

Smjernice KROHEM-a za  
kroničnu mijeloičnu Philadelphia  
pozitivnu leukemiju 2025-26  
v 2.1

svibanj 2026.

# Radna skupina KROHEM-a za izradu smjernica KML

- Dubravka Sertić
- Margareta Radić Antolic
- Delfa Radić Krišto
- Ozren Jakšić
- Dubravka Čaržavec
- Ivana Franić Šimić
- Nadira Duraković
- Pavle Rončević
- Renata Zadro
- Inga Mandac Smoljanović
- Dragana Grohovac
- Aron Grubešić
- Monika Kolundžić
- Marko Žarak
- Jasminka Sinčić Petričević
- Rajko Kušec

# Uvod

- Ishod bolesnika s novodijagnosticiranom Philadelphia pozitivnom KML u kroničnoj fazi (KF) danas je gotovo isti kao kod osoba bez KML
- Razvijena je osjetljiva i specifična dijagnostika za praćenje MRD
- Postoji na tržištu više TKI koji se razlikuju po djelotvornosti, podnošljivosti, ranoj i kasnoj toksičnosti te cijeni
- Od zadnjih preporuka iz 2020. godine dopunjena je Lista lijekova HZZO novim lijekovima (generički dasatinib, bosutinib i nilotinib, te asciminib). Lista lijekova HZZO sada sadrži šest inhibitora tirozin kinaze.
- Učinjeno je mnogo velikih kliničkih studija te je sada jasnije mjesto različitih TKI u liječenju KML, te kako dozirati pojedine TKI da bi se reducirale nuspojave uz zadržavanje prihvatljivog terapijskog odgovora
- 2022 objavljena nova WHO klasifikacija hematoloških neoplazmi (negiranje AF kod KML)
- 2025 objavljene nove ELN smjernice

# Dijagnostički postupnik

- KKS, (sa diferencijalnom krvnom slikom iz obojenog krvnog razmaza)
- Citomorfologija koštane srži: citološki aspirat, biopsija kosti (može biti važno zbog stupnja fibroze, te može otkriti nakupine blasta - svakako učiniti ukoliko se sumnja na uznapredovalu bolest)
- Citogenetika koštane srži (G-pruganje, FISH)
- Kvalitativni RT-PCR na *BCR::ABL1* iz KS uz određivanje tipa prijepisa *BCR::ABL1*\*
- Imunofenotipizacija KS (može otkriti početnu limfoblastičnu transformaciju usprkos broju blasta koji odgovara kroničnoj fazi - važno zbog određivanja liječenja)

\*2-4% bolesnika ima atipični prijepis *BCR::ABL1* gdje nedostaje ABL1 exon a2 (e13a3 ili e14a3) ili su rezultat atipičnog BCR veznog mjesta (e1a2, e6a2, e8a2, e19a2). U takvim slučajevima bolest se ne može pratiti standardiziranim kvantitativnim PCR-om. Iznimka je prijepis e1a2 koji je moguće pratiti ali nije standardiziran prema IS i učestaliji je kod Ph+ ALL.

# Dijagnostički postupnik II

- Fizikalni pregled (veličina slezene palpacijom u cm ispod LRL - obavezno radi određivanja rizika, UZV je korisno učiniti ali nije obavezno)
- Standardna biokemija uz serologiju na B i C hepatitis, kolesterol, amilaza i/ili lipaza, HbA1c
- EKG
- Ostale pretrage mogu biti bazirane individualno kod bolesnika s komorbiditetom i značajnostima u anamnezi

\*

## Razlike u definiciji faza bolesti prema ELN, ICC i WHO klasifikaciji

Faza KML		ELN 2020 <sup>1</sup>	ICC 2022 <sup>2</sup>	WHO 2022 <sup>3</sup>
Kronična faza (KF)	KS i PK blasti	<15%	<10%	<20%
	Nema kriterija koji su navedeni za KML-AF, i blastičnu transformaciju			
Ubrzana faza (AF)	PK i KS - blasti	15-29%	10-19%	
	PK blasti+promijelociti	≥30%	-	
	Trc (x10 <sup>9</sup> /L)	<100 <small>ako nije uzrokovano terapijom</small>	-	
	PK bazofili	≥20%	≥20%	
	Splenomegalija	-	Prisutna ili se pogoršava usprkos terapiji TKI	
	Citogenetika	Nastanak novih ACA tijekom terapije	ACA pri dg ili nastanak novih ACA tijekom terapije	
Blastična transformacija (BT)	PK/KS blasti	≥30%	≥20% <sup>a</sup>	≥20% <sup>a</sup>
	CNS ili ekstramedularna bolest, osim jetre i slezene			

<sup>1</sup>Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006;108(6):1809-1820. doi:10.1182/blood-2006-02-005686

<sup>2</sup>Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140:1200–28

<sup>3</sup>Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumors: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022;36:1703–19.

<sup>a</sup>prisutnost limfoblasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži, čak i < 10%, nosi mogućnost predstojeće blastične transformacije i zahtijeva daljnju kliničku i genetičkusku obradu;

# Izračun i usporedba prognostičkih rizičnih bodovnih sustava za KML

Bodovni sustav	Izračun	Definicija rizičnih skupina
Sokal	$\text{Exp } 0,0116 \times (\text{dob} - 43,4)$ $+ 0,0345 \times (\text{veličina slezene} - 7,51)$ $+ 0,188 \times [(\text{trombociti} / 700)^2 - 0,563]$ $+ 0,0887 \times (\text{blasti u PK} - 2,10)$	Nizak rizik < 0,8 Umjeren rizik 0,8 – 1,2 Visok rizik > 1,2
ELTS EUTOS long-term survival score	$0,0025 \times (\text{dob}/10)^3$ $+ 0,0615 \times \text{veličina slezene}$ $+ 0,1052 \times \text{blasti u PK}$ $+ 0,4104 \times (\text{broj trombocita}/1000)^{-0,5}$	Nizak rizik < 1,5680 Umjeren rizik 1,5680 – 2,2185 Visok rizik > 2,2185

	Nizak rizik		Umjeren rizik		Visok rizik	
	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
Ukupno desetogodišnje preživljenje	89%	88%	81%	79%	75%	68%
Šestogodišnja smrtnost zbog leukemije	3%	2%	4%	5%	8%	12%

