Οι Αναστολείς της Τυροσινικής Κινάσης του Bruton στις Αιματολογικές Κακοήθειες. Μηχανισμοί Καρδιοτοξικότητας, Κλινικό Φάσμα και Σύγχρονες Στρατηγικές Πρόληψης και Αντιμετώπισης

ΧΡΗΣΤΟΣ ΛΑΦΑΡΑΣ
Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Λέξεις ευρετηρίου
Αναστολείς BTK, ιμπρουτινίμπη, ακαλαμπρουτινίμπη, ζανουμπρουτινίμπη, πιρτομπρουτινίμπη, κολπική μαρμαρυγή, αρτηριακή υπέρταση, κοιλιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, αιμορραγία, καρδιο-ογκολογία

Επικοινωνία
Χρήστος Λαφάρας
Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Μονάδας
Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
E-mail: lafarasc@gmail.com

Περίληψη

Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton (Bruton tyrosine kinase inhibitors, BTKis) έχουν μεταβάλει ουσιαστικά τη θεραπευτική προσέγγιση των Β-λεμφοκυτταρικών κακοηθειών. Η ιμπρουτινίμπη καθιέρωσε την αναστολή της BTK ως αποτελεσματική στοχευμένη στρατηγική, ενώ η ακαλαμπρουτινίμπη και η ζανουμπρουτινίμπη αναπτύχθηκαν με μεγαλύτερη φαρμακολογική εκλεκτικότητα και ευνοϊκότερο, χωρίς όμως να είναι ουδέτερο, καρδιαγγειακό προφίλ. Η πιρτομπρουτινίμπη, ως ιδιαίτερα εκλεκτικός μη ομοιοπολικός αναστολέας, διευρύνει περαιτέρω τις θεραπευτικές επιλογές και παρέχει νέα δεδομένα σχετικά με τη δυνατότητα αποσύνδεσης της αποτελεσματικής αναστολής της BTK σε σχέση με την καρδιαγγειακή τοξικότητα των BTKis.

Η καρδιαγγειακή τοξικότητα των BTKis αποτελεί πλέον κεντρικό παράγοντα στη θεραπευτική επιλογή, επειδή η χορήγησή τους είναι συχνά μακροχρόνια και οι ασθενείς είναι κατά κανόνα μεγαλύτερης ηλικίας με σημαντικό φορτίο καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων. Η κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός και η νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη αρτηριακή υπέρταση είναι οι συχνότερες εκδηλώσεις. Λιγότερο συχνές, αλλά δυνητικά σοβαρές, είναι οι κοιλιακές αρρυθμίες, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και η καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων περιπλέκει ιδιαίτερα τη χορήγηση αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Τα νεότερα συγκριτικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλότερος με την ιμπρουτινίμπη, αλλά δεν εξαλείφεται με τους νεότερους αναστολείς.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι πολυπαραγοντικοί. Εκτός από την αναστολή του κύριου θεραπευτικού στόχου, έχουν ενοχοποιηθεί δράσεις εκτός στόχου σε CSK/Src, TEC και άλλες κινάσες, η διαταραχή της σηματοδότησης PI3K-Akt, η αυξημένη ενεργοποίηση CaMKII, η παθολογική λειτουργία RyR2 και η διαταραχή

της ομοιόστασης του ασβεστίου, η διαταραχή της AMPK και της κυτταρικής ενεργειακής ομοιόστασης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή και η κολπική ίνωση. Η πρόληψη βασίζεται στην καρδιαγγειακή διαστρωμάτωση κινδύνου πριν από την έναρξη της θεραπείας, στην επιλογή του καταλληλότερου BTKi, στη συστηματική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, στην έγκαιρη θεραπεία της υπέρτασης και των αρρυθμιών, στην προσεκτική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής και στη στενή συνεργασία αιματολόγου και καρδιο-ογκολόγου.

Εισαγωγή

Η τυροσινική κινάση του Bruton (Bruton tyrosine kinase, BTK) είναι μη υποδοχική κινάση της οικογένειας TEC και αποτελεί κρίσιμο ενδιάμεσο μόριο της σηματοδότησης του υποδοχέα των Β κυττάρων. Η αναστολή της διακόπτει σήματα επιβίωσης, πολλαπλασιασμού, μετανάστευσης και αλληλεπίδρασης με το μικροπεριβάλλον, γεγονός που εξηγεί την υψηλή κλινική αποτελεσματικότητα των BTKis σε πολλαπλές Β-λεμφοκυτταρικές νεοπλασίες. Η κλινική επιτυχία της κατηγορίας, ωστόσο, συνοδεύθηκε από την αναγνώριση ενός διακριτού φάσματος καρδιαγγειακής τοξικότητας, το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό επειδή οι θεραπείες χορηγούνται συχνά επί μακρόν.[1-3]

Η καρδιοτοξικότητα έχει μεγαλύτερη βαρύτητα στον πληθυσμό αυτό σε σχέση με πολλές άλλες ογκολογικές θεραπείες. Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και οι συγγενείς Β-λεμφοκυτταρικές κακοήθειες αφορούν συχνά ασθενείς με προχωρημένη ηλικία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο, κολπική μαρμαρυγή, νεφρική δυσλειτουργία ή ιστορικό έκθεσης σε άλλες καρδιοτοξικές θεραπείες. Κατά συνέπεια, η φαρμακολογική επίδραση του BTKi αλληλεπιδρά με ένα ήδη ευάλωτο καρδιαγγειακό υπόστρωμα. Επιπλέον, η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής δημιουργεί διπλό θεραπευτικό πρόβλημα: αφενός απαιτεί αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού ή έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και αφετέρου μπορεί να επιβάλλει χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενή με θεραπευτικά επαγόμενη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων.[1,2]

Η σύγχρονη προσέγγιση δεν πρέπει επομένως να περιορίζεται στην καταγραφή της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Απαιτεί κατανόηση των μηχανισμών, αναγνώριση των ασθενών αυξημένου κινδύνου, επιλογή του λιγότερο καρδιοτοξικού θεραπευτικού σχήματος όταν η αιματολογική αποτελεσματικότητα είναι συγκρίσιμη, και την έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών με στόχο τη διατήρηση της ογκολογικής θεραπείας όπου αυτό είναι ασφαλές.[1-3]

Θέση και ενδείξεις των BTKis στη σύγχρονη αιματολογία

Οι BTKis αποτελούν βασικό θεραπευτικό πυλώνα κυρίως στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) και, ανάλογα με το μόριο και το κανονιστικό πλαίσιο, σε άλλες Β-λεμφοκυτταρικές κακοήθειες, όπως το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL) και η μακροσφαιριναιμία Waldenström. Η ιμπρουτινίμπη είναι ο πρώτος ομοιοπολικός BTKi, ενώ η ακαλαμπρουτινίμπη και η ζανουμπρουτινίμπη είναι νεότεροι ομοιοπολικοί αναστολείς δεύτερης γενιάς με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα. Η ζανουμπρουτινίμπη, ως σύγχρονος αναστολέας BTK τρίτης γενιάς, έχει αποδείξει τουλάχιστον συγκρίσιμη και σε ορισμένα καταληκτικά σημεία ανώτερη αποτελεσματικότητα έναντι της ιμπρουτινίμπης στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική CLL, με χαμηλότερη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής.[4]

