

Kardiovaskulární nežádoucí účinky inhibitorů signálních drah v terapii chronické lymfocytární leukemie

Peter Turcsányi¹, Eva Kriegová², Tomáš Papajík¹

¹Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

²Ústav imunologie, LF UP a FN Olomouc

Léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) se díky inhibitorům signálních drah stává výrazně efektivnější. Přestože řada pacientů dosahuje excelentní léčebné odpovědi, cílení nových léků na maligní buňku není absolutní, a proto se setkáváme s celou řadou jejich vedlejších účinků. Se zavedením inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi) první generace vzrostly obavy z rizika kardiovaskulárních (KV) nežádoucích účinků, včetně fibrilace síní (FS), arteriální hypertenze (HN) a srdečního selhání. U BTKi druhé a třetí generace jsou KV rizika nižší, ovšem údaje jsou limitovány kratším časem pozorování. Ukazuje se, že léčba některými BTKi může u rizikových pacientů průběh kardiovaskulárního onemocnění zhoršit, a proto je nezbytné před zahájením cílené léčby vyhodnotit jednotlivá rizika u každého pacienta, včetně anamnézy KV onemocnění, rizikových faktorů pro jejich vznik, elektrokardiogramu (EKG), případně echokardiografického vyšetření. U pacientů s vysokým KV rizikem a zvažovanou léčbou BTKi je vhodná multidisciplinární konzultace s upřednostněním selektivnějších BTKi druhé generace, jakými jsou acalabrutinib a zanubrutinib. Pacienti se srdečním selháním v anamnéze by obecně neměli léčbu BTKi podstoupit. Pacienti s anamnézou komorových arytmií by neměli být léčeni ibrutinibem, u léčby BTKi dalších generací není riziko komplikací spolehlivě známo. Pacienti léčení BTKi by měli být pravidelně sledováni stran rozvoje eventuálních KV komplikací, jako jsou srdeční selhání, arytmie nebo HN. Pro komplexní pohled jsou do přehledu nežádoucích kardiovaskulárních účinků zahrnuty všechny skupiny nejčastěji používaných inhibitorů signálních drah.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy, inhibitory fosfatidylinositol-3 kinázy (PI3Ki), inhibitory Bcl-2 (B-cell leukemia/lymphoma-2 protein – BCL-2i), kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, srdeční arytmie, srdeční selhání.

Cardiovascular side effects of signaling pathway inhibitors in chronic lymphocytic leukemia therapy

Treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is becoming more targeted and effective due to signaling pathway inhibitors. Although many patients achieve excellent treatment responses, targeting the malignant cell is not absolute and a variety of side effects are encountered. With the introduction of the first-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi), there has been increasing concern about the risk of cardiovascular (CV) side effects, including atrial fibrillation (AF), hypertension (HTN) and heart failure. With second and third generation BTKi, CV risks are lower, but data are limited by shorter observation. It has been shown that treatment with some BTKi may worsen the course of CV disease in at-risk patients, and therefore it is essential to evaluate the individual risks in each patient, including CV disease history, risk factors and electrocardiogram (ECG) before starting targeted therapy. In patients at high CV risk and being considered for BTKi therapy, multidisciplinary consultation is appropriate, with preference for more selective BTKi, including acalabrutinib and zanubrutinib. Patients with a history of heart failure should generally avoid BTKi therapy. Patients with a history of ventricular arrhythmias should not be treated with ibrutinib; the risk of complications with next-generation BTKi therapy is not reliably known. Patients treated with BTKi should be regularly monitored for the development of potential CV complications such as heart failure, arrhythmias or hypertension. For a comprehensive view, all groups of the most commonly used signaling pathway inhibitors are included in the review of adverse cardiovascular effects.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, phosphatidylinositol-3 kinase inhibitors (PI3Ki), B-cell receptor 2 inhibitors (BCL-2i), cardiovascular disease, hypertension, cardiac arrhythmias, heart failure.

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie je onemocnění vyskytující se ve vyšším věku (medián při diagnóze je 70 let) (1, 2). I tato skutečnost může přispívat k vyšší incidenci a prevalenci kardiovaskulárních chorob mezi pacienty s CLL, což dokazuje i švédská populační studie, kde z 2 078 pacientů s CLL v době zahájení léčby mělo 37 % kardiovaskulární onemocnění, u 145 z 521 (28 %) pacientů bez předchozí anamnézy se během 5 let od zahájení léčby kardiovaskulární onemocnění objevilo a bylo hlavní příčinou úmrtí u 19 % pacientů (3). Mezi nejčastěji užívané cílené léky u pacientů s CLL patří inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi) – ibrutinib, akalabrutinib a zanubrutinib. Tyto vysoce specifické molekuly cílí na dráhu BTK, která hraje klíčovou roli v patogenezi B-buněčných malignit (4).

