

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 antikoagula (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)