

Inhibitory tyrozinkinázy a kardiovaskulární a metabolická rizika u pacientů s chronickou myeloidní leukémií

Pavel Kraml

Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Onkologická léčba je dnes považována za nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor. Základní léčbu chronické myeloidní leukémie (CML) představují v současnosti inhibitory BCR:ABL1 tyrozinkinázy (TKI). Zatímco inhibitor první generace (imatinib) se jevil z kardiovaskulárního hlediska jako relativně bezpečný, bylo zavedení TKI 2. a 3. generace spojeno s nárůstem kardiovaskulárních příhod i zhoršením jejich rizikových faktorů, především hypertenze, hyperglykemie, dyslipidemie a renální insuficience. Další zaznamenané vedlejší účinky zahrnují plicní hypertenzi, perikardiální i pleurální exsudáty, arytmie a v menší míře žilní trombózy. Před zahájením vlastní hematoonkologické léčby je proto vždy třeba provést stanovení individuálního kardiovaskulárního rizika podle SCORE2, SCORE2-OP či SCORE2-DM, určit kardiovaskulární toxicitu daného preparátu podle recentních kardio-onkologických doporučení ECS (ICOS) a provádět pravidelné kontroly vybraných parametrů v průběhu léčby (TK, lipidogram, HbA1c, vyšetření moče a eGFR, ABR, TTE, EKG) s ohledem na příslušný TKI.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukémie, inhibitory tyrozinkinázy, kardiovaskulární riziko.

Tyrosine kinase inhibitors and cardiovascular and metabolic risks in patients with chronic myeloid leukemia

The oncology therapy represents an independent cardiovascular risk factor. For chronic myeloid leukemia (CML), the BCR:ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKI) have become the frontline therapy. While the first generation inhibitor (imatinib) revealed a relatively safe cardiovascular profile, the introduction of the second and third generation TKIs was associated with an increase of cardiovascular events as well as worsening of their risk factors, esp. hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia and renal failure. Other observed side effects include pulmonary hypertension, pericardial and pleural effusions, arrhythmias and to lesser extent venous thrombosis. Before initiating the hemato-oncology therapy, it is necessary to assess the individual cardiovascular risk using SCORE2, SCORE2-OP or SCORE2-DM charts/calculators as well as to estimate the drug cardiovascular toxicity according to the recent ECS cardio-oncology guidelines (ICOS) and to perform regular follow-up of selected parameters during the TKI therapy (BP, blood lipids, HbA1c, urine analysis, eGFR, ABR, ecg) with respect to the specific TKI.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, cardiovascular risk.

Chronická myeloidní leukémie (CML) je myeloproliferativní onemocnění charakterizované přítomností filadelfského (Ph) chromozomu, což je defektní chromozom 22, který vzniká reciprokou translokací (t(9;22)(q34;q11) genetického materiálu mezi chromozomy 22 a 9. Vzniká tak fúzní gen BCR:ABL1, který kóduje trvale aktivovanou BCR:ABL1 tyrozinkinázu, což vede k nekontrolované proliferaci myeloidních elementů. CML je onemocnění především středního

a vyššího věku a zpravidla se manifestuje ve své chronické fázi (CP). Ta pak může vzplanout do akcelерованé (AP) či blastické fáze (BP). Pro diagnózu CML je zásadní průkaz genu BCR:ABL1 pomocí PCR. Jeho přítomnost zároveň slouží k monitoraci úspěšnosti léčby, zejména v chronické fázi.

Zásadní roli v terapii CML dnes hrají inhibitory tyrozinkinázy (TKI). Jejich zavedení výrazně ovlivnilo prognózu pacientů s tímto onemoc-

něním, neboť zvýšilo jejich dlouhodobé přežívání z 20 % na 80 % a přiblížilo jejich životní expektanci (očekávání) běžné populaci.

