.

Tirozin Kinaz İnhibitörü Lenvatinib ile Tedavi Sırasında Kan Basıncında Meydana Gelen Değişiklikler

Dr. Ahmet Haydar Keresteci

Tirozin Kinaz İnhibitörü Lenvatinib ile Tedavi Sırasında Kan Basıncında Meydana Gelen Değişiklikler

Changes in Blood Pressure During Treatment with the Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib

(Saito et al. Clin Kidney J. 2020 Oct 21;14(1):325-331. DOI: 10.1093/ckj/sfaa137**)**

Dr. Ahmet Haydar Keresteci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), kanser tedavisinde sıkça kullanılan bir grup ilaçtır ve yüksek kan basıncı ve böbrek hasarı gibi yan etkilere yol açabilirler. Lenvatinib, VEGF 1-3 reseptörlerini, fibroblast büyüme faktörü 1-4 reseptörlerini, c-KIT reseptörünü, trombosit türevli büyüme faktörü reseptörünü hedef alan ve transfeksiyon sırasında yeniden düzenlenen, oral olarak uygulanan bir TKİ'dir. Hepatosellüler karsinom (HCC) tedavisinde kullanılır. Ancak, bazı raporlar lenvatinibin diğer TKİ'lere göre daha yüksek bir hipertansiyon riski taşıyabileceğini göstermektedir. Bu retrospektif gözlemsel çalışmada, lenvatinibin kan basıncı, sodyum atılımı ve diğer klinik parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 25 hasta 3 hafta boyunca günde bir kez oral lenvatinib tedavisi almış olup; klinik veriler, başlangıçta ve lenvatinib tedavisinin başlamasından 1 ve 3 hafta sonra toplanmıştır. Lenvatinib tedavisinin başlamasından önce ve 1 hafta sonra 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) yapılmıştır. Taburcu olduktan sonra hastalara, evde oturur pozisyonda en az iki kez her sabah ve her gece kan basıncı ölçümü yapmaları talimatı verilmiştir. Evde ölçülen kan basıncı verileri, taburcu olduktan sonraki 1 haftanın ortalaması ve 3 haftanın ortalaması olarak belirlenmiştir. Sirkadiyen kan basıncı ritmi, gece ve gündüz kan basıncı arasındaki farka göre dört tip olarak sınıflandırılmıştır: i) Dipper: gece kan basıncı, gündüz kan basıncından %10-20 daha düşük; (ii) Non-dipper: gece kan basıncı, gündüz kan basıncından <%10 daha düşük; (iii) Riser: gece kan basıncı gündüz kan basıncından daha yüksek; ve (iv) Aşırı dipper: gece kan basıncı, gündüz kan basıncından >%20 daha düşük.

Ortalama yaşları 70 olan katılımcıların %68'i erkek hasta olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi dönemde, hastaların %32'sinde diabetes mellitus ve %56'sında hipertansiyon saptanmıştır. Başlangıçta, ortalama serum kreatinin düzeyi 0,80 ± 0,21 mg/dL ve eGFR 71,3 ± 18,6 mL/dak/1,73 m² olarak ölçülmüştür. Kohort içinde hiçbir hasta böbrek hastalığı tanısı almamış, başlangıç proteinüri seviyesi ortanca olarak 0,05 (0,02-0,11) g/gCre olarak saptanmıştır. Kohort, Child-Pugh sınıf A ve B sirozu olan sırasıyla 21 (%84) ve 4 (%16,0) hastadan oluşmaktadır. HCC etiyolojileri arasında %40'ında hepatit B virüsü enfeksiyonu ve %28'inde hepatit C virüsü enfeksiyonu bulunmaktadır. Geri kalan hastalarda net etiyolojiler belirlenememiştir. Başlangıçta, 14 hasta antihipertansif kullanırken, 1 hasta loop diüretik kullanmaktadır.

