

Ιμπρουτινίμμη και αρτηριακή υπέρταση: Δεδομένα από επιδημιολογικές και τυχαιοποιημένες μελέτες

Σ. Χισσάν¹
Μ. Μαυρίδου¹
Φ. Σίσκος¹
Δ. Πατούλιας¹
Α. Κατσιμάρδου¹
Κ. Σταυρόπουλος¹

Κ. Ιμπριάδος¹
Κ. Χρήστου¹
Μ. Καλογήρου¹
Μ.-Π. Μπουκής¹
Σ. Βακαλοπούλου¹
Μ. Δούμας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία των κακοηθειών των β-λεμφοκυττάρων έχει εξελιχθεί σημαντικά με την εισαγωγή της ιμπρουτινίμμης, ενός από του στόματος χορηγούμενου αναστολέα της κινάσης του Bruton. Η ιμπρουτινίμμη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, του λεμφώματος μανδύα, της μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom και του λεμφώματος οριακής ζώνης. Παρά την αποτελεσματικότητα της ιμπρουτινίμμης στα προαναφερόμενα αιματολογικά νοσήματα, η χρήση του φαρμάκου σχετίστηκε με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, μεταξύ των οποίων είναι και η αρτηριακή υπέρταση. Από πρώιμα δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φαίνεται πως η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης κυμαίνεται από 5,8% έως 36%, ενώ σύμφωνα με τα δεδομένα των μελετών παρατήρησης σχεδόν το 72% των χρηστών της ιμπρουτινίμμης εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση. Άξιο αναφοράς είναι ότι στις μελέτες παρακολούθησης των πληθυσμών των κλινικών μελετών, η υπέρταση, κατ' εξαίρεση από τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιμπρουτινίμμης, παρουσίασε αθροιστικό επιπολασμό. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο χρήζουν στενής παρακολούθησης λόγω της πιθανής εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών επιπλοκών.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Ιμπρουτινίμμη, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακές επιπλοκές, καρδιαγγειακός κίνδυνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιμπρουτινίμμη αποτελεί έναν μη αντιστρεπτό, χορηγούμενο από το στόμα αναστολέα της τυροσινικής κινάσης Bruton (Bruton's tyrosine kinase – BTK)¹. Η τυροσινική κινάση Bruton κατέχει κεντρικό ρόλο στον σηματοδοτικό καταρράκτη του υποδοχέα των β-λεμφοκυττάρων συμμετέχοντας σε διαδικασίες της κυτταρικής λειτουργίας, όπως ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση². Τα ενθαρρυντικά

αποτελέσματα των πρώτων κλινικών μελετών από τη χρήση της ιμπρουτινίμμης στη θεραπεία κακοηθειών των β-λεμφοκυττάρων οδήγησαν στην ταχεία έγκριση χρήσης του φαρμάκου αρχικά στη θεραπεία του λεμφώματος μανδύα και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας το 2013 και 2014, αντίστοιχα. Πλέον, η ιμπρουτινίμμη χρησιμοποιείται ευρέως και έχει λάβει έγκριση σε αρκετές χώρες σε Ευρώπη και Αμερική τόσο για τη θεραπεία των παραπάνω νοσημάτων όσο και επιπλέον για τη θερα-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Δούμας Μιχαήλ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Email: michalisdoumas@yahoo.co.uk • Tel.: 2310 892080

πεία της μακροσφαιριναϊμίας Waldenstrom και του λεμφώματος οριακής ζώνης³.

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη νέων στοχευμένων θεραπειών στην ογκολογία έχει επιφέρει αλλαγές στη φυσική πορεία πολλών μορφών καρκίνου με τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. Ωστόσο, παράλληλα με τη βελτίωση της επιβίωσης, τα αντι-νεοπλασματικά φάρμακα συχνά σχετίζονται με μια σειρά καρδιαγγειακών επιπλοκών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται και η αρτηριακή υπέρταση⁴. Περίπου το 30% των ασθενών με καρκίνο αναπτύσσει υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους και επιπλέον η υπέρταση αποτελεί μια από τις πιο συχνές συννοσηρότητες μεταξύ αυτών των ασθενών⁵. Πέρα από τη γνωστή συσχέτιση των διάφορων ειδών καρκίνου με την εμφάνιση υπέρτασης, κυρίως μέσω της ύπαρξης κοινών παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ανθυγιεινή διατροφή, η εμφάνιση υπέρτασης φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από το είδος της χημειοθεραπείας που λαμβάνεται⁶.

Μερικές από τις κατηγορίες αντι-νεοπλασματικών φαρμάκων που σχετίζονται με την ανάπτυξη υπέρτασης είναι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (π.χ. σισπλατίνη) και οι αναστολείς πρωτεασώματος (π.χ. καρφιλζομίμη), με τους αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) ωστόσο να αποτελούν το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζει υπέρταση με τη χρήση των τελευταίων φθάνει έως και 50%⁷. Στην κατηγορία των αναστολέων αγγειογένεσης περιλαμβάνονται μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται άμεσα με τον VEGF, όπως η μεβεσιζουμάμη, καθώς και αναστολείς κινάσων της τυροσίνης που σχετίζονται με τον VEGF, όπως η σουντινίμη⁸. Αν και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους συσχετίζεται η ανάπτυξη υπέρτασης με τους παραπάνω αναστολείς, ο επικρατέστερος φαίνεται να είναι κάποιου βαθμού διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειο-διασταλτικών και αγγειο-συσπαστικών ουσιών, καθώς ο VEGF φυσιολογικά προάγει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου και προστακυκλίνης (αγγειο-διασταλτική δράση) και μειώνει την παραγωγή ενδοθηλίνης-1 (αγγειο-συσπαστική δράση)^{7,9}.