ELTS EUTOS bodovni sustav za dugoročno preživljenje i smrtnost zbog leukemije: dob u godinama, veličina slezene ispod rebranog ruba u centimetrima pri palpaciji, blasti u % u perifernoj krvi na diferencijalnoj krvnoj slici, broj trombocita u  $10^9/L$  (sve vrijednosti prije početka liječenja). Izračun na: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)

## Alternativni bodovni sustav za starije od 70 godina EUTOS score

Bodovni sustav	Izračun	Definicija rizičnih skupina
EUTOS	7x bazofili + 4x slezena	Nizak rizik $\leq 87$ Visok rizik > 87

## Dodatni kriteriji za visoki rizik u 1.kroničnoj fazi KML

- Dodatne visokorizične promjene u Philadelphia pozitivnim stanicama (ACA/Ph+): +8, dvostruki Ph (+Ph), i(17q), +19, -7/7q-, 11q23, 3q26.2 , kompleksni kariotip (3 ili više strukturne promjene)\*
- Jaka fibroza u PHD kosti\*\* (gradus 3)

\*Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Leukemia*. 2020;10.1038/s41375-020-0826-9. doi:10.1038/s41375-020-0826-9

\*\* Hidalgo-López JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: Assessment of potential value. *Cancer*. 2018;124(19):3849-3855. doi:10.1002/cncr.31663

- Panel eksperata ELN nije uspio dogovoriti novu definiciju stupnjevanja bolesti prema fazama. Nije potpuno usvojena definicija WHO ali se slažu da broj blasta  $\geq 20\%$  prognostički definira blastičnu transformaciju što je sukladno i definiciji akutne leukemije\*
- Za visoki rizik (samo za 1. KF) prema KROHEM-u koristiti:
  - ELTS score za mlađe od 70 godina i EUTOS score za starije od 70 godina
  - Dodatne visokorizične promjene u Ph+ stanicama (ACA/Ph+): +8, dvostruki Ph (+Ph), i(17q), +19, -7/7q-, 11q23, 3q26.2 , kompleksni kariotip (3 ili više strukturne promjene)
  - fibroza gradusa 3 u KS

za određivanje visokog rizika (dovoljan je jedan od navedenih kriterija)

**Blastična transformacija  $\rightarrow \geq 20\%$  blasta\***

# Definicija molekularnog odgovora

Minimalni zbroj prijepisa kontrolnog gena *ABL1* za ocjenu dubine molekularnog odgovora

	MMR	MR <sup>4</sup>	MR <sup>4,5</sup>	MR <sup>5</sup>
Minimalan zbroj prijepisa kontrolnog gena <i>ABL1</i>	10 000 <i>ABL1</i> *	10 000 <i>ABL1</i>	32 000 <i>ABL1</i>	100 000 <i>ABL1</i>
Razina <i>BCR::ABL1</i> prema IS	≤ 0,1%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,001%

\*minimalna osjetljivost za preciznu kvantifikaciju IS, međunarodna skala (engl. *International Scale*)

Termin kompletan molekularni odgovor treba izbjegavati i zamijeniti s: „molekularno nedetektabilna leukemija” uz specifikaciju broja prijepisa kontrolnog gena

**Molekularni odgovor <1% je ekvivalent potpunom citogenetičkom odgovoru (CCyR)**

# Kriteriji za terapijski odgovor ili relaps

Odgovor/relaps	Definicija
Kompletan hematološki odgovor (CHR)	Normalizacija krvne slike s $L < 10 \times 10^9/L$ Trombociti $< 450 \times 10^9/L$ Nema nezrelih stanica (mijelocita, metamijelocita, promijelocita ili blasta u PK Nema simptoma i znakova bolesti niti palpabilna slezena
Citogenetički odgovor	Kompletan citogenetički odgovor (CCR): nema Ph+ metafaza Veliki citogenetički odgovor (MCyR): 0-35% Ph+ metafaza Djelomičan citogenetički odgovor (PCyR) 1-35% Ph+ metafaza Mali citogenetički odgovor: 36-65% Ph+ metafaza
Molekularni odgovor	Rani molekularni odgovor (EMR): $BCR::ABL1(IS) \leq 10\%$ nakon 3 mjeseca Veliki molekularni odgovor (MMR): $BCR::ABL1(IS) < 0,1\%$ Duboki molekularni odgovor (DMR): $BCR::ABL1(IS) \geq MR4$
Relaps	Gubitak CHR Gubitak CCyR ili MR2 Porast $BCR::ABL1(IS) > 1$ log s gubitkom MMR

# Monitoriranje

- KKS uz diferencijalnu KS svaka 2 tjedna do kompletnog hematološkog odgovora ili češće u slučaju hematološke toksičnosti
- RT-qPCR iz PK (samo kod prijepisa e13a2 i e14a2) izraženo kao *BCR::ABL1* % prema IS, prije započinjanja terapije TKI poželjno ali nije obavezno, potom svaka 3 mjeseca i nakon što je postignut MMR zbog mogućnosti kasnijeg prekida terapije. Kod potvrđenog molekularnog odgovora > MR4 može se raditi svaka 4 mjeseca, a stabilnog dubokog molekularnog odgovora (DMR) kroz 2 godine svakih 6 mjeseci. Kod bolesnika u kojih se planira TFR godišnje treba učiniti najmanje 3 mjerenja. Ako se sumnja na smanjenu suradljivost pacijenta u uzimanje lijeka izbjegavati dugi interval između mjerenja. Mogućnost češćeg monitoriranja kod prekida terapije (vidjeti TFR), mijenjanja dnevne doze lijeka ili kod gubitka odgovora. Dodatna RT-qPCR testiranja se mogu raditi ukoliko kinetika molekularnog odgovora nije potpuno jasna, ili ukoliko toksičnost ili netolerancija lijeka dovode do prekida terapije ili promjene doziranja
- Moguće je kvantitativno pratiti i molekularni odgovor i kod prijepisa e1a2 no tada se dobivena vrijednosti uspoređuju s početnom vrijednosti *BCR::ABL1* za dotičnog bolesnika a ne standardizirano prema IS
- Citogenetika može biti korisna kada se učini, ali nije dovoljno osjetljiva za monitoriranje bolesti. Svakako je treba raditi kod bolesnika s atipičnom translokacijom, rijetkim ili atipičnim transkriptom koji se za sada ne mogu monitorirati metodom RT-qPCR, kod rezistencije ili progresije bolesti da se isključe ACA\*, progresije u AF ili BT, te kod neobjašnjive citopenije tijekom liječenja (mogućnost ACA u Ph- stanicama). Učiniti svim bolesnicima nakon 3-6 mjeseci liječenja da se vidi postoji li nepodudarnost u terapijskom odgovoru (npr. mogućnost drugog klonu koji je nemjerljiv metodom RT-qPCR....). Kod atipičnog prijepisa *BCR::ABL1* monitoriranje se obavlja FISH metodom iz koštane srži.
- Imunofenotipizacijom se dokazuje tip blastične transformacije (limfoblasti, mijeloblasti)