Η ακαλαμπρουτινίμπη διατηρεί υψηλή αποτελεσματικότητα, με σαφώς χαμηλότερη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής και υπέρτασης σε άμεση σύγκριση με την ιμπρουτινίμπη.[5] Η πιρτομπρουτινίμπη συνδέεται αναστρέψιμα και μη ομοιοπολικά με την BTK, παραμένοντας δραστική μετά από προηγούμενη έκθεση σε ομοιοπολικό BTKi.[6,7] Το 2026, η πρώτη τυχαιοποιημένη άμεση σύγκριση πιρτομπρουτινίμπης και ιμπρουτινίμπης στην CLL έδειξε μη κατωτερότητα ως προς την ανταπόκριση, ευνοϊκή πρώιμη τάση ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη και χαμηλότερη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής/πτερυγισμού και υπέρτασης με την πιρτομπρουτινίμπη.[8]

Παράλληλα, η ανάπτυξη σχημάτων καθορισμένης διάρκειας με συνδυασμούς BTKis και βενετοκλάξης, με ή χωρίς αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην καρ-

διο-ογκολογική προσέγγιση. Η επίτευξη βαθιάς ανταπόκρισης και η δυνατότητα διακοπής της θεραπείας μπορεί θεωρητικά να μειώσει την αθροιστική καρδιαγγειακή έκθεση, αν και η υπόθεση αυτή χρειάζεται ειδική προοπτική τεκμηρίωση.[9] Στον **Πίνακα 1** αναφέρονται οι κύριες μελέτες φάσης ΙΙΙ που αφορούν στη χρήση των BTKis στις αιματολογικές κακοήθειες και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας

Η καρδιοτοξικότητα των BTKis δεν ερμηνεύεται από έναν ενιαίο μηχανισμό. Η παρατήρηση ότι η ιμπρουτινίμπη προκαλεί περισσότερα καρδιαγγειακά συμβάματα από τους νεότερους αναστολείς υποστηρίζει τη σημαντική συμμετοχή δράσεων εκτός του θεραπευτικού στόχου. Ωστόσο, η εκδήλωση υπέρτασης, αρρυθμιών και αιμορραγικών συμβάντων με πιο εκλεκτικά φάρμακα δείχνει ότι ορισμένες επιδράσεις μπορεί να αποτελούν χαρακτηριστικό ολόκληρης της κατηγορίας ή να εξαρτώνται από τη διάρκεια έκθεσης και το προϋπάρχον υπόστρωμα. Πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών κατέδειξε ότι η ιμπρουτινίμπη συνδέεται με περίπου 2,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής και περίπου διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τους BTKis δεύτερης γενιάς.[10]

Αναστολή CSK/Src και κολπική αναδιαμόρφωση

Η C-terminal Src kinase (CSK) αποτελεί έναν από τους πλέον πειστικούς εκτός στόχου μηχανισμούς αρρυθμιογένεσης της ιμπρουτινίμπης. Η CSK ρυθμίζει ανασταλτικά τις κινάσες της οικογένειας Src, οι οποίες συμμετέχουν στην ηλεκτρική και δομική ομοιόσταση του μυοκαρδίου. Η αναστολή της CSK μπορεί να απορρυθμίσει τη Src σηματοδότηση και να προαγάγει φλεγμονή, κολπική διάταση και ίνωση, δημιουργώντας ένα υπόστρωμα επανεισόδου και αυξημένης ετερογένειας αγωγής.[11] Τα δεδομένα αυτά παρέχουν μηχανιστική εξήγηση για την υψηλότερη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής με την ιμπρουτινίμπη και για τη μείωση, χωρίς πλήρη εξάλειψη, του κινδύνου με τους πιο εκλεκτικούς BTKis.[3]

PI3K-Akt, καρδιοπροστατευτική σηματοδότηση και κυτταρικό stress

Η οδός PI3K-Akt είναι ουσιώδης για την επιβίωση των καρδιομυοκυττάρων, την προσαρμογή σε αιμοδυναμικό και μεταβολικό stress και τη ρύθμιση της ηλεκτροφυσιολογικής σταθερότητας. Η αναστολή δικτύων που σχετίζονται με τις κινάσες από την ιμπρουτινίμπη έχει συσχετισθεί με μείωση της προστατευτικής σηματοδότησης PI3K-Akt και αυξημένη ευαισθησία σε οξειδωτικό stress. Νεότερα πειραματικά δεδομένα του 2026 σε καρδιομυοκυτταρικό μοντέλο υποστηρίζουν επιπλέον την εμπλοκή του άξονα EGFR/PI3K/Akt/mTOR, με μείωση της φωσφορυλίωσης PI3K, Akt, mTOR και p70S6K και παράλληλη αύξηση του οξειδωτικού stress και του κυτταρικού θανάτου. Τα δεδομένα αυτά δεν αποδεικνύουν αντίστοιχη άμεση μυοκαρδιακή βλάβη στον άνθρωπο, αλλά ενισχύουν την υπόθεση ότι η καρδιοτοξικότητα δεν είναι αποκλειστικά ηλεκτρικό φαινόμενο.[12,13]

Διαταραχή ομοιόστασης ασβεστίου: CaMKII, RyR2 και αρρυθμιογένεση

Η διαταραχή της ενδοκυττάριας διακίνησης ασβεστίου αποτελεί κεντρικό μηχανισμό τόσο κολπικής όσο και κοιλιακής αρρυθμιογένεσης. Η ιμπρουτινίμπη έχει συσχετισθεί με αυξημένη δραστηριότητα της Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), παθολογική φωσφορυλίωση του υποδοχέα ρυανοδίνης RyR2 και διαρροή Ca2+ από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Η αυξημένη διαστολική συγκέντρωση ασβεστίου ευνοεί τις καθυστερημένες μετεκπολώσεις, την εκλυόμενη δραστηριότητα και συνεπώς την ηλεκτρική αστάθεια του μυοκαρδίου. Παράλληλα, οι διαταραχές σε SERCA2a και άλλους ρυθμιστές του ασβεστίου μπορούν να επιμηκύνουν ή να αυξήσουν τη διασπορά της επαναπόλωσης.[3,14]

5΄-AMP-activated protein kinase, ενεργειακή ομοιόσταση και κοιλιακές αρρυθμίες

Η 5΄-AMP-activated protein kinase (AMPK) λειτουργεί ως κεντρικός αισθητήρας κυτταρικής ενέργειας και προστατεύει το μυοκάρδιο υπό συνθήκες stress. Πειραματική μελέτη του 2024