Inhibitor první generace BTKi ibrutinib se kromě své efektivity v léčbě B lymfoidních malignit vyznačuje i efekty mimo cílovou signální dráhu. Ty vedou ke specifickým nežádoucím účinkům léčby, jako je například zvýšené riziko krvácení či KV toxicita (5, 6). Inhibitory druhé generace jako akalabrutinib a zanubrutinib byly vyvinuty za účelem vyšší specifity k BTK a tím redukcí těchto nežádoucích účinků (7, 8). Inhibitory BTK třetí generace, nekovalentně se vážící inhibitory, jsou zase vyvíjeny za účelem překonání rezistence na léčbu kovalentními inhibitory BTK první a druhé generace, s předpokladem menší toxicity (9).

Cílem této přehledné práce je shrnout výskyt nežádoucích účinků se zaměřením na KV problematiku, jako je rozvoj FS, arytmie a HN u nejčastěji používaných inhibitorů signálních drah v léčbě CLL, v klinických studiích i běžné klinické praxi. Obsahem je taktéž doporučení pro vhodná vyšetření před léčbou BTKi, předcházení KV komplikací i opatření při jejich rozvoji.

Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi)

Mechanismus působení BTKi na srdeční tkáň a cévy

BTK a nереceptorová tyrozin kináza – TEC jsou taktéž exprimovány v tkáni srdečních síní (10). Fosfatidylinositol 3-kináza (PI3K) – AKT, dráha která je regulována BTK a TEC může

hrát roli v odpovědi srdeční činnosti na stres. Pacienti s fibrilací síní (FS) mají významně nižší srdeční aktivitu PI3K-AKT (11). Na myších modelech se prokázalo, že zvýšená aktivita PI3K snížila fibrózu síní a zlepšila srdeční vedení. Ibrutinib se váže na alfa podjednotku PI3K (převažující izoforma PI3K exprimovaná v kardiovaskulárních tkáních) a oslabuje odpověď AKT po stimulaci PI3K pomocí IGF1 (12). Inhibice BTK by tedy mohla predisponovat k fibróze síní, která je charakteristickým znakem FS. Na druhé straně bylo prokázáno, že myši s geneticky zprostředkovanou ztrátou aktivity BTK nemají zvýšenou indukovatelnost FS. Při léčbě ibrutinibem se indukovatelnost výskyt FS zvýšil, zatímco selektivnější BTKi – akalabrutinib indukovatelnost FS neovlivnil (13). Zdá se tedy, že sklon ke vzniku FS mohou zprostředkovávat i dráhy nezávislé na BTK. Po prozkoumání srdeční tkáně byla na myším modelu zjištěna inhibice C-terminální SRC kinázy, která může souviset se vznikem FS (13).

Dále bylo prokázáno, že řada inhibitorů tyrozinkináz způsobuje zvýšení krevního tlaku. Předpokládá se, že mezi mechanismy vzniku hypertenze (HN) patří inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), vaskulární fibróza a buněčná remodelace sekundárně způsobená inhibicí PI3K dráhy a snížení tvorby oxidu dusnatého (14). V in vitro studii bylo prokázáno, že ibrutinib má anti-VEGF účinky v závislosti na použité dávce (15). Inhibice VEGF může vést k hypertenzi tím, že inhibuje endoteliální syntézu oxidu dusnatého, a tím zhoršuje funkci endotelu; způsobuje zvýšenou vaskulární tuhost cév; aktivaci systému endotelinu-1 a hypoteticky snižuje hladinu plazmatického reninu (16, 17).

Ibrutinib

Nejdéle používaným BTKi je ibrutinib, který byl v roce 2013 schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě předléčených pacientů s lymfomem z plášťových buněk (MCL) a k léčbě CLL v roce 2014. Je účinný i v léčbě dalších B lymfocytárních malignit jako Waldenströmovy makroglobulinemie (WM) a jiných typů ne Hodgkinských lymfomů (B-NHL). Účinek byl prokázán i v léčbě chronické nemoci štěpu proti hostiteli (cGVHD) (18, 19, 20). Vzhledem k této skutečnosti je tedy i nejvíce prozkoumaným BTKi v klinic-

kých studiích i běžné klinické praxi. Je to ireverzibilní inhibitor BTK první generace (21).

Kromě vysoké účinnosti a prodloužení přežití bez progresu onemocnění je patrná i souvislost s rozvojem FS. Ačkoli je primárním cílem ibrutinibu BTK, bylo prokázáno, že interaguje i s dalšími BTK podobnými kinázami, jako jsou TEC, RLK, ITK, Erb4 a BMK, což má za následek některé nežádoucí účinky na srdce, neutrofile, trombocyty, erytrocyty, kůži, imunitní systém a další orgány (22). V srdeční tkáni vede k inhibici kardioprotektivního signalizačního procesu PI3K-AKT, což má za následek sníženou ochranu srdeční tkáně při zátěži (23, 24, 25). Ibrutinib inhibuje nejméně 19 dalších kináz, a proto i další signalizační dráhy mohou hrát roli v patogenezi FS (26).

Mezi rizikové faktory, o nichž je známo, že predisponují ke vzniku FS v běžné populaci, patří vyšší věk, hypertenze, obstrukční spánková apnoe, ischemická choroba srdeční a předchozí anamnéza FS (25, 27, 28). Medián vzniku rozvoje FS je 6–14 měsíců (M) od začátku léčby (25).