Όσον αφορά στην ιμπρουτινίμη, από τα μέχρι τώρα δεδομένα ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακών επιπλοκών με τη λήψη του φαρμάκου φαίνεται να είναι περιορισμένος σε σχέση με άλλους αντι-νεοπλασματικούς παράγοντες. Εντούτοις, τόσο σε κλινικές μελέτες φάσης 1 και 2^{10,11}, όσο και σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης 3, η αρτηριακή υπέρταση έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια της λήψης ιμπρουτινίμης, με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ωστόσο να παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους¹². Επιπλέον, σε μελέτες παρατήρησης το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν ή παρουσίασαν επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υπέρτασης με τη λήψη ιμπρουτινίμης φαίνεται να διαφέρει και να είναι μεγαλύτερο σε σχέση με αυτό που παρατηρείται στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Παράδειγμα αποτελεί η αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Dickerson και συνεργατών στην οποία το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 70% των ασθενών που έλαβαν ιμπρουτινίμη¹³.

Σκοπό της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η παρουσίαση δεδομένων κλινικών μελετών, τυχαιοποιημένων και παρατήρησης, σχετικά με την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς που έλαβαν ιμπρουτινίμη, καθώς και η κριτική αποτίμηση της σχέσης αυτής.

ΙΜΠΡΟΥΤΙΝΙΜΠΗ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Μέσω του υποδοχέα των β-λεμφοκυττάρων (B Cell Receptor – BCR) ελέγχονται κύριες κυτταρικές λειτουργίες, όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση και η απόπτωση¹⁴. Η τυροσινική κινάση Bruton (Bruton's Tyrosine Kinase – BTK), μία κυτταροπλασματική πρωτεϊνική κινάση, αποτελεί κύριο συστατικό τμήμα στην πορεία της σηματοδοτικής οδού που εξελίσσεται με την ενεργοποίηση του BCR. Λόγω της εντόπισής της στα αρχικά στάδια του σηματοδοτικού αυτού καταρράκτη, η BTK κατέχει ρυθμιστικό ρόλο στη λειτουργία του υποδοχέα και κατ'επέκταση του κυττάρου¹⁵. Η ενεργοποίηση του BCR και εν συνεχεία της BTK οδηγεί μέσα από μια σειρά διεργασιών στην ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου, διακυλογλυκερόλης και τριφωσφορικής ινοσιτόλης, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων μεταξύ των οποίων και ο NF-κB¹⁶. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται φυσιολογικά η συνέχιση του κυτταρικού κύκλου, η μεταγραφική δραστηριό-

τητα, ο πολλαπλασιασμός και τελικά η επιβίωση του κυττάρου^{14,16}.

Διαταραχές στη λειτουργία του BCR φαίνεται πως συμμετέχουν σε μια σειρά νεοπλασιών των β-λεμφοκυττάρων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υπέρμετρο και ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹⁷. Η μπρουτινίμη δρα αναστέλλοντας μη αντιστρεπτά την ενζυματική δράση της BTK. Αποτελεί ένα μικρό μόριο το οποίο παρουσιάζει καλή βιοδιαθεσιμότητα χορηγούμενο από το στόμα¹⁸ και το οποίο συνδέεται με την κινάση σχηματίζοντας ομοιοπολικό δεσμό σε περιοχή η οποία περιέχει ένα κατάλοιπο κυστεΐνης (Cys-481)¹⁹. Η αναστολή της BTK λειτουργεί ως φραγμός της σηματοδοτικής οδού του BCR με συνέπεια τη διακοπή του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των νεοπλασματικών β-λεμφοκυττάρων¹⁴.

Ωστόσο, η μπρουτινίμη δεν αναστέλλει αποκλειστικά μόνο την BTK αλλά δρα επίσης και σε άλλες κινάσες, οι οποίες περιέχουν κατάλοιπα κυστεΐνης ομόλογα με αυτό της BTK. Τέτοιες κινάσες περιλαμβάνουν τον υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα (EGFR), την ελαγόμενη από IL-2 κινάση των T-κυττάρων (ITK), την τυροσινική κινάση που εκφράζεται στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (TEC) και την τυροσινική κινάση του μυελού των οστών στο χρωμόσωμα X (BMX)²⁰. Αυτή η «εκτός στόχου» δράση της μπρουτινίμης φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν και μερικές από τις ανεπιθύμητες επιδράσεις της μπρουτινίμης δεν είναι τόσο σοβαρές ώστε να οδηγούν σε διακοπή ή τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής, άλλες μπορεί να είναι περισσότερο σοβαρές και να έχουν ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της θεραπείας, όπως είναι αυτές που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα²¹.