έδειξε ότι η ιμπρουτινίμπη μειώνει τη φωσφορυλίωση της AMPK, προκαλεί διαταραχές των παροδικών ρευμάτων ασβεστίου και αυξάνει την ετερογένεια της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας. Η φαρμακολογική ενεργοποίηση της AMPK μείωσε την επαγωγιμότητα κοιλιακών αρρυθμιών στο πειραματικό μοντέλο, υποδεικνύοντας δυνητικά έναν τροποποιήσιμο μηχανισμό.[14] Η κλινική εφαρμογή αυτής της παρατήρησης, ωστόσο, δεν αποδεικνύει την στρατηγική ειδικής φαρμακολογικής «προφύλαξης» με στόχο την AMPK.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αρτηριακή υπέρταση

Ο μηχανισμός της BTKi-σχετιζόμενης υπέρτασης είναι πολύπλοκος και λιγότερο αποσαφηνισμένος. Έχουν προταθεί η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου, το αυξημένο οξειδωτικό stress, οι μεταβολές της αγγειακής αντιδραστικότητας και η διαταραχή οδών των κινασών που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο.[3] Η συχνή εμφάνιση υπέρτασης και με τους νεότερους BTKis υποδηλώνει ότι η επιπλοκή δεν εξηγείται αποκλειστικά από μη εκλεκτική αναστολή κινασών. Η χρονικά αυξανόμενη επίπτωση της υπέρτασης έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η συνολική διάρκεια έκθεσης και η επιτάχυνση προϋπάρχουσας αγγειακής νόσου μπορεί να είναι εξίσου σημαντικές με την εκλεκτικότητα του φαρμάκου.[15,16]

Μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκύπτει μέσω άμεσων και έμμεσων οδών. Η χρόνια υπέρταση αυξάνει το μεταφορτίο, η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να προκαλέσει ταχυμυοκαρδιοπάθεια, ενώ η συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσος ή/και αναιμία μπορούν να επιβαρύνουν περαιτέρω την ισορροπία μεταξύ της προσφοράς και της ζήτησης οξυγόνου. Παράλληλα, η διαταραχή της PI3K-Akt, AMPK, της μιτοχονδριακής λειτουργίας και της ομοιόστασης του ασβεστίου παρέχει βιολογικά κατάλληλο υπόβαθρο άμεσης δυσλειτουργίας των καρδιομυοκυττάρων.[3,10,13,14] Επομένως, η καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολυπαραγοντική και δεν πρέπει να θεωρείται απλώς δευτερογενής συνέπεια της αρρυθμίας, ιδίως όταν εμφανίζεται μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, χωρίς να υπάρχει εναλλακτική εξήγηση.

Αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία και αιμορραγικός κίνδυνος

Η αιμορραγική τοξικότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική στην καρδιο-ογκολογία, επειδή τροποποιεί τη σχέση οφέλους-κινδύνου της αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η BTK και η TEC συμμετέχουν στη σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα γλυκοπρωτεΐνης VI (GPVI), ενώ η ιμπρουτινίμπη επηρεάζει επιπλέον οδούς που σχετίζονται με τις Src κινάσες και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Πρόσφατα εργαστηριακά δεδομένα σε ασθενείς με CLL/MCL δείχνουν ότι η αναστολή της κολλαγονο-επαγόμενης συσσώρευσης αιμοπεταλίων μπορεί να αποτελεί σε σημαντικό βαθμό class effect, ενώ η διαταραχή της προσκόλλησης φαίνεται εντονότερη με την ιμπρουτινίμπη.[17]

Η κλινική σημασία αυτής της διαφοράς αποτυπώνεται και στα δεδομένα της πιρτομπρουτινίμπης. Σε ανάλυση ασθενών που λάμβαναν ή όχι αντιθρομβωτική θεραπεία, οι οποιουδήποτε βαθμού αιμορραγικές εκδηλώσεις ήταν συχνότερες με τη συγχορήγηση αντιθρομβωτικών, αλλά τα σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα (βαθμού ≥3) παρέμειναν σχετικά σπάνια.[17] Επομένως, η μεγαλύτερη εκλεκτικότητα μειώνει πιθανώς ορισμένες αιμορραγικές εκδηλώσεις, χωρίς να καθιστά τη συγχορήγηση αντιθρομβωτικών παραγόντων άνευ κινδύνου.

Κλινικές εκδηλώσεις καρδιοτοξικότητας

Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την καλύτερα τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή τοξικότητα της κατηγορίας. Η συχνότητα εξαρτάται έντονα από τη διάρκεια παρακολούθησης, την ηλικία, το φορτίο συννοσηροτήτων, την προϋπάρχουσα αρρυθμία και τον τρόπο ανίχνευσής της. Στην αναλυτική αξιολόγηση της ELEVATE-RR, κολπική

μαρμαρυγή/πτερυγισμός παρατηρήθηκε σε 16% των ασθενών που λάμβαναν ιμπρουτινίμπη έναντι 9,4% με ακαλαμπρουτινίμπη.[5] Στις head-to-head αναλύσεις της ζανουμπρουτινίμπης, η επίπτωση ήταν επίσης χαμηλότερη από την ιμπρουτινίμπη, ενώ pooled δεδομένα του 2024 ανέφεραν επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής στο 6,1% των ασθενών έναντι 15,6%, αντίστοιχα.[11,12]

Η πιρτομπρουτινίμπη εμφανίζει χαμηλό αρρυθμιολογικό προφίλ στις μέχρι σήμερα μελέτες. Στη μελέτη BRUIN, η κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός ήταν σχετικά ασυνήθης,[6] ενώ η τυχαιοποιημένη σύγκριση με ιμπρουτινίμπη που δημοσιεύθηκε το 2026 επιβεβαίωσε χαμηλότερη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής/πτερυγισμού.[8] Παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα, η μακροχρόνια εμπειρία, όσον αφορά την καρδιοτοξικότητα παραμένει μικρότερη από εκείνη της ιμπρουτινίμπης.

Η αρρυθμία μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εκδηλωθεί με αίσθημα παλμών, δύσπνοια, ζάλη, κόπωση, θωρακικό άλγος ή απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Παράγοντες κινδύνου είναι η προχωρημένη ηλικία, η υπέρταση, η προϋπάρχουσα παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, η διάταση αριστερού κόλπου, η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η βαλβιδοπάθεια, η παχυσαρκία, η υπνική άπνοια και η νεφρική δυσλειτουργία.[1-3]

Αρτηριακή υπέρταση

Η νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη υπέρταση είναι συχνή, συχνά προοδευτική και κλινικά υποεκτιμημένη. Στην ELEVATE-RR καταγράφηκε υπέρταση στο 23,2% των ασθενών με ιμπρουτινίμπη έναντι 9,4% με ακαλαμπρουτινίμπη.[5] Με τη ζανουμπρουτινίμπη, η διαφορά έναντι της ιμπρουτινίμπης είναι λιγότερο σταθερή μεταξύ των μελετών, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο μηχανισμός της υπέρτασης δεν ακολουθεί απλή γραμμική σχέση με την εκλεκτικότητα.[11,12,16]

Η κλινική σημασία της υπέρτασης είναι πολυεπίπεδη και ιδιαίτερα σημαντική. Μπορεί να λειτουργεί ως ενδιάμεσος μηχανισμός που αυξάνει την πιθανότητα πρόκλησης κολπικής μαρμαρυγής, καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίων συμβαμάτων και αγγειακής νόσου. Δεδομένα πραγματικού κόσμου επιβεβαιώνουν ότι η καρδιαγγειακή επιβάρυνση δεν περιορίζεται στα αυστηρά επιλεγμένα δείγματα των τυχαιοποιημένων μελετών.

Κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι σπάνιες, αλλά έχουν δυσανάλογη κλινική βαρύτητα. Έχουν περιγραφεί μη εμμένουσα και εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, ιδιαίτερα με την ιμπρουτινίμπη. Στην pooled ανάλυση της ζανουμπρουτινίμπης, οι συμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες ήταν 0,7% με ζανουμπρουτινίμπη και 1,7% με ιμπρουτινίμπη.[11,12,13] Η πραγματική επίπτωση είναι δύσκολο να προσδιοριστεί λόγω της σπανιότητας, της πιθανής υποκαταγραφής και της ετερογένειας των ορισμών.[15,16]

Η εμφάνιση συγκοπής, προσυγκοπής, εμμένοντος αισθήματος παλμών, κοιλιακών έκτακτων συστολών ή μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας απαιτεί άμεση διερεύνηση. Η παρουσία ιστορικού εμμένουσας κοιλιακής αρρυθμίας, σοβαρής μυοκαρδιοπάθειας ή ανεξήγητου αιφνίδιου θανάτου, μετά από λεπτομερή και ενδελεχή αξιολόγηση του καρδιολογικού ιστορικού του ασθενούς, θα πρέπει να οδηγεί στην αποφυγή της ιμπρουτινίμπης ως θεραπευτικής επιλογής και την προτίμηση μιας άλλης αποτελεσματικής εναλλακτικής θεραπείας.[1-3]

Καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται λιγότερο συχνά από την κολπική μαρμαρυγή και την υπέρταση, αλλά συχνά οδηγεί σε διακοπή ή τροποποίηση της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Η αιτιολογική συσχέτιση είναι σύνθετη, επειδή πολλοί ασθενείς έχουν προηγηθείσα καρδιαγγειακή νόσο ή έκθεση σε ανθρακυκλίνες ή/και ακτινοθεραπεία. Εντούτοις, η μετα-ανάλυση του 2026 κατέδειξε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας με ιμπρουτινίμπη έναντι των BTKis δεύτερης γενιάς, ενισχύοντας την άποψη ότι η συσχέτιση αυτή σχετίζεται άμεσα με τη χορηγούμενη θεραπεία και όχι αποκλειστικά με τις υπάρχουσες συννοσηρότητες.[10]

Αιμορραγία, θρομβοεμβολικός κίνδυνος και θεραπευτικό δίλημμα

Οι εκχυμώσεις, η επίσταξη και οι πετέχειες είναι συχνές, ενώ οι μείζονες αιμορραγίες είναι λιγότερο συχνές, αλλά δυνητικά απειλητικές για τη ζωή. Το κλινικά δυσκολότερο σενάριο είναι ο ασθενής που αναπτύσσει κολπική μαρμαρυγή και έχει ταυτόχρονα αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, θρομβοπενία ή ανάγκη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής λόγω στεφανιαίας νόσου. Στην περίπτωση αυτή, η απόφαση δεν μπορεί να στηρίζεται μόνο σε μία βαθμολογία (ταξινόμηση) κινδύνου, αλλά απαιτεί συνεκτίμηση των αιμοπεταλίων, της νεφρικής λειτουργίας, του ιστορικού αιμορραγίας, των συγχορηγούμενων φαρμάκων και του συγκεκριμένου BTKi κατόπιν καρδιο-αιματο-ογκολογικού συμβουλίου και εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπευτικής στρατηγικής.[1,2,18]

Πρόληψη, παρακολούθηση και θεραπευτικές στρατηγικές

Καρδιολογική εκτίμηση πριν την έναρξη της θεραπείας

Η πρόληψη αρχίζει πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Πρέπει να καταγράφεται τυχόν ιστορικό κολπικής ή κοιλιακής αρρυθμίας, υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας, βαλβιδοπάθειας, αγγειακής νόσου, νεφρικής δυσλειτουργίας, σακχαρώδους διαβήτη, υπνικής άπνοιας, καθώς και προηγούμενες καρδιοτοξικές θεραπείες. Απαιτούνται κλινική εξέταση, επαναλαμβανόμενη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών. Το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα και οι σύγχρονες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές είναι ιδιαίτερα χρήσιμα εργαλεία σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, συμπτώματα, παθολογικό ΗΚΓ, πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ή προηγούμενη έκθεση σε θεραπεία που μπορεί να έχει προκαλέσει μυοκαρδιακή βλάβη. Έτσι διαμορφώνεται η καλούμενη εξατομικευμένη «ιατρική ταυτότητα» αναφοράς.[1,2,22,23,24]

Σε ασθενείς με ιστορικό παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής, αίσθημα παλμών ή συγκοπτικά επεισόδια συνίσταται 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού πριν την έναρξη της θεραπείας. Δεν υπάρχει κάποιος ειδικός βιοδείκτης που να προβλέπει την εμφάνιση BTKi-σχετιζόμενης αρρυθμίας ή υπέρτασης. Η τροπονίνη και τα νατριουρητικά πεπτίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιλεκτικά όταν υπάρχει ένδειξη ή αυξημένος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας, όχι όμως στα πλαίσια του screening.[1,3, 23,24]

Επιλογή του BTKi με βάση το καρδιαγγειακό προφίλ

Η επιλογή του αναστολέα είναι η σημαντικότερη στρατηγική μείωσης κινδύνου. Όταν η αποτελεσματικότητα είναι συγκρίσιμη, η ακαλαμπρουτινίμπη ή η ζανουμπρουτινίμπη προτιμώνται έναντι της ιμπρουτινίμπης σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής, δύσκολα ρυθμιζόμενη υπέρταση ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο.[2,5,12,20] Η μετα-ανάλυση του 2026 ενισχύει αυτή τη στρατηγική, δείχνοντας μικρότερη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής, καρδιακής ανεπάρκειας και σαφή μείωση στην διακοπή της θεραπείας με τους BTKi δεύτερης γενιάς.[10]

Η πιρτομπρουτινίμπη αποτελεί ιδιαίτερα ελκυστική επιλογή μετά από προηγούμενο ομοιοπολικό BTKi και, με βάση τα δεδομένα του 2026, εμφανίζει χαμηλότερη καρδιαγγειακή τοξικότητα από την ιμπρουτινίμπη.[7,8] Η επιλογή της, ωστόσο, πρέπει να ακολουθεί την εκάστοτε αιματολογική ένδειξη και το καθορισμένο ρυθμιστικό πλαίσιο και δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στο καρδιαγγειακό προφίλ των ασθενών.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Η αρτηριακή πίεση πρέπει να καταγράφεται σε κάθε επίσκεψη και η κατ' οίκον παρακολούθηση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη τους πρώτους μήνες, μετά από αλλαγή δόσης και μετά από τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής.[1,2,22] Η περιοδική αξιολόγηση συμπτωμάτων, όπως αίσθημα παλμών, δύσπνοια, κόπωση, θωρακικό άλγος, ζάλη, συγκοπή και οίδημα, είναι εξίσου σημαντική. Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, η πρόσφατη βιβλιογραφία προτείνει επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ ή 24ωρη καταγραφή ρυθμού, ιδίως κατά τους πρώτους 12-18 μήνες.[3]

Η υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση δεν χρειάζεται να εφαρμόζεται με το ίδιο πρωτόκολλο σε όλους. Πρέπει να επαναλαμβάνεται όταν εμφανίζονται συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, επίμονη ταχυαρρυθμία, σημαντική επιδείνωση της υπέρτασης ή βιοχημικά/κλινικά ευρήματα που εγείρουν υποψία μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχει ρόλο σε ανεξήγητη νέα μυοκαρδιακή δυσλειτουργία ή/και αιτιολογική διερεύνηση του μυοκαρδιακού υποστρώματος.