Napříč klinickým studiem III. fáze s CLL pacienty, léčenými ibrutinibem se FS jakéhokoliv stupně vyskytuje od 2 do 17 % (4, 29–35, 35, 36) Onitilo et al. v roce 2022 publikovali studii, která zahrnovala 189 pacientů s B-buněčnou malignitou léčených ibrutinibem bez předchozí anamnézy FS s průměrným věkem 71,7 let. Vznik FS byl popisován až u 54 pacientů (29 %). Kardiovaskulární rizikové faktory spojeny s rozvojem FS byly: vyšší věk (nad 60 let), předchozí hypertenze, srdeční selhání a vrozené srdeční vady. Kumulativní riziko incidence FS stoupalo s dobou užívání ibrutinibu (37).

Další srovnávací studie Mato et al. ibrutinibu u nepředléčených pacientů ve Spojených státech amerických v porovnání s imunochemoterapií s vlivem na kardiovaskulární onemocnění zahrnovala celkem 515 pacientů (38). 191 pacientů dostalo monoterapii ibrutinibem (IM), 195 intenzivní chemoimunoterapii (IT) převážně na bázi bendamustinu/fludarabinu a anti CD 20 protilátky a 129 pacientů neintenzivní chemoimunoterapii (NIT) založené na chlorambucilu/cyklofosfamidu a v 5 případech venetoklaxu v kombinaci s anti CD 20.

Nejvyšší poměr šancí (odds ratio – OR) na výskyt jakýchkoli kardiovaskulárních one-

mocnění byl u monoterapie ibrutinibem, v porovnání s IT 2,61 a v porovnání s a NIT 1,88. Pro novou nebo zhoršující se hypertenzi u IM to bylo ve srovnání s IT 3,66 a NIT 2,13. Nová nebo zhoršující se fibrilace srdeční se u IM oproti IT vyskytovala 3,02 násobně a NIT 2,46 násobně (38).

Studie srovnávající chemoterapii s ibrutinibem ALIANCE (neléčená CLL, ibrutinib monoterapie 180 pacientů(p)/bendamustine rituximab (BR) 176 p), HELIOS (R/R CLL, ibrutinib monoterapie 287 p/BR 287 p) a ECOG1912 (neléčená CLL, ibrutinib rituximab 352/fludarabin, cyklofosamid, rituximab (FCR) 158 p) s délkou sledování 38 M, 17 M a 33,6 M prokázaly vyšší výskyt AF všech stupňů v ramenech s ibrutinibem, a to ve 17 oproti 3%, 7 oproti 2% a 16 oproti 3%. Hypertenze stupně 3/4 se vyskytovala častěji u ibrutinibu ve studii ALIANCE: 29 oproti 14% a studii ECOG1912: 19 oproti 8%. Komorové arytmie stupně 3/4 v ramenech s imunochemoterapií pozorovány nebyly a v ramenech s monoterapií ibrutinibem se vyskytly u 1% (30, 39, 40).

Dále byla v roce 2023 publikována studie starších nemocných s CLL (Diamond A et al.) se 4958 pacienty s CLL z toho 6% dostávalo ibrutinib a 50% bylo léčeno bez ibrutinibu. Medián věku při zahájení léčby byl 77 let (73–83). Pacienti léčení ibrutinibem měli 1,91 násobně zvýšené riziko cévní mozkové příhody, 3,65 násobně zvýšené riziko vzniku FS, 4,92 násobně zvýšené riziko krvácení a 7,49 násobně riziko závažného krvácení oproti skupině léčené bez ibrutinibu (41).

V metaanalýze 8 randomizovaných klinických studií s ibrutinibem byl souhrnný poměr rizik pro výskyt FS v ramenech s ibrutinibem oproti léčeným bez ibrutinibu 4,69 (42, 43). Porovnáním dat z dvaceti klinických studií byla stanovena incidence FS u léčby ibrutinibem 3,3 na 100 osoboroků a 0,84 na 100 osoboroků u léčby bez ibrutinibu (44, 45).

U populace 244 pacientů s CLL léčené ibrutinibem v České republice se hypertenze vyskytovala ve 3,3% a FS jakéhokoliv stupně v 11,1% případů (46).

V letech 2012–2022 byla realizována retrospektivní studie u 131 CLL pacientů léčených ibrutinibem (128 pacientů v monoterapii a 3 pacienti v kombinaci s duvelisibem) zaměřená na náhlé úmrtí. U pěti pacientů (3,82%) došlo během sledovaného období (624 pacientoroků) k náhlému úmrtí. V době úmrtí dostávali 4 pacienti ibrutinib v monoterapii a 1 pacient dostával ibrutinib v kombinaci s duvelisibem. Medián věku náhlého úmrtí byl 62 let a medián délky léčby ibrutinibem v době úmrtí byl 21 měsíců. Všichni pacienti s náhlým úmrtím měli vyšší „body mass index“ (BMI), 4 měli již dříve současně hypertenzi a hyperlipidemii, dva měli srdeční symptomy již před zahájením léčby ibrutinibem (palpitace, bolest na hrudi, závrať, dušnost při námaze) a pouze u 1 se srdeční příznaky objevily v průběhu léčby ibrutinibem (palpitace ve 33 měsících). Pitvy byly provedeny u 3 pacientů a u 2 pacientů identifikovaly strukturální srdeční abnormality. U žádného z pacientů nebyla identifikována

genetická aberace v žádném ze 41 genů spojených s dědičnými arytmiemi (47).