Πέρα από την αρτηριακή υπέρταση, όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, η μπρουτινίμη έχει συσχετιστεί επίσης με αυξημένη εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, ενώ νεότερα δεδομένα κάνουν λόγο και για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο προκαλούνται οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες^{12,20}. Αν και έχει βρεθεί ότι στον καρδιακό ιστό εκφράζονται οι κινάσες BTK και TEC, μένει να διευκρινιστεί αν η αναστολή αυτών ή η συμμετοχή άλλων μηχανισμών έχει ως αποτέλεσμα τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμίας με τη χρήση της μπρουτινίμης²².

ΙΜΠΡΟΥΤΙΝΙΜΠΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

1. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση προέκυψαν 10 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λήψης μπρουτινίμης, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας, σε σχέση με τη λήψη εικονικού φαρμάκου ή άλλης θεραπείας ενδειγμένης για το κάθε νόσημα που μελετάται (Πίνακας 1). Από αυτές, οι 7 αφορούσαν σε ασθενείς με Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) ή Λεμφοκυτταρικό Λέμφωμα από μικρά Λεμφοκύτταρα (ΛμΛ)^{23,24,25,26,27,28,29} και από μία σε ασθενείς με λέμφωμα μανδύα³⁰, μακροσφαιριναιμία Waldenström³¹ και διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα β-κύτταρα μη βλαστικού κέντρου³². Ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν σε κάθε μελέτη κυμαίνεται μεταξύ 150 και 838 και το διάμεσο διάστημα λήψης μπρουτινίμης από 8,6 έως 33 μήνες. Όλες οι μελέτες αφορούσαν σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 18 ετών. Μόνο 3 ήταν διπλά τυφλές με χρήση εικονικού φαρμάκου^{25,31,32}, ενώ οι υπόλοιπες ήταν ανοιχτές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η ημερήσια δόση της μπρουτινίμης στις περισσότερες ήταν 420 mg εκτός από 2 στις οποίες ήταν 560 mg^{30,32}.

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, η λήψη μπρουτινίμης από κάθε ασθενή συνεχιζόταν μέχρι την εξέλιξη της εκάστοτε νόσου ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικής επίδρασης του φαρμάκου, οπότε και γινόταν διακοπή της χορήγησης. Η παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες γινόταν μέχρι και 30 ημέρες από την τελευταία λήψη του φαρμάκου. Στην πλειονότητα των μελετών η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών γινόταν βάσει των κριτηρίων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute) των ΗΠΑ. Βάσει αυτών υπάρχουν 5 βαθμοί βαρύτητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια. Πιο συγκεκριμένα, για την υπέρταση ο βαθμός 1 ορίζεται ως ΣΑΠ 120-139 mmHg ή ΔΑΠ 80-89 mmHg, ο βαθμός 2 ως ΣΑΠ 140-159 mmHg ή ΔΑΠ 90-99 mmHg, ο βαθμός 3 ως ΣΑΠ \geq 160 mmHg ή ΔΑΠ \geq 100 mmHg, ο βαθμός 4 ως υπέρταση απειλητική για τη ζωή (π.χ. κακοήθης υπέρταση, υπερτασική κρίση, μόνιμο ή παροδικό νευρολογικό έλλειμμα) και, τέλος, ο βαθμός 5 ως η επέλευση θανάτου³³.

Η αρτηριακή υπέρταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια

αναφέρεται στις 6 από τις 10 κλινικές μελέτες. Από αυτές διαφορά στην επίπτωση εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου παρατηρήθηκε στις 5, με μεγαλύτερη επίπτωση να παρουσιάζεται σε όλες στην ομάδα ασθενών που έλαβε ιμπρουτινίμη^{24,31,27,28,29}, ενώ σε μια από τις κλινικές μελέτες το ποσοστό εμφάνισης υπέρτασης ήταν ακριβώς το ίδιο μεταξύ των δύο ομάδων²⁶. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις 2 μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν μεγαλύτερη δόση ιμπρουτινίμης η υπέρταση δεν αναφέρεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια^{30,32}. Επίσης, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που ανέπτυξε υπέρταση με τη λήψη ιμπρουτινίμης σε κλινική μελέτη συμπίπτει με το μεγαλύτερο διάστημα διάμεσης παρακολούθησης μεταξύ των υπολοίπων, το οποίο είναι οι 38 μήνες²⁷.

Οι πρώτες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση ιμπρουτινίμης ήταν οι RESONATE²³ και RESONATE-2²⁴ και οι οποίες αφορούσαν σε ασθενείς με ΧΛΑ ή ΔμΛ. Στην πρώτη έγινε σύγκριση της ιμπρουτινίμης με το αντι-CD 20 μονοκλωνικό αντίσωμα οφατουμουμάμπη σε 391 ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο, ενώ στη δεύτερη έγινε σύγκριση της ιμπρουτινίμης με τον αλκυλιωτικό παράγοντα χλωραμβουκίλη σε 269 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και οι οποίοι δεν είχαν λάβει άλλη θεραπεία για τη νόσο προηγούμενως. Η υπέρταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια ωστόσο αναφέρεται μόνο στη RESONATE-2. Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 18,4 μηνών και διάμεση διάρκεια λήψης ιμπρουτινίμης 17,4 μήνες, η υπέρταση ήταν πιο συχνή μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ιμπρουτινίμη με ποσοστό 14%, από το οποίο το 4% αφορούσε σε υπέρταση 3^{ου} βαθμού και άνω. Αντίστοιχα, στην κλινική μελέτη των Huang και συνεργατών²⁶ σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΑ, η οποία είχε παρόμοιο διάμεσο διάστημα παρακολούθησης και παρόμοια διάμεση διάρκεια λήψης ιμπρουτινίμης, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν υπέρταση ήταν 5,8%, μικρότερο σε σχέση με τη RESONATE-2, χωρίς ωστόσο να υπάρχει διαφορά με την ομάδα ελέγχου που έλαβε ριτουξιμάμπη, στην οποία υπέρταση εμφάνισε επίσης το 5,8% των ασθενών.