Αρτηριακή υπέρταση

Η υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζεται έγκαιρα και επιθετικά, επειδή αποτελεί τόσο άμεση τοξικότητα όσο και τροποποιήσιμο κατάλληλο υπόστρωμα για πρόκληση αρρυθμίας και καρδιακής ανεπάρκειας. Δεν υπάρχει αποδεδειγμένα ειδική «αντι-BTKi» αντιυπερτασική κατηγορία. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, οι διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου, τα θειαζιδικά διουρητικά και τα διουρητικά της αγκύλης μπορούν να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις συννοσηρότητες και τις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες.[1,3,22] Οι β-αναστολείς είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι όταν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία νόσος ή άλλη σχετική ένδειξη (εμμένουσα ταχυκαρδία και εκτακτοσυστολική αρρυθμία).

Η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη απαιτούν προσοχή επειδή αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορούν να αυξήσουν την έκθεση σε αρκετούς BTKis. Σε σοβαρή ή μη ελεγχόμενη υπέρταση παρά τη συνδυασμένη αγωγή πρέπει να αναζητούνται δευτεροπαθή αίτια, αλληλεπιδράσεις και να διερευνάται η συμμόρφωση του ασθενούς, ενώ παράλληλα εξετάζεται η προσωρινή ή/και μόνιμη διακοπή ή αλλαγή του BTKi.[1-3]

Κολπική μαρμαρυγή

Στην οξεία φάση χρειάζεται εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς. Σε ασταθή ασθενή εφαρμόζονται οι καθιερωμένες στρατηγικές επείγουσας ηλεκτρικής καρδιοανάταξης. Σε σταθερό ασθενή, ο έλεγχος της κοιλιακής συχνότητας με β-αναστολέα είναι συχνά η προτιμώμενη αρχική επιλογή λόγω του μικρότερου δυναμικού φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων. Η διλτιαζέμη, η βεραπαμίλη και η αμιοδαρόνη μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση του BTKi μέσω CYP3A4 και πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση και έχουν προσαρμοστεί κατάλληλα οι θεραπείες.[2,3, 25]

Η αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού συνιστάται σε συμπτωματικούς ασθενείς, σε ταχυμυοκαρδιοπάθεια, σε ανεπαρκή έλεγχο συχνότητας ή όταν η διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού διευκολύνει τη συνέχιση της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Η κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να αποτελέσει χρήσιμη στρατηγική σε επιλεγμένους ασθενείς, ιδίως όταν οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις περιορίζουν τις αντιαρρυθμικές επιλογές.[3,21]

Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να εξατομικεύεται. Οι σύγχρονες ESC οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή χρησιμοποιούν το CHA2DS2-VA για την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου στον γενικό πληθυσμό, αλλά στον ογκολογικό ασθενή απαιτείται επιπλέον συνεκτίμηση παραγόντων όπως η θρομβοπενία, η θεραπευτικά επαγόμενη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, η ενεργός αιμορραγία, η νεφρική λειτουργία και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.[1,21,25] Όταν ενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και δεν υπάρχουν αντενδείξεις, ένα από του στόματος αντιπηκτικό (DOAC) συνιστάται έναντι του ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ, με προσεκτικό έλεγχο των αλληλεπιδράσεων.[1-3, 25]

Κοιλιακές αρρυθμίες

Η εμφάνιση νέας συμπτωματικής, εμμένουσας κοιλιακής αρρυθμίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής ή η καρδιακή ανακοπή αποτελεί σοβαρό θεραπευτικό συμβάν. Ο BTKi θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και να πραγματοποιηθεί άμεσα καρδιολογική εκτίμηση με ΗΚΓ, έλεγχο ηλεκτρολυτών, υπερηχοκαρδιογράφημα, 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού και, εφόσον ενδείκνυται, μαγνητική τομογραφία καρδιάς και στεφανιογραφικός έλεγχος (αξονική ή/και κλασική στεφανιογραφία) για την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου.[1,3,14] Σε τεκμηριωμένη σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία υπό ιμπρουτινίμπη, η οριστική διακοπή και η επιλογή εναλλακτικής θεραπείας είναι συνήθως η ασφαλέστερη θεραπευτική στρατηγική.