Další studie u 771 pacientů se zaměřila na náhlá úmrtí a analyzovala 384 případů léčených ibrutinibem a 378 případů léčených chemoimunoterapií FCR. Ve skupině léčené ibrutinibem bylo pozorováno 8 úmrtí a ve skupině FCR zemřeli 2 pacienti. 7 z 8 pacientů mělo hypertenzi nebo kardiální komorbiditu. Užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) současně s ibrutinibem bylo vyhodnoceno jako rizikové pro náhlé úmrtí (48).

Ve snaze minimalizovat potencionální riziko rozvoje kardiovaskulární příhody u pacientů s CLL léčených BTKi byla provedena studie zahrnující 2444 pacientů s nově diagnostikovanou CLL hodnotící prevalenci FS při diagnóze CLL a výskyt FS během sledování (FU). Předchozí anamnéza FS byla při diagnóze CLL přítomna u 148 (6,1%) pacientů. Mezi 2292 pacienty bez anamnézy FS se u 139 (6,1%) během sledování FS objevila (incidence přibližně 1%/rok). S rizikem vzniku FS byly při multivariační analýze spojeny vyšší věk ($p < 0,0001$), mužské pohlaví ($p = 0,01$), onemocnění srdečních chlopní ($p = 0,001$) a hypertenze ($p = 0,04$). Prediktivní model pro vznik FS sestavený z těchto faktorů stratifikoval pacienty do 4 skupin s desetiletou mírou výskytu FS v rozmezí od 4% do 33% ($p < 0,0001$) – viz tabulka č. 1. (Shanafeltovo rizikové skóre) (49).

Jiná studie o 43 pacientech (předléčených i nepředléčených) o průměrném věku 71 let identifikovala jako rizikové faktory zejména hypertenzi, předchozí anamnézu FS a vysoké

Tab. 1. Rizikové skóre pro fibrilaci síní, 5 a 10letý výskyt fibrilace síní (Shanafeltovo rizikové skóre (49))

Parametr	Nepříznivý faktor	HR (95% CI)	pH hodnota	Hodnota rizika ^a
Věk	< 65	Referenční	–	0
	65–74	2,4 (1,6–3,6)	< 0,0001	2
	75+	3,6 (2,3–5,6)	< 0,0001	3
Pohlaví	Žena	Referenční	–	0
	Muž	1,8 (1,2–2,6)	0,004	1
Onemocnění srdečních chlopní	Ne	Referenční	–	0
	Ano	2,4 (1,4–3,9)	0,001	2
Hypertenze	Ne	Referenční	–	0
	Ano	1,5 (1,1–2,1)	0,02	1
Celkové FS rizikové skóre ^a	Pacienti N (%)	5letý výskyt FS (95% CI)	10letý výskyt FS (95% CI)	HR (95% CI)
0–1	904 (39,4%)	1,8 (0,8–2,8)	3,9 (2,0–5,8)	Referenční
2–3	789 (34,4%)	4,1 (2,5–5,6)	9,4 (6,1–12,5)	2,4 (1,5–3,9)
4	414 (18,1%)	8,0 (4,8–11,0)	17,0 (10,7–22,9)	4,3 (2,6–7,2)
≥ 5 ^b	185 (8,1%)	17,2 (10,3–23,5)	32,6 (20,0–43,3)	8,3 (4,9–14,3)

^aHodnota rizika pro každý faktor nezávisle asociovaný s FS v Coxově regresním modelu založený na HR; rizikové skóre pak bylo součtem hodnot rizika pro všechny faktory.

^bVzhledem k malému počtu pacientů s rizikovým skóre 6 ($n = 35$) nebo 7 ($n = 11$) se tito jedinci seskupili do jedné kategorie se 139 pacienty se skóre 5

Shanafeltovo rizikové skóre. Jako další rizikový faktor pro vznik FS byl na základě echokardiografických údajů vyhodnocen rozměr levé síně (LS), kde hraniční hodnoty byly: 32 mm pro průměr levé síně a 18 cm² pro její velikost. Medián doby sledování byl 52 měsíců a významnost na základě univariační analýzy byla pro průměr LS: $p = 0,029$, objem LS: $p = 0,076$ a plochu LS: $p = 0,04$ (50).

Akalabrutinib

Akalabrutinib patří do druhé generace BTKi určených k léčbě B-buněčných malignit (51–54). In vitro, při pokusech na zvířatech i v klinických studiích se prokázalo, že akalabrutinib má menší vliv na srdeční síně než ibrutinib (55–58).

Souhrnná analýza čtyř klinických studií o 762 pacientech (medián věku: 67 let v rozmezí 32–89 let; medián sledování: 25,9 měsíce v rozmezí 0–58,5 M) prokázala kardiovaskulární nežádoucí účinky (NÚ) jakéhokoli stupně u 129 pacientů (17%), z nichž stupeň NÚ ≥ 3 se vyskytl u 37 pacientů (5%). Přerušeni léčby bylo nutné u sedmi pacientů (1%). Nejčastějšími kardiálními nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly fibrilace/flutter síní (5%), palpitace (3%) a tachykardie (2%). Z 38 pacientů s fibrilací/flutterem síní mělo sedm (18%) předchozí anamnézu arytmiie nebo fibrilace/flutteru síní. U 67 pacientů (9%) došlo k rozvoji/zhoršení hypertenze, z nichž 43 (64%) mělo hypertenzi již v anamnéze (59).