Στην κλινική μελέτη των Woyach και συνεργατών²⁷, στην οποία η ιμπρουτινίμη αξιολογήθηκε τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη σε σύγκριση με τη λήψη χημειοανο-

σοθεραπείας, η επίπτωση υπέρτασης φαίνεται να είναι ακόμα μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ιμπρουτινίμη. Υπέρταση 3^{ου} βαθμού και άνω εμφάνισε το 29% των ασθενών που έλαβε μόνο ιμπρουτινίμη και το 34% των ασθενών που έλαβε συνδυασμό ιμπρουτινίμης-ριτουξιμάμπης σε σύγκριση με το 14% των ασθενών που έλαβαν χημειοανοσοθεραπεία με βενδαμυστίνη και ριτουξιμάμπη, διαφορά στατιστικά σημαντική. Αν και στη μελέτη αυτή εμφανίζεται το μεγαλύτερο ποσοστό υπέρτασης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ιμπρουτινίμη, ωστόσο η διάμεση διάρκεια λήψης του φαρμάκου και η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης είναι σχεδόν διπλάσιες από τις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αντίθετα, το ποσοστό ασθενών με υπέρταση 3^{ου} βαθμού και άνω είναι μικρότερο, περίπου 18%, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τον ίδιο συνδυασμό ιμπρουτινίμης-ριτουξιμάμπης στην κλινική μελέτη των Shanafelt και συνεργατών²⁸. Ωστόσο, η τελευταία μελέτη αφορά σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 70 ετών, σε αντίθεση με την πρώτη στην οποία περιλαμβάνονται ασθενείς άνω των 65 ετών.

Τέλος, από τις 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, κλινικές μελέτες με τη χρήση εικονικού φαρμάκου, μόνο στην INNOVATE³¹ αναφέρεται η υπέρταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε αυτήν, 150 ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom έλαβαν είτε τον συνδυασμό ιμπρουτινίμης-ριτουξιμάμπης είτε συνδυασμό εικονικού φαρμάκου – ριτουξιμάμπης. Η υπέρταση ήταν μεταξύ των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών 3^{ου} βαθμού και άνω στην ομάδα παρέμβασης, με την επίπτωση να φτάνει το 13% με διάμεση διάρκεια λήψης ιμπρουτινίμης τους 25,8 μήνες.

2. Μελέτες παρατήρησης

Ενώ η αρτηριακή υπέρταση και οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιμπρουτινίμης έχουν καλώς χαρακτηριστεί βραχυπρόθεσμα στα πλαίσια των κλινικών μελετών, ο αντίκτυπος της μακροχρόνιας θεραπείας με ιμπρουτινίμη βρίσκεται υπό συνεχή έρευνα. Μια πρώτη εικόνα των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων του φαρμάκου παρέχεται από τις μελέτες παρακολούθησης του πληθυσμού των κλινικών μελετών για ευρύτερο χρονικό διάστημα.

Στην τελική ανάλυση της μελέτης RESONATE, μετά από έξι χρόνια παρακολούθησης των ασθενών της, η υπέρταση 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού ανερ-

Πίνακας 1. Τυχασιοποιημένες κλινικές μελέτες στις οποίες έγινε χρήση της μηρουτινίμπης περιγραφή των κύριων χαρακτηριστικών τους και τα αποτελέσματα για την υπέρταση