V současné době je schváleno a v klinické praxi používáno 5 inhibitorů BCR:ABL1 tyrozinkinázy, což umožňuje personalizovaný přístup k pacientovi s CML v závislosti na fázi onemocnění, typu BCR:ABL1 mutace a dalších genetických změn, míře odpovědi na jednotlivé TKI, individuálnímu kardiovaskulárnímu riziku a ostatním komorbiditám. Patří sem TKI 1. generace imatinib (IMA), TKI 2. generace dasatinib (DAS), nilotinib (NIL) a bosutinib (BOS) a TKI 3. generace ponatinib (PON). V závěrečné fázi klinického zkoušení jsou pak nejnovější preparáty olverembatinib (HQP1351) a vodobatinib (K0706). V říjnu 2021 byl FDA schválen ještě alosterický inhibitor ABL1 tyrozinkinázy asciminib (ASC), který specificky cílí na ABL1 myristoylovou kapsu.

Navzdory převratným výsledkům v léčbě CML jsou TKI spojeny s řadou nežádoucích účinků, z nichž nejzávažnější jsou kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy – ASKVO (ischemická choroba srdeční – ICHS, ischemické cévní mozkové příhody – iCMP, ateroskleróza periferních tepen – PVD), vznik či zhoršení stávajících kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipoproteinemie, diabetes mellitus, renální insuficience) a prodloužení QTc intervalu na EKG s rizikem vzniku komorových arytmií. Ostatní vedlejší účinky TKI, které většinou nebývají tolik závažné, zahrnují kožní erytémy, otok v obličeji, periferní otoky, průjmy, myalgie a útlum kostní dřeně.

Zatímco TKI 1. generace imatinib vykazoval poměrně dobrý bezpečnostní profil, byl nárůst kardiovaskulárních příhod pozorován zejména u TKI 2. a 3. generace, jak ukázaly některé klinické a retrospektivní studie. Například výsledky studie ENESTnd prokázaly, že výskyt všech kardiovaskulárních příhod byl u nilotinibu (TKI 2. gen.) v dávce 300 mg, resp. 400 mg ve srovnání s imatinibem významně vyšší: za 5 let 7,5 %, resp. 13,4 % vs. 2,1 % a po 10 letech sledování 16,1 %, resp. 23,5 % vs. 3,6 %, výskyt aterosklerózy periferních tepen (PVD) ve srovnání s imatinibem (TKI 1. generace) činil 2,5 %, resp. 2,5 % vs. 0 %, výskyt ICHS 3,9 % resp. 8,5 % vs. 1,8 % a výskyt iCMP 1,4 % resp. 3,2 % vs. 0,4 % (1).

Metaanalýza 10 randomizovaných studií, do kterých bylo zařazeno celkem 3 043 pacientů, dokumentuje u vyšších generací TKI rovněž signifikantně vyšší výskyt cévních okluzivních příhod u dasatinibu (OR 3,86; 95% CI 1,33–11,18), nilotinibu (OR 3,42; 95% CI 2,07–5,63) a ponatinibu (OR 3,47; 95% CI 1,23–9,78) ve srovnání s imatinibem (OR 2,22; 95% CI 1,87–2,63). Pro bosutinib (OR 2,77; 95% CI 0,39–19,77) nebyl rozdíl statisticky významný (2) (Tab. 1).

TKI a rizikové faktory ASKVO

Mechanismus, jakým TKI 2. a 3. generace zvyšují kardiovaskulární riziko, je komplexní a dokumentován byl jak jejich přímý účinek na arteriální stěnu, tak i zhoršení rizikových faktorů, zejména hypertenze, inzulinové rezistence, dyslipidemie a renální insuficience.

S endotelovou dysfunkcí jsou spojovány účinky nilotinibu a ponatinibu. V in vitro experimentech inhiboval nilotinib proliferaci endotelií (částečně inhibicí VEGFR) se současným zvýšením jejich apoptózy (elevace kaspázy 3 a 7). Dochází tak ke zvýšení exprese cytoadhezivních molekul (VCAM-1, ICAM-1, E-a P-selectin), adhezivitu trombocytů a hladiny trombinu, dále k elevaci proinflammatorních cytokinů

Tab. 1. Výskyt cévních okluzivních příhod u TKI 2. a 3. generace ve srovnání s imatinibem (metaanalýza 10 randomizovaných studií) (podle Douxfils J et al. 2016)

TKI	OR; 95% CI
1. generace Imatinib	2,22; (1,87–2,63)
2. generace Dasatinib	3,86; (1,33–11,18)
Nilotinib	3,42; (2,07–5,63)
Bosutinib	2,77; (0,39–19,77)
3. generace Ponatinib	3,47; (1,23–9,78)

a chemokinů (IL-1 b, IL-6, TNF-alfa, CCL2, CXCL2, CXCL8). U ponatinibu byl na kultuře humánních aortálních endotelií prokázán proinflammatorní antiproliferativní efekt (zvýšení aktivity NFκB, exprese inflammatorních genů, zvýšení permeability a buněčné apoptózy) (3). Nilotinib i ponatinib mají také inhibiční efekt na mastocyty, které za fyziologických podmínek zajišťují reparaci endotelií.