Další studie s akalabrutinibem měla 290 pacientů ve věku $63,9 \pm 10,3$ let (28,6 % žen, 58,9 % hypertoniků, 15,2 % diabetiků, 4,5 % s infarktem myokardu, 5,5 % se srdečním selháním) s B-lymfoidní malignitou (89 % CLL). Předlčených bylo 175 pacientů (60,3 %), včetně 77 (26,6 %) předlčených ibrutinibem. Medián trvání léčby akalabrutinibem byl 42 měsíců. Při mediánu sledování 42,3 měsíce (rozmezí 0,1–89), u 10 pacientů došlo k symptomatické komorové arytmií (KA) (včetně 1 náhlého úmrtí/fibrilace komor a 1 rekurentní setrvalé komorové tachyarytmiie), u nichž minimálně 80 % mělo souvislost s užíváním akalabrutinibu a medián času do vzniku byl 14,9 měsíce. Jakoukoliv symptomatickou arytmií rozvinulo 29 pacientů (8 – supraventrikulární tachykardie bez FS) a medián vzniku byl 12,7 měsíce (60).

V roce 2021 byla realizována studie 2. fáze, kde bylo zařazeno 60 pacientů, u kterých došlo k vysazení ibrutinibu z důvodu intolerance/NÚ a léčba byla nahrazena akalabrutinibem. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k vysazení ibrutinibu byly fibrilace síní (23%), průjem (12%), artralgie (10%) a vyrážka (10%). Medián léčby ibrutinibem byl 5,7 měsíců. Medián doby od vysazení ibrutinibu do začátku léčby akalabrutinibem byl 7,5 měsíce. Medián léčby akalabrutinibem byl 32 měsíců. Čtyřicet osm procent pacientů ($n = 29$) pokračovalo akalabrutinibem při mediánu sledování 34,6 měsíce. Nejčastějším důvodem pro ukončení léčby byla progresse nemoci (PD) – 23 % a nežádoucí účinky v 17 %. U 16 pacientů, u nichž se rozvinula FS na léčbě ibrutinibem, došlo k recidivě na léčbě akalabrutinibem u 2 pacientů. Hypertenze se u léčby akalabrutinibem objevila u 8 pacientů (13%) jakéhokoli stupně a stupně 3/4 AE u 2 pacientů (3 %) (61).

Přínosná v ohledu přímého srovnání ibrutinibu (265 pacientů) a akalabrutinibu (268 pacientů) u R/R CLL byla studie ELEVATE. V mediánu sledování 40,9 měsíce se FS jakéhokoli stupně vyskytovala v rameni s ibrutinibem v 16 %, oproti 9 % v rameni s akalabrutinibem, výskyt hypertenze jakéhokoli stupně byl vyšší u ibrutinibu 23 % oproti 9 % (56).

Zajímavé výsledky přinesla studie u B-lymfoidních malignit o 280 pacientech léčených akalabrutinibem (včetně 72 předlčených ibrutinibem), v mediánu sledování 41 M, kde se u 48,9 % pacientů objevila nová/zhoršená hypertenze. Sekundárním cílem bylo hodnocení závažných kardiovaskulárních příhod (arytmie, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání, srdeční smrt) a progresse onemocnění. Stupeň zvýšení systolického tlaku (ST) během 1 roku od iniciace léčby predikoval riziko KV příhody (42 % zvýšení

HR na každých + 5 mm Hg zvýšení ST). Žádné z jednotlivých tříd antihypertenziv nezabránilo rozvoji hypertenze související s léčbou akalabrutinibem (62). Kumulativní riziko pro nově vzniklou HN bylo vyšší u pacientů léčených ibrutinibem a to ve 31 % oproti 20 % u pacientů léčených akalabrutinibem (62).

Zanubrutinib

Zanubrutinib je další vysoce selektivní BTKi druhé generace. V metaanalýze hodnotící 19 studií zanubrutinibem předlčených i nepředlčených pacientů se u 6 studií nevyskytovala FS stupně 3/4, s průměrem sledování 21 měsíců. V dalších 9 studiích v ramenech se zanubrutinibem byl průměrný výskyt FS stupně 3/4 u 3,38 % a sledováním 18,9 měsíců. Ve 4 studiích nebyl výskyt FS komentován (63).

Ve studii ALPINE byl zanubrutinib (204 pacientů) srovnáván s ibrutinibem (207 pacientů) u R/R CLL o mediánu sledování 15 M. V rameni s ibrutinibem se vyskytla FS/flutter síní jakéhokoli stupně v 10,1 % a v rameni se zanubrutinibem to bylo 2,5 %, u hypertenze to bylo u zanubrutinibu v 15,7 % oproti 13 % v rameni s ibrutinibem (64).