	Study	N Treatment Arm	Study Population	Median Follow-up, mo	Atrial Fibrillation, n (%)		Hypertension, n (%)		Ventricular Arrhythmias, n (%)	
					All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Ibrutinib	RESONATE[9]	195 ibrutinib	RR CLL	9.4	10 (5)	6 (3)	NR	NR	NR	NR
		191 ofatumumab			*1 (0)*	*0 (0)*	*NR*	*NR*	*NR*	*NR*
	Long-term follow up[10]	195 ibrutinib	RR CLL	41.0	24 (12)	12 (6)	41 (21)	18 (9)	2 (1)	0 (0)
	RESONATE-2[8]	135 ibrutinib	TN CLL/SLL; ≥65 yr	17.4	8 (6)	2 (1)	19 (14)	6 (4)	NR	NR
		132 chlorambucil			*1 (1)*	*0 (0)*	*NR*	*0 (0)*	*NR*	*NR*
	Long-term follow-up[7]	135 ibrutinib	TN CLL/SLL; ≥65 yr	57.0	22 (16)	7 (5)	35 (26)	12 (9)	NR	NR
	ECOG1912[5]	352 ibrutinib + rituximab	TN CLL/SLL; ≤70 yr	33.6	NR	13 (4)	NR	66 (19)	NR	1 (0)
		158 FCR			*5 (3)*	*2 (1)*	*NR*	*13 (8)*	*NR*	*0 (0)*
	HELIOS[27]	287 ibrutinib	RR CLL/SLL	17.0	21 (7)	NR	NR	NR	NR	3 (1)
		287 BR			*7 (2)*	*NR*	*NR*	*NR*	*NR*	*0 (0)*
	Alliance A041202[6]	180 ibrutinib monotherapy	TN CLL; ≥65 yr	38.0	31 (17)	17 (9)	NR	53 (29)	NR	1 (1)
		181 ibrutinib + rituximab			25 (14)	10 (6)	NR	61 (34)	NR	0 (0)
		176 BR			*5 (3)*	*5 (3)*	*NR*	*25 (14)*	*NR*	*0 (0)*
	iLLUMINATE[4]	113 ibrutinib + obinutuzumab	TN CLL/SLL; ≥65 yr or unfit	31.3	8 (7)	6 (5)	15 (13)	4 (4)	NR	NR
		115 Clb-O			*0 (0)*	*0 (0)*	*5 (4)*	*4 (3)*	*NR*	*NR*
Acalabrutinib	ASCEND[36]	154 acalabrutinib	RR CLL	16.1	8 (5)	2 (1)	5 (3)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
		118 idelalisib + rituximab			4 (3)	1 (1)	5 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		35 BR			*1 (3)*	*1 (3)*	*0 (0)*	*0 (0)*	*0 (0)*	*0 (0)*
	ELEVATE-TN[26]	179 acalabrutinib monotherapy	—	—	7 (4)	0 (0)	8 (4)	4 (2)	0 (0)	0 (0)
		178 acalabrutinib + obinutuzumab			6 (3)	1 (1)	13 (7)	5 (3)	0 (0)	0 (0)
		177 Clb-O			*1 (1)*	*0 (0)*	*6 (4)*	*5 (3)*	*0 (0)*	*0 (0)*
	ELEVATE-RR[29]	265 ibrutinib	RR CLL with del17 or del11 mutations	40.9	42 (16)	9 (3)	60 (23)	23 (9)	1 (0)	1 (0)
		268 acalabrutinib			25 (9)	12 (4)	23 (9)	11 (4)	0 (0)	0 (0)
Zanubrutinib	ALPINE[22,38]	208 ibrutinib	RR CLL/SLL	15.0	21 (10)	NR	NR	NR	NR	NR
		207 zanubrutinib			5 (2.5)	NR	NR	NR	NR	NR
	ASPEN[30]	98 ibrutinib	WM	37.0	15 (15)	4 (4)	16 (16)	11 (11)	NR	NR
		101 zanubrutinib			2 (2)	0 (0)	11 (11)	6 (6)	NR	NR

BR, bendamustine plus rituximab; Clb-O, chlorambucil plus obinutuzumab; FCR, fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab; SLL, small lymphocytic lymphoma; TN, treatment-naïve. *Italics* denote the non-BTKi comparator arm of the trial.

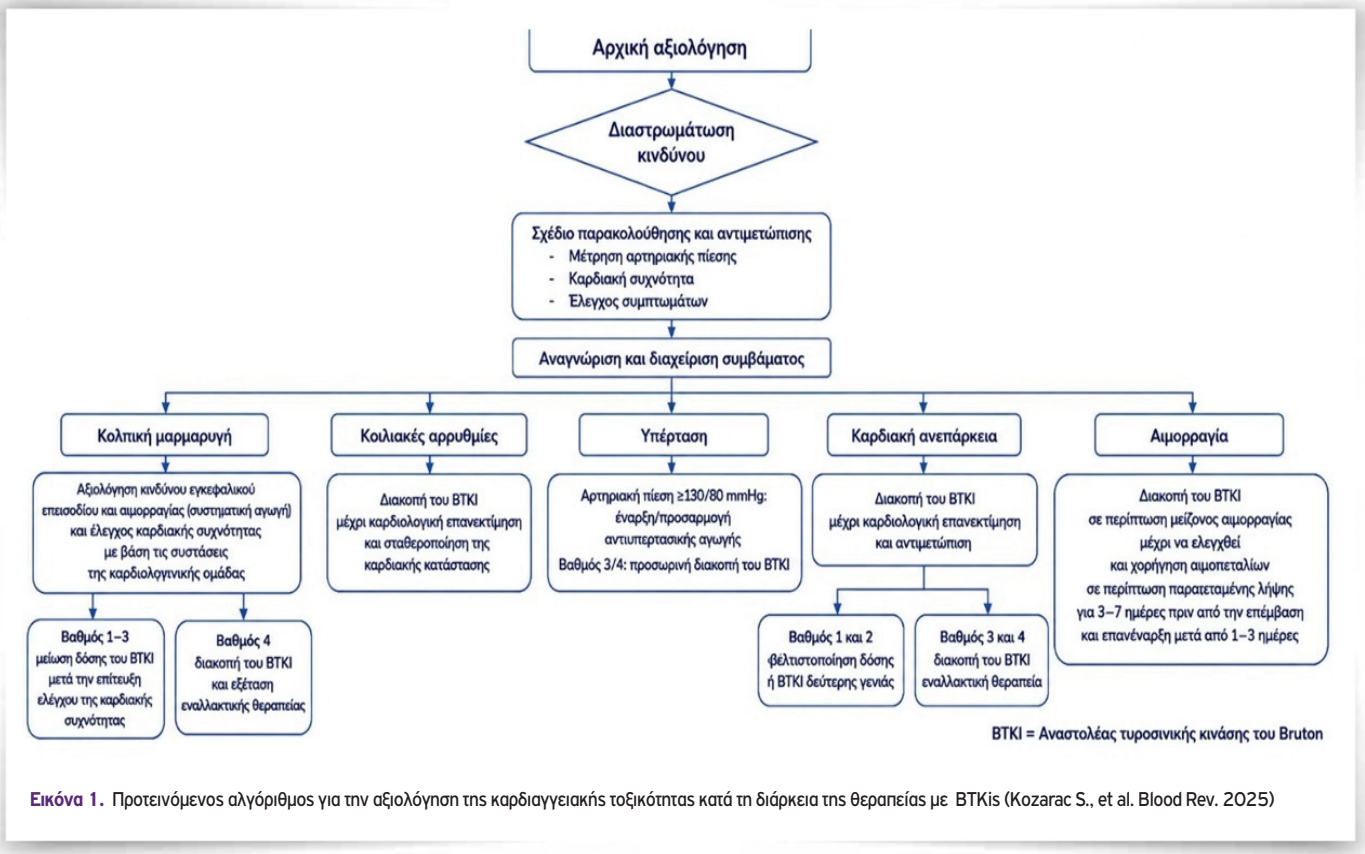
Πίνακας 1. Καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάματα σε μελέτες φάσης 3 των BTKis

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε πρωτοδιάγνωση συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας ή σε σημαντική επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας απαιτείται προσωρινή διακοπή του BTKi μέχρι να ολοκληρωθεί η αιτιολογική αξιολόγηση και να σταθεροποιηθεί ο ασθενής. Πρέπει να ελέγχονται ταυτόχρονα η υπέρταση, η ταχυαρρυθμία, η ισχαιμία, η αναιμία και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και να εφαρμόζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με τον φαινότυπο.[1,3] Μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς, η απόφαση επανέναρξης, μείωσης δόσης ή μετάβασης σε νεότερο/μη ομοιοπολικό BTKi πρέπει να λαμβάνεται από διεπιστημονική ομάδα με βάση το ογκολογικό όφελος, τη βαρύτητα της καρδιακής βλάβης και την ύπαρξη εναλλακτικής θεραπείας.