A/A	Κλινική μελέτη/Συνήγοραφείς	Σχεδιασμός/Τύπος μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Πληθυσμός	Αριθμός ασθενών (n)	Ηλικία (έτη)	Παρέμβαση	Δόση μηρουτινίμπης	Διάρκεια διάγνωσης παθολογικής κατάστασης (μήνες)	Διάρκεια λήψης μηρουτινίμπης	Αποτελέσματα για υπέρταση
1	Byrd και συν. (RESONATE) 2014 ²⁵	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	Ανθεπιταζή ή υποτροπιζόσοα ΧΑΛΛ ή ΛιμΛ	391	Διάμεση = 67	Μηρουτινίμπη ή οφαιτουζοινίμπη (n=195 vs 196)	420 mg	9,4	8,6	Δεν αναφέρεται
2	Burger και συν. (RESONATE) 2015 ²⁴	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	ΧΑΛΛ ή ΛιμΛ χωρίς προσηγηθείσα θεραπεία ηλικίας ≥ 65	269	Διάμεση = 75	Μηρουτινίμπη ή χλωραμφενικόλη (n=136 vs 133)	420 mg	18,4	17,4	Πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν μηρουτινίμπη (14%) 3 ^{ου} βαθμού και άνω, 4% αυτών που έλαβαν μηρουτινίμπη και κανέναν στην ομάδα ελέγχου
3	Chaman-Khan και συν. (HELIOS) 2016 ²⁵	Τυχασιοποιημένη διαπλά τυφλή, φάσης 3, πολυκεντρική	Ναι	Ανθεπιταζή ή υποτροπιζόσοα ΧΑΛΛ ή ΛιμΛ	578	Διάμεση = 64 vs 63	Μηρουτινίμπη + οφουξιμίμπη ή βενδαμουστίνη ή εικονικό φάρμακο + οφουξιμίμπη + βενδαμουστίνη (n=289 vs 289)	420 mg	17	14,7	Δεν αναφέρεται
4	Dreyling και συν. (RAY) 2016 ³⁰	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	Ανθεπιταζή ή υποτροπιζόσοα λείψοια μετανόδια	280	Διάμεση = 68	Μηρουτινίμπη ή τεμοζολιμός (n=139 vs 141)	560 mg	20	14,4	Δεν αναφέρεται
5	Huang και συν. 2018 ²⁶	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	Ανθεπιταζή ή υποτροπιζόσοα ΧΑΛΛ ή ΛιμΛ	160	Διάμεση = 66	Μηρουτινίμπη ή οφουξιμίμπη (n=106 vs 54)	420 mg	17,8	16,4	5,8% των ασθενών σε κάθε ομάδα (χωρίς διαφορά)
6	Dimopoulos και συν. (INNOVATE) 2018 ³¹	Τυχασιοποιημένη διαπλά τυφλή, φάσης 3, πολυκεντρική	Ναι	Μαροσφαριναμιά Waldenstrom με ή χωρίς προσηγηθείσα θεραπεία	150	Διάμεση = 69	Μηρουτινίμπη + οφουξιμίμπη ή εικονικό φάρμακο + οφουξιμίμπη (n=75 vs 75)	420 mg	26,5	25,8	Η υπέρταση μεταξύ των πιο συχνών ανεπιθύμητων 3 ^{ου} βαθμού και άνω σε ασθενείς που έλαβαν μηρουτινίμπη, 13% (n=10) vs 4% (n=3)
7	Woyach και συν. 2018 ²⁷	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	ΧΑΛΛ χωρίς προσηγηθείσα θεραπεία ηλικίας ≥ 65	547	Διάμεση = 71	Βενδαμουστίνη + οφουξιμίμπη ή μηρουτινίμπη + οφουξιμίμπη (n=183 vs 182 vs 182)	420 mg	38	32	Υπέρταση 3 ^{ου} βαθμού και άνω 14% (n=25) vs 29% (n=53) vs 34% (n=61), p < 0,001
8	Shanafelt και συν. 2019 ²⁸	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	ΧΑΛΛ ή ΛιμΛ χωρίς προσηγηθείσα θεραπεία ηλικίας ≤ 70	259	Μέση = 56,7	Μηρουτινίμπη + οφουξιμίμπη ή φλουνοταραμίνη + κυκλοφοσφαμίδη + οφουξιμίμπη (n=554 vs 175)	420 mg	33,6	33	Μεγαλύτερη επίπτωση 3 ^{ου} και 4 ^{ου} βαθμού υπέρταση στους ασθενείς που έλαβαν μηρουτινίμπη 18,8% (n=66) vs 8,2% (n=13), p < 0,002
9	Moreno και συν. (ILLUMINATE) 2019 ²⁹	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	ΧΑΛΛ ή ΛιμΛ χωρίς προσηγηθείσα θεραπεία ηλικίας ≥ 65 ή < 65 με συννοσηρότητες	229	Διάμεση = 71	Μηρουτινίμπη + οφαιτουζοινίμπη ή χλωραμφενικόλη + οφαιτουζοινίμπη (n=113 vs 116)	420 mg	31,3	29,3	17% (n=19) των ασθενών που έλαβαν μηρουτινίμπη vs 5% (n=5) της ομάδας ελέγχου, 4% των ασθενών σε κάθε ομάδα υπέρταση 3 ^{ου} βαθμού και άνω
10	Younes και συν. 2019 ³²	Τυχασιοποιημένη διαπλά τυφλή, φάσης 3, πολυκεντρική	Ναι	Διόγτρο λείψοια από μεγάλα Β-αποκρίνα μη βλαστικού κέντρου χωρίς προσηγηθείσα θεραπεία	838	Διάμεση = 62	Μηρουτινίμπη + R-CHOP ή εικονικό φάρμακο + R-CHOP (n=419 vs 419)	560 mg	34,8	34,8	Δεν αναφέρεται

ΧΑΛΛ=Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία, ΛιμΛ=Λεμφοκυτταρικό Λείψοια από Μεγάλο Λεμφοκυτταρικό, n=αριθμός ασθενών, R-CHOP=Ριτουξιμίμπη-Κυκλοφοσφαμίδη, Δοξορουβίνη, Βενδαμουστίνη, Πρεδνιζόνη

χόταν στο 9%³⁴. Το ίδιο ποσοστό υπέρτασης τουλάχιστον 3^{ου} βαθμού καταγράφηκε κατά την παρακολούθηση πέντε χρόνων των ασθενών της μελέτης RESONATE-2³⁵.