\*ACA engl. *additional chromosomal abnormalities*

# Mutacije u ABL1 genu

Metoda - sekvenciranje prema Sangeru

- *ABL1* gena iz periferne krvi ili koštane srži (uzorak koji je korišten za kvantitativni PCR minimalno 100 kopija *BCR::ABL1*)

- NGS

- pri dijagnozi samo kod blastične transformacije
- kod primarne rezistencije ako nema CCyR nakon 12 mjeseci, ili ranije ukoliko se nakon početnog odgovora javi porast *BCR::ABL1*, gubitak CHR ili neuspjeh u postizanju terapijskog cilja u prvoj godini liječenja
- gubitak CCyR (bilo kad)
- porast *BCR::ABL1* za 1 log s gubitkom MMR
- pojava ubrzane faze (AF) ili blastične transformacije (BT)

\*Yoshimaru, Ryo, and Yosuke Minami. "Genetic Landscape of Chronic Myeloid Leukemia and a Novel Targeted Drug for Overcoming Resistance." *International journal of molecular sciences* vol. 24,18 13806. 7 Sep. 2023, doi:10.3390/ijms241813806

\*\*Jabbour, Elias, and Hagop Kantarjian. "Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring." *American journal of hematology* vol. 99,11 (2024): 2191-2212. doi:10.1002/ajh.27443

# NGS mijeloidni panel

- Kod bolesnika refraktornih na TKI koji ne postižu CCyR, regularno uzimaju lijekove, a nemaju *BCR::ABL1* TKD mutacije dokazane Sangerovom metodom koje bi objasnile nedjelotvornost liječenja preporuča se učiniti mijeloidni panel u sklopu kojeg se analiziraju minimalno geni *ABL1* i *ASXL1*<sup>\*</sup>, preporučeno geni *ASXL1*, *RUNX1*, *IKZF1*, *BCORL1*, *KMT2D*, *DNMT3A*, *TET2*, *JAK2* i *TP53*<sup>\*\*</sup> iz uzorka koštane srži (iznimno periferne krvi) vidjeti Smjernice za NGS RG za laboratorijsku dijagnostiku.
- Iznimno kod nekih bolesnika pri dijagnozi, poželjno je pohraniti DNA u laboratoriju
- Pronalazak *ASXL1*<sup>\*\*</sup> mutacije može objasniti rezistenciju na TKI
- Kod bolesnika s blastičnom transformacijom (sukladno smjernicama za akutne leukemije)

\*Yoshimaru, Ryo, and Yosuke Minami. "Genetic Landscape of Chronic Myeloid Leukemia and a Novel Targeted Drug for Overcoming Resistance." *International journal of molecular sciences* vol. 24,18 13806. 7 Sep. 2023, doi:10.3390/ijms241813806

\*\*Jabbour, Elias, and Hagop Kantarjian. "Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring." *American journal of hematology* vol. 99,11 (2024): 2191-2212. doi:10.1002/ajh.27443

# Terapijski ciljevi u liječenju KML

- Spriječiti progresiju prema uznapredovalim fazama bolesti
- Težiti preživljenju bolesnika kao i onih bez KML-a
- Kvaliteta života bez značajnih nuspojava, izbjeći ireverzibilne nuspojave
- Kod što više (mlađih) bolesnika postići remisiju bez uzimanja lijekova (TFR)

# Terapijski ciljevi u liječenju KML (nakon 3, 6 i 12 mjeseci)

Terapijski ciljevi izraženi kao *BCR::ABL1* na međunarodnoj skali (eng. *International Scale, IS*)

	<b>Povoljan</b> Mali rizik razvoja rezistencije Promjena tretmana nepotrebna	<b>Upozoravajući znakovi</b> Moguć rizik od razvoja rezistencije Može nastati potreba za promjenom terapije	<b>Nepovoljan</b> Visoki rizik razvoja rezistencije Promjena liječenja se preporuča
<b>Pri dijagnozi</b>		Visokorizične ACA, ELTS skor visokog rizika	
<b>Nakon 3 mjeseca</b>	≤ 10%	> 10%	> 10%, potvrda unutar 1 – 3 mjeseca
<b>Nakon 6 mjeseci</b>	≤ 1%	> 1 – 10%	> 10%
<b>Nakon 12 mjeseci</b>	≤ 0,1%	> 0,1 – 1%	> 1%
<b>U bilo kojem trenutku tijekom liječenja</b>	≤ 0,1 %	> 0,1 – 1%, gubitak (MMR)*	Gubitak prethodnog odgovora, rezistentne <i>BCR::ABL1</i> mutacije, visokorizične ACA

-Za bolesnike kod kojih se želi postići TFR optimalni odgovor (u bilo kojem trenutku tijekom liječenja) je ≤ 0,0032% (MR<sup>4,5</sup>).

-\*gubitak MMR (*BCR::ABL1* > 0,1%) označava neuspjeh nakon TFR i potrebno je uvesti terapiju

-ACA, dodatne kromosomske anomalije Ph<sup>+</sup> stanica

-Kod prisustva upozoravajućih znakova pažljivije pratiti pacijenta

-Ne postoji pojam suboptimalnog odgovora!

# Liječenje - 1 linija, 1KF

Prema EMA i FDA, registrirani za prvu liniju su imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib i asciminib.