Arteriální hypertenze je poměrně častým nežádoucím projevem při terapii nilotinibem a ponatinibem, což bývá vysvětlováno mj. inhibicí účinku VEGF a následnou sníženou produkcí vazodilatorního NO v endotelu (4). U pacientů se pak setkáváme s manifestací kardiálního selhání.

Hyperglykemie či zhoršení kompenzace diabetu se vyskytuje jako vedlejší účinek léčby nilotinibem. Existují důkazy o tom, že nilotinib svým proinflammatorním účinkem zvyšuje inzulinovou rezistenci v játrech i v periferních tkáních (kosterní sval, myokard, tuková tkáň), a to především blokadou postreceptorových kaskád (5). Naproti tomu imatinib má na hladiny glykemie příznivý efekt (zvýšení inzulinové senzitivity i sekrece).

Dyslipidemie je dalším metabolickým účinkem nilotinibu. Rea et al. ve své studii zachytili časnou elevaci celkového, LDL i HDL-cholesterolu již v prvním roce léčby (6). Podle Saez Perdomo et al. dochází u některých pacientů zároveň ke zvýšení triacylglycerolů (7). Bylo prokázáno, že při léčbě dochází k elevaci proprotein konvertázy subtilizin/kexin 9 (PCSK9), což vede ke snížení exprese LDL-receptoru a poklesu clearance těchto částic. Kromě toho dochází i ke zvýšené oxidaci lipoproteinů LDL. Příčiny dyslipidemie však bývají multifaktoriální a může se na ní podílet i zmíněná inzulinová rezistence. Naopak imatinib má v dlouhodobém sledování příznivý efekt na hladiny plazmatických lipidů. Ve studii autorů Markovits et al. došlo k signifikantnímu snížení koncentrací LDL-cholesterolu i triacylglycerolů (8).

Renální toxicita byla zaznamenána u imatinibu, dasatinibu, nilotinibu, bosutinibu i ponatinibu (9). Bylo prokázáno, že imatinib, dasatinib a v menší míře nilotinib, bosutinib a ponatinib inhibují v glomerulech, tubulech a arteriích PDGFR, což má za následek sníženou buněčnou proliferaci a reparaci v těchto tkáních. Bosutinib a dasatinib dále inhibují Src kinázy exprimované v renálních tubulech a částečně i v cévách. Ponatinib má výrazný inhibiční efekt na VEGFR, což vede k poškození podocytů a glomerulárního endotelu. Lze tedy shrnout, že všechny TKI mohou svým nefrotoxickým účinkem zvyšovat kardiovaskulární riziko. Bosutinib někdy způsobuje renální poškození nepřímo prostřednictvím hypovolemie (průjmy) a jaterního postižení.

Ostatní kardiovaskulární účinky TKI

Plicní hypertenze byla v důsledku TKI pozorována při léčbě dasatinibem. Patogeneze se zdá být multifaktoriální a nebyla doposud

objasněna. V plicním řečišti dochází k vazokonstrikci, remodelaci arteriální stěny a k trombózám. Guignabert et al. demonstrovali na kryším modelu, že chronické podávání dasatinibu způsobuje v plicních arteriích zvýšenou produkci volných kyslíkových radikálů (VKR) v mitochondriích, stres endoplazmatického retikula a zvýšenou náchylnost k hypoxií indukované plicní hypertenzi (10).

S pleurálním a perikardiálním výpotkem se můžeme setkat při terapii dasatinibem, bosutinibem a ponatinibem, řidčeji u nilotinibu, a mechanismus jeho vzniku je stále nejasný (11). Diskutován je inhibiční vliv na destičkový růstový faktor PDGFR β , který reguluje angiogenezi, nebo autoimunitní zánět.

