečních kyselin nepříznivě ovlivňuje vstřebávání ponatinibu. Pokud má nemocný potíže, pro které musí léky proti žaludeční kyselině užívat, doporučuje se užívat krátkodobě působící léky a užít je až alespoň 2 hodiny po užití ponatinibu.

Nežádoucí účinky

Jsou vypsány v tabulce. Během prvních týdnů jsou to zejména změny v krevním obraze (pokles leukocytů, trombocytů nebo rozvoj chudokrevnosti). Při řešení těchto nežádoucích účinků musí lékař pacienta kontrolovat častěji, někdy musí podat růstové faktory k povzbuzení tvorby bílých krvinek nebo dokonce transfuze červených krvinek nebo destiček. Z dlouhodobých nežádoucích účinků se u ponatinibu vyskytují zejména teploty, bolesti břicha a někdy zánět slinivky břišní. Při vyšetření biochemických parametrů lékař může zjistit zvýšení jaterních nebo

pankreatických testů. V naprosté většině případů pro tyto laboratorní změny není nezbytné léčbu přerušovat nebo ukončit. V případě zánětu slinivky břišní se léčba ukončit musí. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou cévní ischemické příhody postihující tepenný a někdy i žilní systém (trombózy). Přesné riziko výskytu těchto nežádoucích příhod doposud není jasné, ale je zřejmé, že jejich výskyt závisí na dávce ponatinibu a mají k nim vyšší náchylnost pacienti s rizikem pro tzv. civilizační onemocnění. Při vysokém riziku komplikací (např. u pacienta s cukrovkou, po srdečním nebo mozkovém infarktu) hematolog ponatinib obvykle nenasadí. Výjimkou může být ale mutace T315I a v tom případě je nezbytné provést všechna opatření k zabránění vzniku cévní příhody (např. nasazení léků účinkujících proti krevním destičkám nebo krevnímu srážení, apod.). ■ ■ ■

Bosutinib

preparát Bosulif, výrobce Pfizer

Z dosavadních studií je zřejmé, že bosutinib je alespoň tak účinný jako imatinib. Je vhodný pro léčbu CML ve všech fázích ve druhé linii po selhání jednoho nebo dvou jiných preparátů. Bosutinib má ve srovnání s ostatními TKI střední riziko interakcí s jinými léky. Tato rizika samozřejmě lékaři při zahájení léčby bosutinibem pečlivě zváží. Pro nasazování nových léků však platí doporučení tyto konzultovat s ošetřujícím hematologem.

Způsob užívání

Bosutinib se podává jednou denně obvykle v dávce 500 mg. Při nežádoucích

účincích lze dávku snížit až na 300mg denně. Během užívání bosutinibu se nedoporučuje užívat léky určené ke snížení tvorby žaludečních kyselin, protože nedostatek žaludečních kyselin nepříznivě ovlivňuje vstřebávání bosutinibu. Pokud má nemocný potíže, pro které musí léky proti žaludeční kyselině užívat, doporučuje se užívat krátkodobě působící léky a užít je až alespoň 2 hodiny po užití bosutinibu.

Nežádoucí účinky

Jsou vypsány v tabulce. Během prvních týdnů jsou to zejména změny v krevním obraze (pokles leukocytů, trombocytů nebo rozvoj chudokrevnosti). Při řešení těchto nežádoucích účinků musí lékař pacienta kontrolovat častěji, někdy musí podat růs-

tové faktory k povzbuzení tvorby bílých krvinek nebo dokonce transfuze červených krvinek nebo destiček. Z dlouhodobých nežádoucích účinků se u bosutinibu vyskytují zejména zažívací potíže (bolesti břicha, nevolnost až zvracení) a zejména průjmy, které postihují většinu nemocných. Dále se mohou vyskytnout kožní alergické reakce, bolesti hlavy nebo teploty. Při vyšetření biochemických parametrů lékař může zjistit zvýšení jaterních nebo pankreatických testů. V naprosté většině případů pro tyto laboratorní změny není nezbytné léčbu přerušovat nebo ukončit. Výjimečně může dojít přímo k zánětu slinivky břišní a v tom případě se léčba ukončit musí. ■ ■ ■

Přehled nežádoucích účinků všech aktuálně dostupných TKI v České republice

Preparát	Nejdůležitější nežádoucí účinky
Imatinib (Glivec)	<ul style="list-style-type: none"> • Zpočátku léčby: pokles počtu bílých krvinek a destiček, chudokrevnost • Zadržetí tekutin v těle s tvorbou otoků (dolní končetiny, obličej, oční víčka) • Bolest žaludku, nevolnost až zvracení • Průjmy • Svalové křeče • Kožní vyrážky • Změny hladin minerálů • Zvýšení jaterních testů • Poměrně malé riziko lékových interakcí
Dasatinib (Sprycel)	<ul style="list-style-type: none"> • Zpočátku léčby: pokles počtu bílých krvinek a destiček, chudokrevnost • Zadržetí tekutin v těle s tvorbou výpotků v pohrudniční dutině • Působení na imunitní systém, infekce nebo horečky • Lékové interakce: léky na snížení tvorby žaludeční kyseliny snižují vstřebávání dasatinibu • Riziko jiných lékových interakcí je nízké
Nilotinib (Tasigna)	<ul style="list-style-type: none"> • Zpočátku léčby: pokles počtu bílých krvinek a destiček, chudokrevnost • Kožní vyrážky • Bolesti hlavy • Zánět slinivky břišní • Zvýšené vypadávání vlasů • Cévní ischemické příhody (na končetinách, ale i v orgánech) • Hyperglykemie • Zvýšení hladiny krevních tuků • Změny hladin minerálů • Zvýšení pankreatických enzymů • Zvýšení jaterních testů • Poměrně značné riziko lékových interakcí
Ponatinib (Iclusig)	<ul style="list-style-type: none"> • Zpočátku léčby: pokles počtu bílých krvinek a destiček, chudokrevnost • Bolesti břicha • Teploty • Zánět slinivky břišní • Zvýšení pankreatických enzymů • Zvýšení jaterních testů • Cévní ischemické příhody (na končetinách, ale i v orgánech) a žilní trombózy • Lékové interakce: léky na snížení tvorby žaludeční kyseliny snižují vstřebávání ponatinibu • Riziko jiných lékových interakcí je středně vysoké
Bosutinib (Bosulif)	<ul style="list-style-type: none"> • Zpočátku léčby: pokles počtu bílých krvinek a destiček, chudokrevnost • Průjmy, bolesti břicha, nevolnost, zvracení • Kožní vyrážky • Bolesti hlavy • Zánět slinivky břišní • Zvýšení pankreatických enzymů • Zvýšení jaterních testů • Lékové interakce: léky na snížení tvorby žaludeční kyseliny snižují vstřebávání bosutinibu • Riziko jiných lékových interakcí je středně vysoké

Poznámka: všechny uvedené TKI nepříznivě působí na vývoj plodu, ženám v plodném věku se jednoznačně doporučuje zajištění bezpečné antikoncepce. Při nechtěném otěhotnění je nezbytné ihned přerušit léčbu a informovat ošetřujícího hematologa. Během léčby TKI se také nedoporučuje kojení.