Imatinib, dasatinib, nilotinib i bosutinib su u RH prisutni kao generici što ne utječe na učinkovitost lijeka

Svi bolesnici trebaju dobiti TKI. Kratkotrajna primjena hidroksiureje do potvrde dijagnoze kod simptomatskih bolesnika i visokom leukocitozom. TKI se može primijeniti neovisno o broju leukocita

- **Dob ≤40 godina (uključujući i žene starije od 40 g koje još planiraju trudnoću)**

- Standardni, intermedijalni i visoki rizik

Prvi izbor TKI 2.generacije, alternativno ovisno o cilju liječenja i komorbiditetima asciminib\* (brže djelovanje, više DMR, više kandidata za TFR) ili imatinib (samo za standardni rizik)

- **Dob > 40 godina**

- Standardni i intermedijalni rizik

- Imatinib, alternativni TKI ovisno o komorbiditetima ili cilju liječenja ( npr TFR)

- Visoki rizik

- TKI 2. generacije, alternativno asciminib\* u slučaju kontraindikacija na 2G TKI

Izbor TKI 2.generacije ovisi o komorbiditetima i nekim preboljelim bolestima, očekivanoj ranoj i kasnoj toksičnosti pojedinog TKI, dnevnom ritmu i navikama bolesnika, konkomitentnoj terapiji. Kod propisivanja nilotiniba imati na umu kumulativni rizik od arterijskih okluzivnih događaja.

- \*Budući da ABL1 egzon 2 (a2) kodira 23 aminokiseline SH3 domene, očekuje se da će pacijenti s rijetkim transkriptima koji ne sadrže ABL1 egzon 2 (najčešće e13a3 i e14a3) biti rezistentni na asciminib

## Početno doziranje TKI koji se mogu primijeniti u 1L

- Imatinib 400 mg na dan jednom dnevno uz obrok i veliku čašu vode
- Dasatinib 100 mg ili 60 mg jednom dnevno u isto vrijeme, neovisno o uzimanju obroka
- Bosutinib 400 mg na dan (početna doza 100 mg te postupno podizati dozu svaka 2 tjedna do 300 ili 400 mg ), jedanput dnevno uz obrok
- Nilotinib 600 mg na dan podijeljeno u dvije doze svakih 12 h natašte, (ne jesti 2h prije i 1h nakon uzimanja lijeka)
- Asciminib 80 mg odjednom ili 2x40 mg natašte (ne jesti 2h prije i 1h nakon uzimanja lijeka)

## Izbor TKI prema komorbiditetima

Komorbiditet	Preporuke za izbor TKI*
Kardiovaskularni	<ul style="list-style-type: none"><li>•Preferiraju se bosutinib i imatinib</li><li>• Liječenje postojećih komorbiditeta treba biti u skladu s važećim smjernicama za to stanje, te treba uzeti u obzir sve moguće interakcije između lijekova</li><li>• Uvesti promjene u načinu života, upravljati svim čimbenicima rizika i ispraviti ih (npr. prestanak pušenja, gubitak težine, tjelovježba ili kontrola hiperkolesterolemije, hipertenzije ili dijabetesa).</li><li>•Kontrolirati elektrolite u serumu prije početka liječenja TKI-jem, te ih pratiti cijelo vrijeme.</li><li>•Učiniti EKG prije liječenja</li><li>•Dodatno praćenje, npr. EKG-a i krvnog tlaka, tijekom liječenja potrebno je za određene TKI-je (bosutinib, dasatinib, nilotinib i ponatinib)</li></ul>
Plućne bolesti	Preporučuju se bosutinib, imatinib i nilotinib
Šećerna bolest	Preporučuju se dasatinib, bosutinib, i imatinib
Gastrointestinalni	Preporučuju se dasatinib i nilotinib
Renalni	Preporučuju se dasatinib i nilotinib
Bolesti jetre	Preporučuju se dasatinib i imatinib

\*iznimno se može primijeniti i asciminib ukoliko inhibitori TKI 2G nisu prikladni

# Liječenje - 2.linija TKI, 1 KF

- Druga linija liječenja se primjenjuje u slučaju primarne rezistencije te progresije bolesti tijekom liječenja ili zbog značajnog nepodnošenja 1. linije (nuspojave gr III i IV i perzistentne nuspojave koje negativno utječu na kvalitetu života. Citopenija u prva 3 mjeseca liječenja se ne smatra nuspojavom i treba izbjegavati prekid terapije. Prednost treba dati primjeni faktora rasta hematopoeze , transfuzijama i češćim kontrolama.
- Lijekovi koji su registrirani za terapiju nakon rezistencije na imatinib u 2. liniji su 2. generacija TKI, dasatinib, bosutinib, nilotinib, asciminib te ponatinib (samo za T315I).
- Prije promjene terapije zbog **rezistencije ili progresije** potrebno je učiniti mutacije u *ABL1* genu (sekvenciranje prema Sangeru ili NGS), te citogenetiku. U slučaju pronalaska mutacije u *ABL1* genu, slijedeći lijek odrediti prema nađenoj mutaciji.
- Također je potrebno pouzdano utvrditi suradljivost bolesnika u redovitom uzimanju terapije i razloge eventualnog neredovitog uzimanja (koji se ponekad razgovorom mogu otkloniti promjenom režima uzimanja lijeka ili uz suradnju psihologa).
- Izbor TKI ovisi o mutacijskom statusu, komorbiditetima i nekim preboljelim bolestima, očekivanoj ranoj i kasnoj toksičnosti pojedinog TKI, dnevnom ritmu i navikama bolesnika, konkomitentnoj terapiji.
- Praćenje rezidualne bolesti identično je kao kod prve linije liječenja

# BCR::ABL1 TKD mutacije i izbor TKI

Preporuka izbora TKI kod nekih BCR::ABL1 TKD mutacija

Mutacija	Kontraindiciran kod mutacija <sup>aa</sup>
asciminib	G109D, Y115N, V289I, E355G, E462K, G463D/S, V468F, S501R, I502L, A337V/T, P465S, M244V, F359V/I/C
bosutinib	T315I, V299L, G250E, F317L <sup>bb</sup>
dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C, V299L
nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I
ponatinib	T315M/L, <sup>cc</sup>

<sup>aa</sup> Imatinib je kontraindiciran kod brojnih mutacija. *BCR::ABL35<sub>INS</sub>* je objavljena kod bolesnika koji su bili rezistentni na imatinib iako nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili da TKI 2G mogu nadvladati tu rezistenciju (Berman E, et al. Leuk Res 2016;49:108-112).

