

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, závratě, 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