Στη μακροχρόνια παρακολούθηση του πληθυσμού της μελέτης PCYC-1102/1103, αρχικά για 67 μήνες³⁶ και στη συνέχεια για οχτώ χρόνια³⁷, υπέρταση 3^{ου} βαθμού ανευρέθηκε σε περίπου 30% των ασθενών, αναδεικνύοντας την υπέρταση σε πολύ πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια από ό,τι είχε προηγουμένως χαρακτηριστεί στις κλινικές μελέτες.

Επιπρόσθετα, από τις μελέτες παρακολούθησης των πληθυσμών των κλινικών μελετών αντλούνται σημαντικές πληροφορίες για τη χρονική συνιστώσα της υπέρτασης που σχετίζεται με την ιμπρουτινίμη. Όπως προκύπτει από την κοινή ανάλυση τεσσάρων κλινικών μελετών, η εμφάνιση της υπέρτασης συμβαίνει στα αρχικά στάδια της χορήγησης της ιμπρουτινίμης, με μέσο χρονικό διάστημα εμφάνισης υπέρτασης περίπου 4-6 μήνες από την πρώτη δόση³⁸. Άξιο αναφοράς, επίσης, είναι ότι στις μελέτες παρακολούθησης των πληθυσμών των κλινικών μελετών, η υπέρταση, κατ' εξαίρεση από τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιμπρουτινίμης, παρουσίασε αθροιστικό επιπολασμό³⁸.

Οι μελέτες παρατήρησης ασθενών από την καθημερινή κλινική πράξη έρχονται να συμπληρώσουν τις προαναφερθείσες μελέτες παρακολούθησης και να συμβάλλουν στις γνώσεις για τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της ιμπρουτινίμης.

Στη μελέτη των Salem και συνεργατών χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη διεθνή βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και εξετάστηκε πληθυσμός 2.093 ασθενών, με σύνθεση 90% προερχόμενο εκτός κλινικών μελετών και 10% αντλούμενο από κλινικές δοκιμές. Ως αποτέλεσμα της μελέτης προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ χρήσης της ιμπρουτινίμης και καρδιαγγειακών επιπλοκών, μεταξύ των οποίων η υπέρταση με λόγο απόδοσης (Odds Ratio, ROR) ROR = 1,7 (295/2.093)³⁹.

Στην πολυκεντρική μελέτη των Roeker και συνεργατών μεταξύ 247 ασθενών θεραπευόμενων με ιμπρουτινίμη, η επίπτωση της υπέρτασης ήταν 34,8%, ενώ η υπέρταση τουλάχιστον 3^{ου} βαθμού αφορούσε το 33,2%, ποσοστά αμφοτέρωτα πιο υψηλά από αυτά που καταγράφηκαν στις κλινικές μελέτες⁴⁰.

Στη μονοκεντρική μελέτη των Dickerson και συνεργατών από την αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων 562 ασθενών με κακοήθειες των

β-λεμφοκυττάρων, σημειώθηκε υψηλότερη επίπτωση της υπέρτασης συγκριτικά με τις αρχικές μελέτες. Στη μελέτη αυτή, η υπέρταση, πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη, παρατηρήθηκε σε ποσοστό μεγαλύτερο από 75% μεταξύ των ασθενών, όπου το 38% αντιστοιχούσε σε υπέρταση 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού⁴¹. Η επίπτωση της υπέρτασης 3^{ου}/4^{ου} βαθμού όπως αναφέρεται ως σχετιζόμενη με τριπλάσια αύξηση σε ανασκόπηση δημοσιευμένων δεδομένων από κλινικές δοκιμές και σε περίπου 30% στην ανάλυση μακρόχρονης παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης PCYC-1102/1103, είναι υποεκτιμώμενη, με βάση τα δεδομένα της μελέτης των Dickerson και συνεργατών³⁷.

Η συσχέτιση της ιμπρουτινίμης με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης αναφέρεται και σε μετανάλυση που συμπεριέλαβε 2.580 ασθενείς από οχτώ τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η χρήση της ιμπρουτινίμης συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης με σχετικό κίνδυνο (Relative Risk, RR) RR = 2,82 (95% CI: 1,52-5,23)⁴².

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ιμπρουτινίμη είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton, μία από του στόματος χορηγούμενη συνεχόμενη θεραπεία που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, λέμφωμα του μανδύα και μακροσφαιριναιμία Waldenstrom.

Οι κλινικές μελέτες με την ιμπρουτινίμη κατέγραψαν σημαντικά κλινικά οφέλη για αυτούς τους ασθενείς: σημαντική βελτίωση τόσο στην ολική επιβίωση όσο και στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου συγκριτικά με τις καθιερωμένες θεραπείες, καθώς και ένα γενικά αποδεκτό προφίλ τοξικότητας.

Στις κλινικές μελέτες, η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της ιμπρουτινίμης ήταν ήπιες, εκδηλώνονταν στα αρχικά στάδια της θεραπείας, συνήθως παροδικά και με μειούμενη επίπτωση με την πάροδο του χρόνου. Εξαίρεση αποτελεί η αρτηριακή υπέρταση, η οποία παρουσιάζει επιπολασμό με αυξητική τάση σε βάθος χρόνου, όπως καταγράφηκε σε μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης του πληθυσμού των κλινικών μελετών³⁸. Ο αθροιστικός επιπολασμός της σχετιζόμενης με ιμπρουτινίμη υπέρτασης σε συνδυασμό με τη συνεχόμενη φύση της θεραπείας υπαγορεύει την ανάγκη για στενή παρακολούθηση των ασθενών, με

στόχο την πρόωπη αναγνώριση της υπέρτασης και την έγκαιρη παρέμβαση με την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής.