<sup>bb</sup> Bosutinib ima minimalnu djelotvornost kod mutacije F317. Nilotinib treba imati prednost pred bosutinibom kod pacijenata s mutacijom F317L.

<sup>cc</sup> Postoje složene mutacije (definirane kao prisustvo  $\geq 2$  mutacije u istom alelu *BCR::ABL1*) koje mogu uzrokovati otpornost na ponatinib, ali one su rijetke nakon liječenja bosutinibom, dasatinibom ili nilotinibom

Prema NCCN v3.2025 / Cross NCP Leukemia 2023

Kod pronalaska mutacije koja nije navedena u tablici pri izbori slijedećeg TKI konzultirati literaturu

# BCR::ABL1 TKD mutacije i izbor TKI

Preporuka izbora TKI kod ovih *BCR::ABL1* TKD mutacija

Mutacija	TKI
M244V	nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib
Y253H	dasatinib, bosutinib, ponatinib, asciminib
E255K/V	dasatinib, ponatinib, asciminib
V299L	nilotinib, ponatinib, asciminib
T315I	ponatinib, asciminib
F317L/V/I/C,T315A	nilotinib, bosutinib, ponatinib, asciminib
F359V/I/C	dasatinib, ponatinib
A337V/T, L340Q, A344P, A433D, G463D/S, P465S/Q, V468F, F497L, I502L/N, V506L/M	Bilo koji ATP-kompetitivni TKI

Prema 2025 European LeukemiaNet recommendations for management of chronic myeloid leukemia

# Liječenje - 2. linija - rezistencija na 1L, 1KF

- Dasatinib 100 mg/dan,
- Bosutinib 500 mg/dan, (eskalacija doze od 100 mg naviše)
- Nilotinib 2x400 mg/dan, natašte svakih 12 sati
- Asciminib 2x40 mg/dan natašte ili 80 mg jednom dnevno
- Ponatinib u slučaju nalaza mutacije T315I ili u slučaju da je u 1L korišten TKI 2G , početna doza 45 mg/dan

U slučaju da je u 1L primijenjen TKI 2G, imatinib nije opcija nakon rezistencije

U slučaju da se nađe mutacija koja pokazuje rezistenciju na jedan TKI a osjetljivost na drugi, moguća je zamjena 2G TKI (npr. Y253H kod nilotiniba, dasatinib je dobra opcija)

U slučaju rezistencije na 1L (nepostizanje CCyR, TKI 1. ili 2.G) potrebno je učiniti NGS mijeloidni panel zbog mogućeg nalaza *ASXL1* mutacije

## Liječenje - 2. linija i slijedeće linije kod nepodnošenja ili nuspojava na 1L, 1KF

U slučajevima nuspojava ili nepodnošenja TKI, ako su iste ovisne o dozi lijeka, prednost dati prilagodbi doziranja nego promjeni TKI

- U slučajevima **nepodnošenja** imatiniba u 2. liniji izabrati TKI druge generacije ili asciminib.
- Ukoliko je primijenjen u 1.liniji TKI 2G u slučaju nuspojava ili nepodnošljivosti primjenjuje se u 2. liniji TKI 2. generacije ili asciminib. Ukoliko isti zbog komorbiditeta ili očekivanih nuspojava nisu prihvatljivi tada u obzir može doći i imatinib (npr. u slučaju pleuralnih izljeva nakon dasatiniba izbjegavati bosutinib)
- **Također kod bolesnika kod kojih se mijenja TKI zbog zbog nuspojava ili nepodnošenja, razumno je početnu dozu novog TKI dati nižu pa onda prema potrebi povišivati.**
- U slučaju kontraindikacija za neki lijek ili očekivanim nuspojavama u pacijenta s komorbiditetom može se ili prilagoditi konkomitantna terapija (npr. kod šećerne bolesti i nilotiniba) ili neki lijek s obrazloženjem preskočiti u razmatranju za terapiju (npr. određene aritmije i nilotinib, pleuralni izljev i dasatinib).
- Nakon redukcije doze potrebno je pažljivo pratiti molekularni odgovor

## Liječenje nakon 2. linije 1 KF - rezistencija na prethodnu terapiju

- U slučaju **rezistencije** na 2 TKI (imatinib i jedan 2G) nakon 2.linije lijekovi izbora su ponatinib i asciminib
- Početna dnevna doza ponatiniba je 45mg a nakon postizanja CCyR ili molekularnog odgovora MR2 doza se snizuje na 15 mg /dan
- Za asciminib je dnevna doza 2x40 mg ili 80 mg jednom dnevno (kod mutacije T315I 2x200mg\*)
- Razmotriti alogeničnu transplantaciju KMS kod prikladnih i rizičnih bolesnika

\*terapija odobrena od EMA-e za odrasle bolesnike koji su rezistentni, intolerantni ili neprikladni za ponatinib

# Liječenje KML, primarno ubrzana faza (AF), 1L

Liječenje kao kod visokorizične kronične faze

- Pacijenti koji su odgovorili optimalno na terapiju kao kod KF, te nemaju ACA u Ph+ stanicama ne prosljeđuju se primarno na transplantaciju već trebaju biti samo pažljivo praćeni
- Pacijenti koji ne odgovore optimalno na terapiju (ne postignu CCyR) a podobni su za alogeničnu transplantaciju prosljeđuju se na transplantaciju

# Liječenje, primarno blastična transformacija (BT) I

- **Kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Definirati imunofenotipizacijom imunofenotip transformacije
- Učiniti odmah mutacije u genu *ABL1*
- Dasatinib 100 +KT ili ponatinib 45 mg/dan +KT. Alternativno neki drugi 2G TKI ili asciminib u slučaju kontraindikacija na prva dva navedena
- U slučaju pronalaska mutacije izbor TKI prilagoditi nalazu

**Proslijediti što prije na alogeničnu transplantaciju kad se postigne 2 KF.**

## **Limfoblastična transformacija**

Uz TKI + KT obavezno provoditi intratekalnu profilaksu (minimalno 12, optimalno 15 i više aplikacija. Trojna CNS profilaksa (Mtx15mg, ara-C 40mg, dex 4 mg)