Αιμορραγία και αντιθρομβωτική αγωγή

Η συγχορήγηση αντιπηκτικών ή/και αντιθρομβωτικής αγωγής αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο. Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να



Εικόνα 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος για την αξιολόγηση της καρδιαγγειακής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BTKis (Kozarac S., et al. Blood Rev. 2025)

επανεκτιμάται η ένδειξη κάθε αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα και να αποφεύγονται μη αναγκαία φάρμακα, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση. Σε ασθενή που χρειάζεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από PCI, η διάρκεια και η ένταση της αντιθρομβωτικής αγωγής πρέπει να εξατομικεύονται σε συνεργασία με τον επεμβατικό καρδιολόγο και τον αιματολόγο, με προτίμηση σε BTKi με ευνοϊκότερο αιμορραγικό προφίλ όταν η αποτελεσματικότητα στη θεραπεία το επιτρέπει.[2,17,18]

Για επεμβατικές πράξεις, η προσωρινή διακοπή του BTKi πρέπει να ακολουθεί τα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου φαρμάκου, το επίσημο φύλλο των οδηγιών και τον αιμορραγικό κίνδυνο της πράξης. Μία ενιαία χρονική περίοδος διακοπής δεν είναι κατάλληλη για όλες τις περιπτώσεις. Μετά από μείζονα αιμορραγία απαιτείται επανεκτίμηση τόσο της αντιθρομβωτικής όσο και της ογκολογικής στρατηγικής.

Πότε τροποποιείται ή διακόπτεται ο BTKi

Η εμφάνιση, καλά ελεγχόμενης κολπικής μαρμαρυγής ή υπέρτασης δεν αποτελεί από μόνη της λόγο οριστικής διακοπής μιας αποτελεσματικής θεραπείας. Προτεραιότητα είναι η διόρθωση των τροποποιήσιμων παραγόντων και η ασφαλής συνέχιση της θεραπείας. Προσωρινή διακοπή ή αλλαγή φαρμάκου πρέπει να εξετάζεται σε μη ελεγχόμενη συμπτωματική κολπική μαρμαρυγή, σοβαρή υπέρταση, σοβαρή απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας ή κλινικά σημαντική αιμορραγία. Εμμένουσα κοιλιακή ταχυαρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή ή καρδιακή ανακοπή αποτελούν πολύ ισχυρότερη ένδειξη για οριστική διακοπή της ιμπρουτινίμπης.[1,3,22] Η **Εικόνα 1** και ο **Πίνακας 2** απεικονίζουν τον προτεινόμενο αλγόριθμο για την αξιολόγηση της καρδιαγγειακής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BTKis και τη διαχείριση της τροποποίησης ή/και διακοπής τους σε περιπτώσεις καρδιοτοξικότητας.[26, 27,28, 29]

Adverse effect	Grade 1	Grade 2	Grade3	Grade 4	Level of evidence
AF	BTKi dose reduction after achieving heart rate control			Permanent BTKi discontinuation and alternative CLL treatment	
HTN	/		Temporarily BTKi discontinuation; Permanent discontinuation in case of persistent HTN or inadequate BP control		IIA
VA	Temporarily BTKi discontinuation and immediate cardiologist evaluation				
HF	Dose reduction or second generation BTKi		Permanent BTKi discontinuation and alternative treatment		
Bleeding	/		Temporarily BTKi discontinuation		

AF – atrial fibrillation; HTN – hypertension; VA – ventricular arrhythmia; HF – heart failure; BTKi - Bruton tyrosine kinase inhibitor; CLL - Chronic lymphocytic leukemia; BP – blood pressure;

Πίνακας 2. Τροποποιήσεις θεραπείας με BTKis στη ΧΛΛ σε περίπτωση καρδιοτοξικότητας

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Η επόμενη φάση της θεραπείας με BTKis μετακινείται από το ερώτημα «αν υπάρχει καρδιοτοξικότητα» στο «ποιος ασθενής θα εμφανίσει, ποια τοξικότητα και με ποιο φάρμακο». Η αυξανόμενη χρήση ιδιαίτερα εκλεκτικών ομοιοπολικών και μη ομοιοπολικών αναστολέων, τα σχήματα καθορισμένης διάρκειας και οι στρατηγικές που μειώνουν τη συνολική φαρμακευτική έκθεση ενδέχεται να περιορίσουν το αθροιστικό καρδιαγγειακό φορτίο και την επαγόμενη καρδιαγγειακή τοξικότητα.[8,9,16] Η πρόσφατη μετα-ανάλυση και οι νεότερες άμεσες συγκρίσεις υποστηρίζουν ήδη μια κλιμακωτή αντίληψη του κινδύνου, με την ιμπρουτινίμπη να εμφανίζει το μεγαλύτερο καρδιαγγειακό φορτίο τοξικότητας και τους νεότερους αναστολείς να προσφέρουν καλύτερη, αλλά όχι πλήρη, ασφάλεια.[8,10,23]

Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να χρησιμοποιούν προκαθορισμένα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία, τυποποιημένη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού και επαρκή μακροχρόνια παρακολούθηση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η ενσωμάτωση φορητών συσκευών για την ανίχνευση υποκλινικής κολπικής μαρμαρυγής και την ψηφιακή παρακολούθηση της πίεσης. Παράλληλα, η ανάπτυξη πολυπαραμετρικών μοντέλων που συνδυάζουν κλινικά χαρακτηριστικά, ΗΚΓ, απεικόνιση, βιοδείκτες και ενδεχομένως γενετικές παραμέτρους θα μπορούσε να βελτιώσει την εξατομίκευση. Προς το παρόν, όμως, κανένα ειδικό μοντέλο πρόβλεψης καρδιοτοξικότητας των BTKis δεν έχει επικυρωθεί επαρκώς ώστε να αντικαταστήσει την κλινική και διεπιστημονική αξιολόγηση.[3,22,23]

Συμπεράσματα

Οι BTKi έχουν μετασχηματίσει τη θεραπεία των Β-λεμφοκυτταρικών κακοηθειών, αλλά η καρδιαγγειακή ασφάλεια αποτελεί ουσιώδες μέρος της συνολικής θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Η ιμπρουτινίμπη συνδέεται με το μεγαλύτερο φορτίο κολπικής μαρμαρυγής, υπέρτασης και άλλων καρδιακών συμβαμάτων, ενώ η ακαλαμπρουτινίμπη, η ζανουμπρουτινίμπη και η πιρ-

τομπρουτινίμπη εμφανίζουν ευνοϊκότερα προφίλ, χωρίς πλήρη εξάλειψη του κινδύνου.[5,8,10,12]

Η σύγχρονη παθοφυσιολογική αντίληψη περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση δράσεων εντός και εκτός στόχου: αναστολή CSK/Src, διαταραχή PI3K-Akt, CaMKII/RyR2 και ομοιόστασης ασβεστίου, δυσλειτουργία AMPK και ενεργειακού μεταβολισμού, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, φλεγμονή, ίνωση και αναστολή αιμοπεταλιακής σηματοδότησης. Η γνώση των μηχανισμών εξηγεί γιατί η μεγαλύτερη εκλεκτικότητα μειώνει μέρος της τοξικότητας, αλλά δεν αρκεί για να την εξαφανίσει.[3,11-17]