Pirtobrutinib

Pirtobrutinib (LOXO-305), BTKi třetí generace, je perorálně dostupný, vysoce selektivní, reverzibilní inhibitor BTK. Pirtobrutinib dosahuje více než 300násobné selektivity pro BTK oproti 363 (98 %) z 370 dalších kináz, což snižuje „off-target“ toxicitu. Ve studii se 773 pacienty s relaps/refrakterními B-lymfocytárními malignitami mělo hypertenzi jakéhokoli stupně 2,3 % pacientů a FS 2,8 % (9).

Vyšetření před léčbou BTKi, hodnocení rizik, výběr léčby i řešení komplikací je komplexní proces s multidisciplinární spoluprací (Tab. 2 a 3).

Tab. 2. Hodnocení KV rizika před léčbou a výběr optimální léčby (36, 75)

Hodnocení kardiovaskulárního rizika před zahájením léčby CLL:
- Anamnéza kardiální (infarkt myokardu, arytmiie, srdeční vady, srdeční selhání, snížení ejekční frakce (EF), výskyt hypertenze, diabetes mellitus, obezita, dyslipidemie, chronické onemocnění ledvin), údaje o farmakoterapii (lékové interakce) - Měření krevního tlaku - EKG - ECHOKG (zejména u rizikových pacientů), lipidové spektrum (fakultativně) - Pro vysoké KV riziko možné použít výpočet FRS-CVD (Framingham risk score-cardiovascular disease)
Výběr optimální léčby CLL:
- Pacienti bez KV rizika: jakýkoliv BTKi - Pacienti s potenciálem KV komplikací: BTKi 2. generace/Bcl-2i - Pacienti s KV rizikem (například dobře kontrolovaná FS, HN) – zvážit BTKi 2. generace/Bcl-2i

Tab. 3. Doporučení pro pacienty s KV rizikem a řešení při rozvoji KV komplikací během léčby CLL BTKi (36, 75, 76)

Doporučení pro pacienty s KV rizikem
Fibrilace síní - Prevence: monitorace pravidelnosti pulzu a eventuelní záchyt FS/arytmie při užívání BTKi při každé návštěvě lékaře (EKG, oxymetr, tlakoměr) - Určit zda se jedná o FS s vysokým/nízkým rizikem - Pacienti s FS nízkého rizika mohou být léčeni BTKi s upřednostněním BTKi 2. generace Hypertenze - Při kontrolované HN, může být léčba BTKi použita - Pravidelné měření TK, minimálně 1x za 2 týdny, nejméně po dobu prvních 3–6 měsíců léčby BTKi Městnavé srdeční selhání - BTKi nejsou absolutně kontraindikovány, nutno individuálně posoudit, ev. upřednostnit Bcl-2i - ECHOKG vyšetření - Omezit denní příjem sodíku do 2 g - Denní monitorace váhy - Měření TK dvakrát týdně - Konzultace s kardiologem Komorové arytmie - Ibrutinib nevhodný - Riziko podávání BTKi druhé generace není aktuálně známo Léčba BTKi není doporučena u: - Anamnézy komorové arytmie - Rodinné anamnézy náhlého srdečního úmrtí - Významné, obtížně kontrolovaná hypertenze - Významného/obtížně kontrolovaného městnavého srdečního selhání (EF LK, 30%)
Řešení KV toxicity během léčby BTKi
Rozvoj FS - Konzultace kardiologa, ECHOKG - Při FS nízkého rizika (například CHA2DS2-VASc skóre: 0 nebo 1) léčba BTKi může pokračovat - Před warfarinem jsou preferovány NOAC antikoagulační (měření hladin účinnosti, eventuelní redukce na 50%) - Při recidivě vyměnit ibrutinib za akalabrutinib Rozvoj hypertenze - Zahájit denní domácí měření TK (1x denně ve stejný čas) - V konsenzu s doporučeními a kardiologem co nejrychleji optimalizovat TK při léčbě BTKi - Vyhnout se CYP3A4 inhibitorům, užívání ACEi je kontroverzní (36, 76) - Používat kombinační léčbu, vyžaduje-li to úprava systolického TK - Při nežádoucích účincích 3. a 4. stupně – přerušit BTKi a redukovat dávku na 140 mg/D u ibrutinibu a 100 mg/D u akalabrutinibu Rozvoj městnavého kardiálního selhání - Pozastavit léčbu BTKi - Nasadit ACEi/ARB/ARNI plus beta-blokátory podle tolerance a v souladu s aktuálními doporučeními pro léčbu hypertenze - Pravidelné echokardiografické nebo jiné hodnocení EF každých 6–12 měsíců v případě aktivního městnavého kardiálního selhávání

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátor angiotensinového receptoru; ARNI – inhibitor angiotensinového receptoru a neprilysinu

Inhibitory fosfatidylinositol – 3 kinázy (PI3K inhibitory)

Dráha PI3K hraje důležitou roli v rozvoji B buněk, jejich adhezi, migraci, proliferaci a přežití. V Americe i Evropě byly schváleny k léčbě B ne Hodgkinsonských malignit tři molekuly PI3Ki, a to idelalisib, duvelisib a copanlisib. U nejvíce rozšířeného selektivního inhibitoru PI3K idelalisibu kardiotoxicita popisována nebyla. V raritních případech se jednalo o FS a periferní edémy, nebyl však prokázán vznik hypertenze, ani prodloužení QT intervalu (57, 58, 65). Ve studii s 171 pacienty s CLL léčených idelalisibem byla popisována hypertenze a FS jakéhokoliv stupně v 0,6 % a 1,8 % (46). U neselektivního PI3K inhibitoru copanlisibu

byla popisována infuzní reakce s hypertenzí v 54,8 % a odezněním do 24 hodin (68).