2. linija blinatumomab + ponatinib

## **Mijeloblastična transformacija**

- kombinacija TKI s AML protokolima

# Liječenje, primarno blastična transformacija (BT) II

- **Nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju**
  - Definirati imunofenotipizacijom imunofenotip transformacije
  - Učiniti odmah mutacije u genu *ABL1*, u slučaju nalaza prilagoditi TKI
- Limfoblastična transformacija
  - 2G TKI, dodati vinkristin 1 mg 1x tjedno do postizanja remisije te kortikosteroid na početku kao kod ALL protokola. Alternativno imatinib
  - 2L ponatinib + imunokemoterapija po ALL protokolima ali samo prikladnim bolesnicima koji od navedene terapije mogu imati koristi
- Mijeloblastična transformacija
  - Može se uz TKI dodati azacitidin (PONAZA studija)
- Razmotriti suportivnu i palijativnu terapiju nakon neuspjeha terapije s TKI

# Liječenje, AF nakon progresije iz KF

- **Kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Učiniti odmah mutacije u genu *ABL1*
- U slučaju pronalaska mutacije terapija TKI prilagođena nađenoj mutaciju
- Izbor TKI kao kod rezistencije na 1. liniju TKI
- Proslijediti na alogeničnu transplantaciju

- **Nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Učiniti odmah mutacije u genu *ABL1*
- U slučaju pronalaska mutacije terapija prilagođena nađenoj mutaciju
- Izbor TKI kao kod rezistencije na 1. liniju TKI

- Doziranje TKI → vidjeti ranije za uznapredovale faze

# Liječenje - BT nakon prethodne KF

- **Kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Učiniti mutacije u genu *ABL1*
- Ponatinib + KT (manjeg ili većeg intenziteta)
- Ostalo kao kod primarne blastične transformacije

Proslijediti što prije na alogeničnu transplantaciju. Transplantaciju provesti ukoliko se postigne 2KF. U slučaju da se ne postigne KF, eksperimentalna terapija ukoliko je dostupna

- **Nisu kandidati za alogeničnu transplantaciju**

- Prognoza uglavnom loša, odgovor na kemoterapiju slab osobito kod mijeloblastične transformacije
- Učiniti mutacije na *ABL1* genu
- Dasatinib ili ponatinib ovisno o prethodnom TKI ili komorbiditetima. Kod limfoblastične transformacije dodati vinkristin 1 mg 1x tjedno do postizanja remisije te kortikosteroid na početku kao kod ALL. U slučaju neuspjeha ponatinib, početno 45 mg/dan, te potom smanjiti dozu, te dodati imuno/kemoterapiju po ALL protokolima ali samo prikladnim bolesnicima bez značajnog komorbiditeta koji od navedene terapije mogu imati koristi
- Azacitidin uz TKI (PONAZA studija) kod mijeloblastične transformacije
- Razmotriti suportivnu i palijativnu terapiju nakon neuspjeha s prethodnom terapijom ili su jako lošeg stanja te je očekivano preživljenje kratko

# Indikacija za alogeničnu transplantaciju

- Bolesnici prema dobi i komorbiditetu moraju biti pogodni za alogeničnu transplantaciju KMS
- 1KF
  - rezistencija na multiple TKI (2 ili više TKI), nepostizanje CCyR
  - nepodnošenje ili kontraindikacija za sve dostupne TKI
  - izostanak oporavka normalne hematopoeze
- Dijagnoza u blastičnoj transformaciji ili progresija u AF ili BT iz prethodne KF. Transplantacija je indicirana nakon postizanja 2 KF. Ukoliko je nedostupan adekvatan HLA podudaran darivatelj indicirana je haploidentična transplantacija
- Pacijent kojemu je mijenjan TKI zbog nepodnošenja, a ne zbog rezistencije ili progresije u uznapređovalu fazu, nije kandidat za alogeničnu transplantaciju ukoliko mu je pronađen adekvatan lijek po djelotvornosti i podnošljivosti

# Praćenje nakon alogenične transplantacije

- Re-evaluacija nakon 25, 60, 90, 120, 180, 270, 365 dana
- Kimerizam kod svake reevaluacije
- Kod bolesnika transplantiranih u 1KF praćenje nakon hematološkog oporavka iz PK
- Kod ostalih u prvoj godini praćenje RT-qPCR iz KS, a nakon +90 dana praćenje nastaviti iz PK osim u pacijenata kod kojih su prisutne citogenetičke abnormalnosti ili imaju drugi razlog za praćenje uzorkovanjem koštane srži
- KML-AF i KML-BT uvesti TKI kod oporavka hematopoeze te nastaviti tijekom sljedeće dvije godine
- KML-KF pratiti RT-qPCR, ukoliko je prijepis detektabilan na dan +180 uvesti TKI
- Izbor TKI ovisi o vrsti TKI kojim je postignut najbolji odgovor a korišten je neposredno prije alogene TKMS i za njega nema kontraindikacije nakon transplantacije
- Ukoliko je nalaz *BCR::ABL1* nemjerljiv pretragu RT-qPCR raditi u drugoj godini svaka 3 mjeseca potom trajno svakih 6 mjeseci. U slučaju primjene imunosupresivne terapije monitoriranje nakon druge godine se može raditi i češće
- u slučaju detekcije pozitivnog prijepisa *BCR::ABL1* prethodno negativnog pacijenta koji ne prima TKI indicirano je u terapiju uvesti TKI i razmotriti primjenu DLI
- u slučaju detekcije pozitivnog prijepisa/porasta broja kopija *BCR::ABL1* pacijenta koji prima TKI indicirano je primijeniti DLI

# TFR I

- Brojne studije pokazuju da, ukoliko se postigne dugotrajni duboki molekularni odgovor (samo kod bolesnika u prvoj kroničnoj fazi), isti perzistira nakon prekida terapije u oko 50 % bolesnika (eng. treatment free remission - TFR). Prekid terapije omogućava bolju kvalitetu života, mogućnost trudnoće, izbjegavanje dugoročnih nuspojava i komplikacija.
- Uvjet za prekid terapije je motiviranost bolesnika za prekid terapije
- Ponekad nastajanje značajnih komplikacija i komorbiditeta može dovesti do razmatranja prekida terapije (npr. pleuralni izljev kod dasatiniba, pankreatitis kod nilotiniba, druga maligna bolest, vaskularne komplikacije i druge teške bolesti)
- Najviše relapsa bolesti se javi u prvih 6 do 8 mjeseci nakon prekida terapije iako je moguće i kasnije osobito nakon primjene 2G TKI u prvoj liniji
- Vjerojatnost postizanja TFR raste s duljinom trajanja DMR prije prekida terapije