Çalışmada, lenvatinib tedavisinin başlangıcından bir hafta sonra yapılan 24 saatlik izleme süresince, sistolik ve diastolik kan basıncı (SKB ve DKB) değerleri, başlangıca kıyasla bir hafta sonra anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (SBP: 129,7 ± 13,0 ve 144,2 ± 15,7 mmHg; DBP: 75,2 ± 7,0 ve 83,2 ± 8,0 mmHg, sırasıyla, başlangıç ve 1 hafta sonra). Gece kan basıncı artışı, gündüz kan basıncından önemli ölçüde fazla (SKB: Gece 20,4 ± 10,3 ve gündüz 12,9 ± 10,5 mmHg, sırasıyla, $p<0.05$) saptanmıştır. Sirkadiyen kan basıncı ritmi analizi, riser paterni olan hastaların sayısının 1'den (%4) 8'e (%32) çıktığını ve dipper paterni olanların sayısının 10'dan (%40) 5'e (%20) düştüğünü göstermiştir. İkinci AKBM değerlendirmesinden sonra, hipertansiyon (HT) için 12 (%48) hastaya tedavi intensifikasyonu gerekmiştir. Özellikle, HT'li tüm hastalara kalsiyum kanal blokerleri reçete edilmiş ve tedaviye iki hastada (%8) renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri eklenmiştir. Başlangıçta, lenvatinib tedavisine başlayan hastalardan sadece biri (%4) 3 hafta boyunca kıvrım diüretikleri kullanmış olup, tedaviye başladıktan 3 hafta sonra ise yedi hastaya (%28.0) loop diüretikleri eklenmiştir.
Bir hafta sonunda böbrek fonksiyonunda, proteinüride ve idrar sodyum atılımında önemli bir değişiklik ve hipervolemi bulguları gözlenmemiştir. Ancak, 3 hafta sonra böbrek fonksiyonunda ve idrar sodyum atılımında belirgin düşüş ve proteinüride artış tespit edilmiştir. Lenvatinib tedavisine başlandıktan 3 hafta sonra, 25 hastanın 10'unda (%40) sıvı tutulumu gözlenmiştir. Sıvı tutulumu olan hastalarda evde ölçülen ortalama kan basıncı, sıvı tutulumu olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bir hasta şiddetli hipertansiyon nedeniyle lenvatinib tedavisine son vermek zorunda kalmıştır. Bu sonuçlar, lenvatinib tedavisi ilişkili sıvı tutulumunun kan basıncı üzerindeki etkilerinin 3 hafta sonra belirgin hale geldiğini göstermektedir.

Lenvatinib tarafından tetiklenen kan basıncı artışından sorumlu potansiyel mekanizmalar sistemik vasküler direnç (SVR) ve sıvı tutulumundaki artıştır. Bu çalışmada, erken dönemdeki kan basıncı artışının, (SVR) artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. SVR, vazodilatörler ve vazokonstriktörler tarafından modüle edilir. Vazodilatörler etkili NO'nun ve VEGF yolak inhibisyonu sonucu azalmış prostasiklin sentezi kan basıncındaki yükselmede bir faktör olabilir. Sonuç olarak, lenvatinib tedavisinde erken dönemdeki kan basıncındaki yükselmenin, vazodilatörlerle vazokonstriktörler arasındaki

dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Erken dönemden farklı olarak geç dönemdeki kan basıncı yüksekliğinin öncelikle idrarla sodyum atılımındaki azalmaya bağlı olarak sıvı tutulmasının etkili olduğu düşünülmektedir. TKİ'ler, afferent arteriyollerde konstriksiyon ve idrarda sodyum atılımını azaltma eğilimindedir. Proteinüri, lenvatinib tedavisi alan hastalarda sıkça görülen bir yan etkidir ve glomerüler hasarı yansıtabilir. Lenvatinib tedavisiyle eGFR'de azalma gözlenmiştir, ancak altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.