Στις αναδρομικές μελέτες παρατήρησης ασθενών από την καθημερινή κλινική πράξη, η σχετιζόμενη με την ιμπρουτινίμη υπέρταση ήταν συχνότερη από ό,τι είχε καταγραφεί στις κλινικές μελέτες, υποδηλώνοντας υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Από τη μακρόχρονη παρακολούθηση ασθενών από κλινικές μελέτες, η υπέρταση 3^{ου}/4^{ου} βαθμού αναφέρεται ως και στο 30% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιμπρουτινίμη³⁷.

Στις αναδρομικές μελέτες παρατήρησης καταγράφηκε, ωστόσο, ακόμα υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιμπρουτινίμη. Στη μελέτη των Dickerson και συνεργατών η πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη υπέρταση οποιασδήποτε βαρύτητας σε ασθενείς θεραπευόμενους με ιμπρουτινίμη αναφέρεται στο 78% των ασθενών και 3^{ου}/4^{ου} βαθμού σχεδόν στο 40%⁴¹.

Η υψηλότερη επίπτωση της υπέρτασης στη μελέτη των Dickerson και συνεργατών σε σύγκριση με τις αρχικές μελέτες εξηγείται πιθανώς εν μέρει από τον χαμηλό βαθμό υποψίας της ιμπρουτινίμης ως αίτιο υπέρτασης. Επιπλέον, αξιoσημείωτο τμήμα της μελέτης αποτελεί η υιοθέτηση ενός αυστηρότερου ορίου, ΑΠ = 130/80 mmHg, για τη διάγνωση της υπέρτασης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ACC/AHA, 2017⁴³. Όταν οι ερευνητές προσάρμοσαν το κριτικό όριο της υπέρτασης σε ΑΠ = 140/90 mmHg, η επίπτωση της υπέρτασης μειώθηκε στο 44%, παραμένοντας ακόμα και τότε υψηλότερη από τις προηγούμενες αναφορές ασφάλειας για την ιμπρουτινίμη⁴¹.

Τέλος, είναι σημαντικό να εξετασθεί ως παράγοντας αύξησης της επίπτωσης της υπέρτασης στις επιδημιολογικές μελέτες η σύνθεση του πληθυσμού που συμμετέχει σε αυτές. Στις μελέτες παρατήρησης ασθενών στην καθημερινή πρακτική, συμπεριλαμβάνονται άτομα με περισσότερες συννοσηρότητες και άτομα που πιθανόν βρίσκονται υπό πιο χαλαρή παρακολούθηση, σε αντίθεση με τις κλινικές μελέτες. Ακόμα και στις κλινικές μελέτες, η σύνθεση του πληθυσμού αποτελεί σημαντικό παράγοντα εμφάνισης υπέρτασης. Συγκεκριμένα, από τη σύγκριση νέου πληθυσμού (< 70 χρονών) στην ECOG1912 μελέτη²⁸ και πιο ηλικιωμένου πληθυσμού (> 70 χρο-

νών) στην ALLIANCE μελέτη²⁷, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ιμπρουτινίμη-ριτουξιμιάμη, αναφέρεται εμφάνιση υπέρτασης 3^{ου}/4^{ου} βαθμού 18,8% έναντι 34%, αντίστοιχα.

Αξιοπρόσεκτο εύρημα των επιδημιολογικών μελετών αποτελεί η συσχέτιση της σχετιζόμενης με την ιμπρουτινίμη υπέρτασης με την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (αρρυθμίες, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, θάνατος) και κυρίως με κολπική μαρμαρυγή. Όταν οι ασθενείς που εμφάνιζαν υπέρταση έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή, ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακών επιπλοκών μειωνόταν αισθητά (Hazard Ratio, HR = 0,4)⁴¹.

Οι μελέτες παρατήρησης που έχουν διενεργηθεί στον πραγματικό κόσμο σημειώνεται ότι ως αναδρομικές μελέτες έχουν εγγενείς περιορισμούς. Παρ' όλα αυτά, οι παρατηρήσεις των ερευνητών στις αναδρομικές μελέτες εμπλουτίζουν τις γνώσεις μας σχετικά με τις επιδράσεις της ιμπρουτινίμης στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς και τους τρόπους διαχείρισης της υπέρτασης κατά τη διάρκεια θεραπείας με την ιμπρουτινίμη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπέρταση είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιμπρουτινίμη και αφορά ασθενείς με και χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση. Η εμφάνιση υψηλών τιμών αρτηριακής πίεσης συμβαίνει στα πρώιμα στάδια της χορήγησης του φαρμάκου, καθιστώντας απαραίτητη τη στενή και τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης των υπό θεραπεία με ιμπρουτινίμη ασθενών για αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Η επίπτωση της υπέρτασης και η υπέρταση 3^{ου}/4^{ου} βαθμού παρατηρήθηκε σε υψηλότερα ποσοστά στις επιδημιολογικές μελέτες που άντλησαν τα δεδομένα τους από την καθημερινή κλινική πράξη, σε σύγκριση με τις κλινικές μελέτες, πιθανώς αντανakλώντας τη συμμετοχή πληθυσμού με περισσότερες συννοσηρότητες και πιο χαλαρό έλεγχο εκτός των πλαισίων των κλινικών μελετών. Για το μέλλον, η συνεχιζόμενη μελέτη των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της σχετιζόμενης με την ιμπρουτινίμη υπέρτασης στο καρδιαγγειακό σύστημα υπαγορεύεται τόσο από τη συνεχόμενη χορήγηση της ιμπρουτινίμης όσο και από την αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης που σχετίζεται με το φάρμακο.