# TFR II

- Uvjeti za prekid terapije
  - isključivo prijepisi *BCR::ABL1* e13a2 i e14a2 (b2a2, b3a2)
  - Samo prva kronična faza bolesti i u prvoj liniji liječenja (druga linija TKI je prihvatljiva samo ako je razlog promjene terapije bila nepodnošljivost prvog TKI). Pacijenti visokog rizika nisu prikladni za prekid terapije.
  - Samo kod motiviranih i suradljivih bolesnika. Mogućnost redovitog molekularnog praćenja (u licenciranom laboratoriju, koristeći visokokvalitetni RT-qPCR uz izražavanje rezultata testa prema IS) u zadanim intervalima i uz brzo dobivanje rezultata pretrage
  - Najmanje 5 godina terapije TKI uz jedan od slijedećih uvjeta
    - zadnje 2 godine molekularni odgovor bolje od MR<sup>4.5</sup> s praćenjem RT-qPCR 4x godišnje ili 3 godine s praćenjem 3x godišnje

Što se bolesnik duže liječi TKI i DMR duže traje, veća je vjerojatnost postizanja TFR

Može se prije potpunog prekida terapije smanjiti dnevna doza TKI

**Gubitak MMR u jednom mjerenju indicira ponovno uvođenje terapije**

## TFR – molekularno praćenje- kvantitativni PCR BCR::*ABL1*<sup>IS</sup>

- Prvih 6 mjeseci svakih 6 tjedana, drugih 6 mjeseci prve godine prekida svaka 2 mjeseca, u drugoj godini od prekida svaka 3 mjeseca i dalje svakih 3-6 mjeseci trajno \*
- U slučaju značajnog porasta *BCR::*ABL1** bez gubitka MMR, RT-qPCR je indicirano učiniti i ranije od predviđenog termina
- **Gubitak MMR u jednom mjerenju indicira ponovno uvođenje terapije**
- Nakon ponovnog uvođenja TKI, monitorirati svakih 4-6 tjedana dok se ponovno ne postigne MMR te kasnije svaka 3 mjeseca dok se ne stabilizira molekularni odgovor MR4 i bolje

\*Prema 2025 European LeukemiaNet recommendations for management of chronic myeloid leukemia

## KML i fertilitet

- Za muške osobe liječene samo inhibitorom tirozin kinaze nema ograničenja za planiranje potomstva
- U vremenu dok oboljeli uzima hidroksiureju ili neku drugu kemoterapiju obavezno je primjenjivati sigurne mjere kontracepcije te se u tom periodu ne smije pohranjivati sperma

# KML i fertilitet

- Kod žena s KML i pitanjem fertiliteta treba pristupiti individualno, uz često monitoriranje KKS i RT-qPCR iz PK tijekom trudnoće
- Trudnoća bi trebala biti planirani događaj
- Trudnoću bi trebalo planirati tek kada se ispune kriteriji za TFR
- Preporuča se da liječenje tijekom trudnoće prati hematolog s iskustvom liječenja KML u suradnji s ginekologom-opstetričarom, po protokolu praćenja za rizične trudnoće koji uključuje tzv. "anomaly scan"
- U slučaju pojave trudnoće potrebno je odmah prekinuti uzimanje TKI, najkasnije u 5. tjednu amenoreje
- Tijekom trudnoće, u slučaju potrebe, može se koristiti interferon alfa (Peg-interferon- $\alpha$ 2a)
- Proizvođači svih dostupnih lijekova za liječenje KML preporučaju prekid terapije tijekom trudnoće
- Nakon 16 tjedna trudnoće kada završi organogeneza iznimno je moguća primjena imatiniba i nilotiniba jer slabo prolaze placentalnu barijeru.
- Dasatinib se ne smije uzimati tijekom cijele trudnoće, a za bosutinib, ponatinib i asciminib nema dovoljno podataka pa se ne preporuča niti njihova primjena tijekom cijele trudnoće.
- Nakon poroda provesti medikamentoznu ablaktaciju kod svih roditelja koje uzimaju terapiju za KML. Dojiti smiju samo roditelje koje su bez terapije u dubokom molekularnom odgovoru pa ne uzimaju TKI, a također i one koje primaju interferon alfa.

# Praćenje i liječenje nehematoloških nuspojava prilikom liječenja inhibitorima tirozin kinaze (TKI)

Neželjeni događaj	TKI kod kojih se češće javlja	Intervencije potporne skrbi	Preporuke za terapiju
Kardiovaskularni	nilotinib ponatinib	Prepoznati i kontrolirati potencijalne čimbenike rizika (npr. dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, primjena estrogena). Prepoznati interakcije lijekova između TKI-a i kardiovaskularnih lijekova. Preporučuje se uputiti kardiologu pacijente s kardiovaskularnim čimbenicima rizika radi dodatnog praćenja i/ili procjene. Kod hiperkolesterolemije uvesti rosuvastatin	Prijeći na alternativni TKI kad god je to moguće zbog pojave novih arterijskih i/ili vaskularnih nuspojava (češće se javljaju s nilotinibom ili ponatinibom).
Produljenje QT intervala	nilotinib	Pratiti hipokalijemiju ili hipomagnezemiju. <ul style="list-style-type: none"> <li>Ispraviti nedostatke prije početka terapije TKI i periodički nakon toga.</li> <li>Izbjegavati istodobnu primjenu lijekova za koje se zna da produljuju QT interval (Interakcije lijekova TKI).</li> <li>Elektrokardiogrami (EKG) za praćenje QT intervala na početku, 7 dana nakon početka liječenja i periodički nakon toga.</li> </ul>	Prijeći na alternativni TKI ako simptomi traju unatoč adekvatnoj potpornoj njezi i intervencijama