Η βέλτιστη κλινική στρατηγική επικεντρώνεται στην πρόληψη: αρχική καρδιαγγειακή διαστρωμάτωση κινδύνου, επιλογή του καταλληλότερου BTKi, συστηματική παρακολούθηση πίεσης και ρυθμού, έγκαιρη θεραπεία αρρυθμιών και υπέρτασης, ορθολογική αντιθρομβωτική αγωγή και ταχεία διεπιστημονική παρέμβαση σε σοβαρά συμβάντα. Στόχος δεν είναι η άκριτη διακοπή της αντινεοπλασματικής θεραπείας, αλλά η διατήρηση του ογκολογικού οφέλους με το μικρότερο δυνατό καρδιαγγειακό κόστος.[1,2,22]

Σημαντικοί περιορισμοί εξακολουθούν να υπάρχουν, οι οποίοι εμποδίζουν την καλύτερη κατανόηση του σύνθετου πεδίου της Καρδιοογκολογίας. Η Αιματολογία, η Ογκολογία και η Καρδιολογία μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, πολλοί από τους οποίους παραμένουν ατελώς διευκρινισμένοι. Ένας σημαντικός περιορισμός έγκειται στην ετερογένεια των πληθυσμών ογκολογικών ασθενών που περιλαμβάνονται στις κλινικές μελέτες. Επιπλέον, συγκεκριμένες υποομάδες παραμένουν σημαντικά υποεκπροσωπούμενες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών, των ατόμων με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο και των εγκύων γυναικών. Επιπλέον, η έντονη μεταβλητότητα στις κλινικές εκδηλώσεις της καρδιοτοξικότητας μεταξύ των ατόμων, παρά τους κοινούς υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, πιθανώς αντανακλά διαφορές στη γενετική προδιάθεση, με αποτέλεσμα ποικίλες φαινοτυπικές εκφράσεις καρδιοτοξικών επιδράσεων μεταξύ των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association, the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the International Cardio-Oncology Society. Eur Heart J. 2022;43(41):4229-4361
2. Awan FT, Addison D, Alfraih F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. Blood Adv. 2022;6(18):5516-5525
3. Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, et al. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2023;5(5):570-590
4. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2023;388(4):319-332
5. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. Blood. 2023;142(8):687-699. doi:10.1182/blood.2022018818.
6. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2023;389(1):33-44
7. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, et al. Phase III trial of pirtobrutinib versus idelalisib/rituximab or bendamustine/rituximab in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor-pretreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol. 2025;43(22):2538-2549
8. Woyach JA, Qiu L, Grosicki S, et al. Pirtobrutinib versus ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2026;44(6):476-485
9. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. Chronic lymphocytic leukemia therapy guided by measurable residual disease. N Engl J Med. 2024;390(4):326-337
10. Mushtaq A, Ahmed EN, Aljumaa R, et al. Cardiac safety profiles of first-generation vs second-generation BTK inhibitors: a meta-analysis. Oncologist. 2026;31(5):oyag102
11. Mandala E, Lafara K, Kokkinovasilis D, et al. Applied Cardio-Oncology in Hematological Malignancies: A Narrative Review. Life. 2024; 14(4):524

12. Moslehi JJ, Furman RR, Tam CS, et al. Cardiovascular events reported in patients with B-cell malignancies treated with zanubrutinib. Blood Adv. 2024;8(10):2478-2490
13. Guan Y, Mei J, He Y, Lu M, Cheng B, Zhang X. Integrating network pharmacology and experimental validation reveals EGFR/PI3K/Akt axis mediates ibrutinib-induced cardiotoxicity. Dose Response. 2026;24(3):15593258261471515
14. Zhao Y, Du B, Chakraborty P, et al. Impaired cardiac AMPK and Ca2+-handling, and action potential duration heterogeneity in ibrutinib-induced ventricular arrhythmia vulnerability. J Am Heart Assoc. 2024;13(12): e032357
15. Pan Y, Zhao Y, Ren H, et al. Epidemiology, clinical characteristics and potential mechanism of ibrutinib-induced ventricular arrhythmias. Front Pharmacol. 2024;15:1513913
16. Minotti G. Cardiovascular toxicity of Bruton tyrosine kinase inhibitors: forget about selectivity but watch the clock. Blood Adv. 2024;8(14):3810-3812
17. Kojima K, Watanabe S, Takeuchi A, Kunisawa N, Yoshida S. BTK inhibitors potently impair platelet aggregation as a class effect independent of BTK specificity or dose in CLL and MCL. J Clin Exp Hematop. 2025;65(3):174-179
18. Lamanna N, Tam CS, Woyach JA, et al. Evaluation of bleeding risk in patients who received pirtobrutinib in the presence or absence of antithrombotic therapy. eJHaem. 2024;5(5):929-939
19. Vallabhaneni S, Adusumalli S, Wu J, Groeneveld PW, Gerson J, O'Quinn RP. Cardiotoxicity from Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi)-an analysis of an administrative health claims database. Cardiooncology. 2024;10(1):33
20. Proskuriakova E, Shrestha DB, Jasaraj R, et al. Cardiovascular adverse events associated with second-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2024;46(2):134-145
21. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314-3414
22. Aurer I, Bulj N, Demirevska L, et al. Addressing cardiovascular toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukaemia: practical recommendations for haematologists in central and eastern Europe. Cardiooncology. 2025;11(1):102
23. Lafaras C, Kalafatis I, Lafara K, Koukoulitsa V, Mandala E. A comprehensive diagnostic approach to cardiac events in cancer patients receiving antineoplastic therapy: A systematic review. Hell J Nucl Med. 2023;26: 5-11
24. Lafaras CT, Lafara KC, Mandala EM. Cardiovascular risk assessment in oncologic patients. A narrative review. Hell J Nucl Med. 2026; 29:43-52.
25. Spadafora L, Russo F, Bukowska-Olech E, et al. Cardiovascular safety of Bruton tyrosine kinase inhibitors: from ibrutinib to next-generation agents. Am J Cardiovasc Drugs. 2026;26(1):21-34
26. Kozarac S, Vukovic V, Fradley M, Antic D. BTKi-induced cardiovascular toxicity in CLL: Risk mitigation and management strategies. Blood Rev. 2025;70: 101268
27. Galitzia A, Maccaferri M, Mauro FR, Murru R, Marasca R. Chronic Lymphocytic Leukemia: Management of Adverse Events in the Era of Targeted Agents. Cancers (Basel). 2024;16(11):1996
28. Munir T, Čiburienė E, Graklanov V, et al. Practical Management of Cardiovascular Adverse Events with BTKi Treatment in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Consensus Report by Hematologists and Cardiologists. Acta Haematol. 2026;149(3):297-312
29. Oliva S, Molica S. Cardiovascular Challenges in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Undergoing Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Therapy. Eur J Haematol. 2026;116(2):104-115