SUMMARY

Chissan S, Mavridou M, Sisko F, Patoulis D, Katsimardou A, Stavropoulos K, Imprialos K, Christou K, Kalogirou M, Boukis MP, Vakalopoulou S, Doumas M
Ibrutinib and arterial hypertension: Evidence from epidemiological and randomized studies
Arterial Hypertension 2020; 29: 190-198.

The management of B-cell malignancies has significantly evolved with the introduction of ibrutinib, an oral irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. Ibrutinib has been approved for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and marginal zone lymphoma. Despite ibrutinib's efficacy in the above hematologic conditions, its use was associated with several adverse events, including arterial hypertension. In the preliminary reports of randomized clinical trials of ibrutinib, the incidence of arterial hypertension was ranging from 5.8% to 36%. However, data from observational studies following the patients for several years support that approximately 72% of ibrutinib users developed new-onset arterial hypertension. Importantly, compared with other adverse events of the drug, arterial hypertension presented an increasing incidence with time. Therefore, patients on ibrutinib treatment should be under close monitoring for the potential development of arterial hypertension.

Key-words: Ibrutinib; arterial hypertension; cardiovascular disease; cardiovascular risk

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Deeks ED. Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Drugs* 2017 Feb; 77(2): 225-36.
- Vela CM, McBride A, Jaglowski SM, Andritsos LA. Ibrutinib for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm* 2016 Mar; 73(6): 367-75.
- da Cunha-Bang C, Niemann CU. Targeting Bruton's Tyrosine Kinase Across B-Cell Malignancies. *Drugs* 2018 Nov; 78(16): 1653-63.
- Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol* 2018; 9: 167.
- Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol* 2019 Apr; 281: 133-9.
- Souza VB de, Silva EN, Ribeiro ML, Martins W de A. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol* 2015 Mar; 104(3): 246-52.
- Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med* 2016 Oct; 375(15): 1457-67.
- Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J cancer* 2014 May; 134(10): 2269-77.
- Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015 Jan; 93(1): 28-35.
- Martin P, Bartlett NL, Blum KA, et al. A phase 1 trial of ibrutinib plus palbociclib in previously treated mantle cell lymphoma. *Blood* 2019 Mar; 133(11): 1201-4.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013 Jul; 369(1): 32-42.
- Pineda-Gayoso R, Alomar M, Lee DH, Fradley MG. Cardiovascular Toxicities of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2020 Jun; 21(8): 67.
- Ahn IE. Cardiovascular adverse events of ibrutinib. *Blood* 2019 Nov; 134(22): 1881-2.
- Charalambous A, Schwarzlich M-A, Witzens-Harig M. Ibrutinib. Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer 2018; 212: 133-68.
- Burger JA, Wiestner A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer* 2018 Mar; 18(3): 148-67.
- Kim H-O. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies. *Arch Pharm Res* 2019 Feb; 42(2): 171-81.
- Aw A, Brown JR. Current Status of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Development and Use in B-Cell Malignancies. *Drugs Aging* 2017 Jul; 34(7): 509-27.
- Smith MR. Ibrutinib in B lymphoid malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(12): 1879-87.
- Kim ES, Dhillon S. Ibrutinib: a review of its use in patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2015 May; 75(7): 769-76.
- Bond DA, Woyach JA. Targeting BTK in CLL: Beyond Ibrutinib. *Curr Hematol Malig Rep* 2019 Jun; 14(3): 197-205.
- Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019 Apr; 136: 56-63.
- Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018 Dec; 4(12): 1491-500.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus o-fatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014 Jul; 371(3): 213-23.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015 Dec; 373(25): 2425-37.
- Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016 Feb; 17(2): 200-11.
- Huang X, Qiu L, Jin J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med* 2018 Apr; 7(4): 1043-55.
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018 Dec;

- 379(26): 2517-28.
28. Shanafelt TD, Wang X V, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2019 Aug; 381(5): 432-43.
 29. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Jan; 20(1): 43-56.
 30. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2016 Feb;387(10020): 770-8.
 31. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018 Jun; 378(25): 2399-410.
 32. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019 May; 37(15): 1285-95.
 33. NCI, NIH D. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NIH Publ [Internet] 2009; 2009: 0-71. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf
 34. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019; 94(12): 1353-63.
 35. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020 Mar; 34(3): 787-98.
 36. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015 Apr; 125(16): 2497-506.
 37. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* 2020 Aug; 26(15): 3918-27.
 38. O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, et al. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018 Oct; 18(10): 648-657.e15.
 39. Salem J-E, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019 Oct; 74(13): 1667-78.
 40. Roeker LE, Sarraf Yazdy M, Rhodes J, et al. Hypertension in Patients Treated With Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Netw open* 2019 Dec; 2(12): e1916326.
 41. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019 Nov; 134(22): 1919-28.
 42. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(2): e0211228.
 43. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2018 Jun; 71(6): e13-115.