

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