

Tirozin Kinaz İnhibitörü Tedavisi Alan KML Hastalarının Kardiyovasküler Bakımı

Dr. Buse Çuvalcıoğlu

Cardiovascular Care of Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) on Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy

Tirozin Kinaz İnhibitörü Tedavisi Alan KML Hastalarının Kardiyovasküler Bakımı

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):110-114. doi:10.1182/asheducation-2017.1.110

Dr. Buse ÇUVALCIOĞLU

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

BCR-ABL 1 tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) ortaya çıkışı ölümcül bir hastalık olan kronik miyeloid löseminin (KML) tedavisini dramatik bir şekilde değiştirmiştir ve çoğu hasatda yönetilebilir bir duruma dönüştürmüştür. İmatinib tedavisi onaylanan ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. Dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinib ise dirençli veya diğer TKI'lerine devam edemeyen hastalar için onaylanmıştır. TKI kullanan hastaların ortalama sağ kalımı 5 yılda %90'ın üzerindedir. TKI'leri kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Komplikasyonların mekanizmaları toksisitenin kesin fenotipi ve neden bazı hastaların özellikle risk altında olduğu konusunda veri eksikliği bulunmaktadır. Bu durum hastaların bakımı ve tedavisi için kesin algoritmaların gelişimini engellemekte ve TKI tedavisi başlanan veya TKI tedavisi değiştirilen hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesinin yapılma ihtiyacını artırmıştır.

İmatinib

KML için test edilen ve onaylanan ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinib kullanan hastalarda konjestif kalp yetersizliği ve kardiyomiopatinin düşük insidansa sahip olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Ayrıca hayvan modellerinde indüklenmiş pulmoner hipertansiyonu tersine çevirdiği görülmüş ve nedeniyle pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılabilirliği üzerine çalışmaları teşvik etmiştir.

Dasatinib

İlk olarak kurtarma tedavisi olarak onaylanmıştır. İmatinib ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda (DASISION çalışması) dasatinib ile daha yüksek moleküler cevap alındığı görülmüş ve KML tedavisinde birinci basamak kullanım için onaylanmıştır. Dasatinibin erken dönem klinik denemelerinde ise 2 güvenlik sinyali belirlendi, %1 hastada elektrokardiyogram incelemelerinde QT uzaması ve %14,3 hastada plevral efüzyon görüldü. 2009 yılında dasatinib ile ilişkili ilk pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) vakası rapor edildi. Fransız pulmoner hipertansiyon kayıtlarında dasatinib ile ilişkilendirilen 9 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların çoğunda dasatinib tedavisi kesilmesi ile iyileşmeler görülmüştür, ancak 2 hasta takip sırasında kardiyopulmoner nedenlerle hayatını kaybetmiştir. Önemli bir nokta olarak, kayıta başka TKI ile ilişkilendirilen PAH belirtilmedi. 2011 yılında FDA dasatinib ile ilişkilendirilen kardiyopulmoner risklerle ilgili uyarı yayınlamıştır. DASSION çalışmasının 5 yıllık takip verilerine dayalı olarak, dasatinib ile tedavi edilen hastaların %5'inde, imatinib ile tedavi edilen hastaların ise %0,4 oranında pulmoner hipertansiyon geliştiği görüldü. Dasatinib tedavisi ile ilgili diğer kardiyovasküler riskler net olmamakla birlikte DASSION çalışmasında 5. yılda dasatinib ve imatinib kullanımının sırasıyla %5 ve %2 oranlarında arteriyel iskemik olaylarla ilişkili olduğunu gösterdi.

Nilotinib

Dasatinibe benzer şekilde öncelikle 2. basamak kullanımı planlanmış sonrasında imatinib ile yapılan karşılaştırmalı denemeler sonucunda birinci basamak tedavi için onay almıştır. Benzer şekilde, nilotinib içinde QT uzaması uyarıcı yan etkiler arasındadır. Fakat esas olarak 2011'de yapılan çok merkezli vaka serilerinde PAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk aşama çalışmalarında 179 hastanın 11'inde ciddi PAH görüldüğü, bu hastalardan 8 kişide stent ihtiyacı, 4 kişide ise alt ekstremité amputasyona neden olduğu görüldü. ENES-T çalışmasından elde edilen verilere göre 5 yıllık takiplerde nilotinib tedavisinin imatinib tedavisine kıyasla hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risklerin daha yüksek oranda görülmüştür ve vücut kitle indeksinde artış tespit edilmiştir. Kardiyovasküler olay riski (iskemik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler olaylar, periferik arter hastalığı) günde 2 kez 300 mg nilotinib alan hastalarda %7,5, günde 2 kez 400 mg nilotinib alan hastalarda %13,4, günde 1 kez 400 mg imatinib alan hastalarda ise %2,1 oranında görülmüştür.

Ponatinib

Dirençli KML dahil olmak üzere yüksek derecede ilaca dirençli T215I mutasyonuna karşı üstün aktivite gösteren bir sonraki nesil TKI olarak geliştirilmiştir. İlk aşama faz 2 çalışması (PACE) diğer TKI'lere başarısız yanıt alan hastalarda önemli bir cevap göstererek, FDA hızlandırılmış onay programı ile kullanıma başlanmıştır. Ortalama 112 aylık takip sürecinde hastaların %6'sında koroner olaylar, %3'ünde serebrovasküler olaylar ve %4'ünde periferik vasküler olaylar görülmüştür. 28 aylık takiplerde kümülatif olarak sırasıyla oranlar %10, %7 ve %7 idi. 24. aydaki kardiyovasküler toksisite aralık analizi FDA tarafından ponatinib tedavisinin geçici olarak piyasadan çekilmesine, PACE çalışmasına devam eden hastalarda ise zorunlu

ponatinib doz azaltmalarına, EPIC çalışmasının durdurulmasına ve EPIC çalışmasındaki hastaların başka tedavilerine geçişine yol açtı (EPIC çalışması ponatinib ile imatinibi karşılaştıran birincil çalışmadır). Özetle; birçok çalışmadan elde edilen veriler KML'de TKİ ile ilişkilendirilen vasküler olayların arteriyel nitelikde olduğunu göstermiştir. Bu nedenle tüm hastaların tıbbi geçmiş ve fizik muayene yoluyla kardiyovasküler hastalılar açısından değerlendirilmesini, hastaların 1 ve 3. aylarda yakın kardiyovasküler takiplerinin devamını, özellikle nilotinib ve ponatib tedavileri için ayak bileği-brakiyel indeksi ölçümü yapılması önerilmektedir. KML ile takipli TKİ ile tedavi edilen hastalarda tedavi başlanma süresi, kullanım süreci ve sonrasında semptom ve tedavi takibin önemi vurgulanmaktadır. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından yakın takip ve önleme stratejileri ayrıca vurgulanmıştır. Bir sonraki nesil TKİ'lerin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceğinin çalışmalarla gösterilmiş olması bu popülasyonda çeşitli tedavilerin geliştirilmesindeki aciliyeti göstermiştir.