Neželjeni događaj	TKI kod kojih se češće javljaju	Intervencije potporne skrbi	Preporuke za terapiju
Hipertenzija	Ponatinib asciminib	Pratiti krvni tlak. <ul style="list-style-type: none"> <li>Liječiti antihipertenzivnim lijekovima.</li> <li>Preporučuje se upućivanje kardiologu</li> </ul>	Prebaciti na alternativni TKI, ako je moguće, kod teške hipertenzije koja ne reagira na antihipertenzivne lijekove (češće se javlja kod ponatiniba i asciminiba)
Plućna arterijska hipertenzija	dasatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Razmotriti oralne kortikosteroide i/ili sildenafil.</li> <li>Preporučuje se upućivanje kardiologu ili specijalisti za plućne vaskularne bolesti.</li> </ul>	Prelazak na alternativni TKI (češće se javlja kod dasatiniba)
Pneumonitis	Svi TKI	Pratiti hipoksemiju Razmotriti oralne kortikosteroide	Prelazak na alternativni TKI
Pleuralni ili perikardijalni izljev	Dasatinib Bosutinib, rjeđe ali često ako se daje nakon dasatiniba	Razmotriti diuretike i/ili oralne kortikosteroide za pleuralni izljev Razmotriti ehokardiogram za provjeru ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)	Razmotriti smanjenje doze (uz pažljivo praćenje) ako nije kontrolirano odgovarajućim suportivnim intervencijama Prebaciti na alternativni TKI ako i dalje postoji unatoč smanjenju doze Može se javiti bilo kad tijekom liječenja
Zadržavanje tekućine i edem	imatinib	Razmotriti kompresivne čarape za periferni edem donjih ekstremiteta Moguće je razmotriti diuretike	Razmotrite smanjenje doze (uz pomno praćenje) ako nije kontrolirano odgovarajućim suportivnim intervencijama Prebaciti na alternativni TKI ako postoji unatoč smanjenju doze

Neželjeni događaj	TKI kod kojih se češće javljaju	Intervencije potporne skrbi	Preporuke za terapiju
Hiperglikemija	nilotinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiti razinu glukoze u krvi prije početka liječenja i periodički nakon toga</li> <li>• Preporučuje se upućivanje liječniku obiteljske medicine ili endokrinologu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Razmotrite smanjenje doze (uz pažljivo praćenje) ako se ne kontrolira odgovarajućim suportivnim intervencijama</li> <li>• Prebacite na alternativni TKI ako neželjeni događaj postoji unatoč smanjenju doze</li> </ul>
Pankreatitis	Nilotinib asciminib ponatinib	<p>Odrediti razinu amilaze i lipaze</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Razmotrite radiološku dijagnostiku CT-om ili UZV</li> </ul>	
Druge laboratorijske ili biokemijske abnormalnosti	Svi TKI	<p>Razmotrite promjene načina života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utvrdite potencijalne čimbenike rizika ili interakcije TKI s istodobno primijenjenim lijekovima</li> <li>• Hipofosfatemija, hipokalcemija, hipotireoza ili hipovitaminoza D trebaju se ispraviti prije početka liječenja i tijekom liječenja TKI</li> <li>• Dodatno praćenje i/ili procjene mogu biti potrebni</li> </ul>	
Grčevi mišića ili mišićno-koštani bolovi	imatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procijeniti razinu kalija, kalcija i fosfata</li> <li>• Ispraviti abnormalnosti elektrolita u serumu. Razmotriti dodatke kalija i kalcija.</li> <li>• Razmotriti nefarmakološke intervencije (npr. adekvatnu hidrataciju, istezanje/lagane vježbe i „tonic water“)</li> <li>• Procijeniti razinu kreatin kinaze (CK) u serumu</li> </ul>	

Neželjeni događaj	Praćenje simptoma	Potporne mjere	Preporuke za terapiju
Dermatološki: Osip ili suha koža	Svi TKI	Razmotrite promjene načina života (npr. izbjegavajte dugotrajno kupanje, vruću vodu pri pranju/tuširanju i usku odjeću). Liječiti odgovarajućim potpornim intervencijama (npr. hidratantnim kremama, antihistaminicima ili lokalnim steroidima, sistemskim antibioticima i/ili kratkotrajnim sistemskim steroidima). Po potrebi konzultirati dermatologa	Razmotrite smanjenje doze (uz pažljivo praćenje) ako se ne kontrolira odgovarajućim suportivnim intervencijama Osip koji zahtijeva prekid liječenja: prijedite na alternativni TKI ako se osip ponovi nakon ponovnog početka liječenja
Gastrointestinalni (GI): mučnina i povraćanje	Svi TKI, češće imatinib	Uzimajte lijekove (osim nilotiniba [samo u kapsulama] i asciminiba) uz obrok i veliku čašu vode zbog izbjegavanja gastrointestinalnih tegoba. Po potrebi koristiti antiemetike	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Razmotriti smanjenje doze (uz pažljivo praćenje) ako nuspojava nije kontrolirana odgovarajućim suportivnim intermjerama</li> <li>• Prebaciti na alternativni TKI ako perzistira unatoč smanjenju doze</li> </ul>
Gastrointestinalni (GI): Proljev	bosutinib	Razmotriti upotrebu lijekova protiv proljeva i/ili nadoknadu tekućine, profiltički ili nakon početka proljeva.	Dozu bosutiniba postupno povisivati od 100 mg naviše
Nefrotoksičnost	Imatinib Bosutinib Manje svi TKI	Identificirati potencijalne čimbenike rizika ili interakcije TKI s istodobno primijenjenim lijekovima. Procijeniti alternativne etiologije Preporučuje se konzultacija s nefrologom.	Razmotriti smanjenje doze (uz pažljivo praćenje) ako nuspojava nije kontrolirana odgovarajućim suportivnim mjerama Prebaciti na alternativni TKI ako perzistira unatoč smanjenju doze
Hepatički simptomi i/ili laboratorijske abnormalnosti funkcije jetre (npr. povišene vrijednosti AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina)	Bosutinib, nilotinib, imatinib	Praćenje funkcije jetre Identificirati potencijalne čimbenike rizika ili interakcije lijekova s TKI s istodobno primijenjenim lijekovima Prekid TKI za abnormalnosti LFT-a 3. stupnja. Pratiti razine u serumu i nastaviti sTKI kada se razine vrate na stupanj ≤1. Asimptomatsko povišenje indirektnog bilirubina možda neće zahtijevati intervenciju, testirati na Mb Gilbert	Razmotriti smanjenje doze (uz pažljivo praćenje) ako nuspojava nije kontrolirana odgovarajućim suportivnim mjerama Prebaciti na alternativni TKI ako perzistira unatoč smanjenju doze