Inhibitory Bcl-2 proteinu (Bcl – 2i)

Preklinické studie zaměřeny na kardiovaskulární systém po 21 dnech expozice na zvířecích modelech prokázaly změny v histopatologii srdečního svalu, elevace srdečních enzymů i ovlivnění genů zodpovědných za srdečnou hypertrofii. Dále bylo pozorováno drastické zvýšení oxidačního stresu, zánětlivých i apoptotických markerů, s poklesem hladin Bcl-2. Hypotéza studie byla vytvořena na základě Bcl-2 proapoptotické dráhy, která je u působení venetoklaxu klíčová a může vést k apoptóze v rozdílných orgánech, zejména v srdci (69).

Venetoklax

Venetoklax je dalším vysoce účinným lékem používaným v léčbě B-lymfocytárních malignit, akutních leukemií i mnohočetného myelomu.

Kardiovaskulární NÚ u venetoklaxu a léčby CLL byly popisovány výjimečně a to u studie CLL 14 v kombinaci s obinutuzumabem: hypertenze G 1–2: 3 %, G3: 3 %, FS G 1–2: 1 %, G3: 2 %, kardiální selhání G1–2: 0 %, G3: 1 % (70).

Podle metaanalýzy 6 klinických studií fáze III. s ibrutinibem, idelalisibem a venetoklaxem byly ve skupině 310 pacientů léčených venetoklaxem reportovány otoky u 5,9 % pacientů, městnavé srdeční selhání u 0,3 % pacientů a infarkt myokardu u 0,3 % pacientů (65). Ze všech nežádoucích účinků léčby venetoklaxem, hlášených do registru pro dohled nad léčivými přípravky FS 1,6 % (71). Ve studii MURANO výskyt FS popisován nebyl (72) a ve studii CLL 13 byla FS G3 popisována v rameni rituximabu s venetoklaxem v 0,4 %, u kombinace s ibrutinibem ve 2,6 % a v kombinaci s obinutuzumabem popisovány nebyly (73).

Naopak studie s 170 pacienty s akutní myeloidní leukemií léčených kombinací venetoklaxu a hypometylační látky (5-azacytidin/decitabin) bez anamnézy kardiální komorbidit poukazovala na rozvoj kardiálních komplikací u 20 % pacientů, z nichž 27 % bylo fatálních (74).

Závěr

Zavedení terapie BTKi v léčbě CLL znamenalo zásadní posun, ale současně představuje i KV riziko pro pacienty. BTKi druhé generace, selektivnější pro BTK, byly vyvinuty za účelem zachování efektivity a snížení nežádoucích účinků, což se dle dostupných pozorování naplňuje. Předcházení a kontrola známek srdečního selhání, komorové arytmie, FS a HN by mohly přispět k lepší toleranci a bezpečnosti léčby BTKi. K definitivnímu posouzení KV toxicity BTKi novější generace a k určení neoptimálnější léčebné strategie je zapotřebí dalších studií a robustnějších dat s delším sledováním.

Dedikace: IGA_LF_2023_05, MH_CZ-DRO (FNOL, 00098892)

LITERATURA

1. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer*. 1995;75:381-394. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950101\)75:1<381::AID-CNCR2820751320>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950101)75:1<381::AID-CNCR2820751320>3.0.CO;2-B).
2. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105:1684-92. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.450>.
3. Larsson K, Mattsson M, Ebrahim F, et al. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide population-based study. *Br J Haematol*. 2020;190. <https://doi.org/10.1111/bjh.16859>.
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:213-223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400376>.
5. Ahn IE, Brown JR. Targeting Bruton's Tyrosine Kinase in CLL. *Front Immunol*. 2021;12:687458. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.687458>.
6. Estupiñán HY, Berglöv A, Zain R, et al. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:630942. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.630942>.
7. Kaptein A, De Bruin G, Emmelot-van Hoek M, Van De Kar B, De Jong A, Gulrajani M, et al. Potency and Selectivity of BTK Inhibitors in Clinical Development for B-Cell Malignancies. *Blood*. 2018;132:1871-1871. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-109973>.
8. Smolej L. On the road to optimized BTK inhibition in CLL. *Blood*. 2021;137:3313-4. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011462>.
9. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *The Lancet*. 2021;397:892-901. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5).
10. McMullen JR, Boey EJJ, Ooi JYY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124:3829-30. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604272>.
11. Weeks KL, Gao X, Du X-J, et al. Phosphoinositide 3-Kinase p110α Is a Master Regulator of Exercise-Induced Cardioprotection and PI3K Gene Therapy Rescues Cardiac Dysfunction. *Circ: Heart Failure*. 2012;5:523-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966622>.
12. Li X, Wang A, Yu K, et al. Discovery of (R)-1-(3-(4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(dimethylamino)ethanone (CHMFL-FLT3-122) as a Potent and Orally Available FLT3 Kinase Inhibitor for FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia. *J Med Chem*. 2015;58:9625-38. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01611>.
13. Xiao L, Salem J-E, Claus S, et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation*. 2020;142:2443-2455. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210>.
14. Dickerson T, Wiczter T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019;134:1919-1928. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>.
15. Ping L, Ding N, Shi Y, et al. The Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib exerts immunomodulatory effects through regulation of tumor-infiltrating macrophages. *Oncotarget*. 2017;8:39218-29. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16836>.
16. Derosa L, Izzedine H, Albages L, et al. Hypertension and angiotensin system inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Rev*. 2016. <https://doi.org/10.4081/oncol.2016.298>.
17. Kappers MHW, Van Esch JHM, et al. Hypertension Induced by the Tyrosine Kinase Inhibitor Sunitinib Is Associated With Increased Circulating Endothelin-1 Levels. *Hypertension*. 2010;56:675-81. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.109.149690>.
18. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104:e211-4. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205229>.
19. Broccoli A, Argnani L, Morigi A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ibrutinib in the Treatment of CLL Patients: A Real Life Experience. *JCM*. 2021;10:5845. <https://doi.org/10.3390/jcm10245845>.
20. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naïve patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia*. 2022;36:532-539. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01417-9>.
21. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637>.
22. Berglöv A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for Ibrutinib Beyond B Cell Malignancies. *Scand J Immunol*. 2015;82:208-217. <https://doi.org/10.1111/sji.12333>.
23. Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leukemia & Lymphoma*. 2018;59:1554-1564. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1375110>.
24. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4:1491-500. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.06.004>.
25. Lentz R, Feinglass J, Ma S, et al. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leukemia & Lymphoma*. 2019;60:1447-1453. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1533129>.
26. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;189:89-103. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.009>.
27. Joung B. Risk Factor Management for Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2019;49:794. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0212>.
28. Brandes A, Smit MD, Naguey BO, et al. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7:118. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.18.2>.
29. Coutre SE, Furman RR, Flinn IW, et al. Extended Treatment with Single-Agent Ibrutinib at the 420 mg Dose Leads to Durable Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clinical Cancer Research*. 2017;23:1149-1155. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1431>.
30. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17:200-211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9).
31. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17:1409-1418. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30212-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30212-1).
32. Jain P, Keating MJ, Wierda WG, et al. Long-term Follow-up of Treatment with Ibrutinib and Rituximab in Patients with High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2017;23:2154-8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1948>.
33. Barr P, Robak T, Owen CJ, et al. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2016;128:234-234. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.234.234>.
34. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16:169-176. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71182-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71182-9).
35. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125:2497-2506. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606038>.
36. Awan FT, Addison D, Alfrahi F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Advances*. 2022;6:5516-25. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007938>.
37. Onitilo AA, Piwuna TO, Islam N, et al. Determinants of Atrial Fibrillation Development among Patients undergoing Ibrutinib Therapy. *Clin Med Res*. 2022;20:16-22. <https://doi.org/10.3121/cm.2021.1693>.
38. Mato A, Tang B, Azmi S, et al. A real-world study to assess the association of cardiovascular adverse events (CVAEs) with ibrutinib as first-line (1L) treatment for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in the United States. *EJHaem*. 2023;4:135-144. <https://doi.org/10.1002/jha2.638>.
39. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073>.
40. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379:2517-2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836>.
41. Diamond A, Bensken WP, Vu L, et al. Ibrutinib Is Associated With Increased Cardiovascular Events and Major Bleeding in Older CLL Patients. *JACC: CardioOncology*. 2023;5:233-243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.001>.
42. Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14:e0211228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211228>.
43. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;128:138-140. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-712828>.
44. Sestier M, Hillis C, Fraser G, et al. Bruton's tyrosine kinase Inhibitors and Cardiotoxicity: More Than Just Atrial Fibrillation. *Curr Oncol Rep*. 2021;23:113. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01102-1>.
45. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006;27:949-53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>.
46. Špaček M, Smolej L, Šimkovič M, et al. Idelalisib plus rituximab versus ibrutinib in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia: A real-world analysis from the Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Registry (CLLEAR). *Br J Haematol*. 2023;202:40-47. <https://doi.org/10.1111/bjh.18736>.
47. Bryer E, Itsara A, Ahn IE, et al. Ibrutinib-Associated Sudden Death in Patients with CLL. *Blood*. 2022;140:4133-4134. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-160397>.
48. Munir T, Pitchford A, Bloor A, et al. Sudden or Cardiac Deaths on Ibrutinib-Based Therapy Were Associated with a Prior History of Hypertension or Cardiac Disease and the Use of ACE-Inhibitors at Study Entry: Analysis from the Phase III NCRI FLAIR Trial. *Blood*. 2021;138:2636-2636. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152167>.
49. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia & Lymphoma*. 2017;58:1630-9. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>.

Další literatura u autora a na www.onkologics.cz