Riziko žilních tromboembolických příhod je zmiňováno v souvislosti s BCR:ABL1 zejména 2. a 3. generace, je však několikanásobně nižší než arteriálních okluzí. V metaanalýze autorů Haguet et al. činil výskyt venózních uzávěrů u vyšších generací TKI 0,72 %, zatímco arteriální okluzivní příhody byly zaznamenány u 4,78 % pacientů (12).

Naopak u dasatinibu a v menší míře u ponatinibu, imatinibu a bosutinibu se setkáváme s poruchou funkce trombocytů, s čímž může být spojeno zvýšené riziko krácení zejména u pacientů na konkomitantní antiagregační či antikoagulační léčbě.

Arytmie. Nilotinib, dasatinib i bosutinib mohou na EKG prodlužovat QTc interval a přispívat tak k rozvoji komorových arytmií. Jako mechanismus se uvádí blokáda Ikr podjednotky draslíkového kanálu, a tím i repolarizace komor. U nilotinibu a ponatinibu se pak můžeme setkat se supraventrikulárními arytmiemi, především s fibrilací síní (AF), kde se jako příčina uvádí oxidační stres, dysfunkce mitochondrií a remodelace cytoskeletu v kardiomyocytech (13).

Prevence kardiovaskulárních a metabolických onemocnění u pacientů léčených TKI

Před nasazením jakéhokoli inhibitoru BCR:ABL1 je potřeba provést základní stratifikaci nemocných podle jejich vstupního kardiovaskulárního rizika. K tomu slouží recentní skórovací systémy SCORE2 (věk 40–69 let), SCORE2-OP (věk > 70 let) (14) či SCORE2-DM u pacientů s již přítomným diabetem (15). Tým evropských odborníků věnující se novému oboru kardio-onkologie zastupující společnosti European Hematology Association (EHA), European Society for Therapeutic

Radiology and Oncology (ESTRO) a International Cardio-Oncology Society (IC-OS) vydal v roce 2022 nová onkologická doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) zohledňující kromě kardiovaskulárních rizikových faktorů i příslušný typ onkologické medikace včetně TKI (16). Tento algoritmus však posouzení rizika podle SCORE2 nenahrazuje, ale doplňuje. Multidisciplinární přístup hemato-onkologů, kardiologů, internistů a diabetologů je proto naprosto zásadní. Jak ukázaly výsledky autorů Blanco Sánchez et al., mělo 60 % pacientů již v době diagnózy CML přítomný kardiovaskulární rizikový faktor, 40 % bylo ve středním riziku a 20 % ve vysokém/velmi vysokém riziku podle SCORE (17).

Vstupní vyšetření by mělo zahrnovat anamnestické informace již existujících rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipoproteinémie, diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin, autoimunity, kouření, obezita, nedostatečná fyzická aktivita), kardiovaskulární onemocnění, malignity a protinádorovou léčbu (radioterapie, chemoterapie, biologická/cílená a hormonální), podrobné fyzikální vyšetření, měření TK, EKG (se stanovením QTc) a měření tlakového indexu kotník/paže – ABR (zejména u nilotinibu či ponatinibu). Základní biochemické vyšetření zahrnující lipidogram, glykemii, HbA_{1c}, eGFR a analýzu moči. Vhodné je provedení transtorakální echokardiografie (TTE) ke stanovení ejekční frakce (EF), vyloučení chlopenní vady či přítomnosti perikardiálního nebo pleurálního výpotku.

U pacientů v nízkém a středním KV riziku se nadále sledují a léčí všechny přítomné rizikové faktory a zhodnotí specifické účinky daného TKI. Při léčbě nilotinibem či ponatinibem je potřeba v prvním roce pře hodnotit KV riziko každé 3 měsíce a následně pak každých 6–12 měsíců. Pacienty ve středním riziku by měl sledovat i kardiolog.

U pacientů ve vysokém a velmi vysokém riziku je rovněž sledování a léčba všech rizikových faktorů včetně účinku zvoleného TKI naprosto zásadní. U nilotinibu a ponatinibu se pak doporučuje častější provádění TTE.

V kardiovaskulární prevenci mají svoji nezastupitelnou roli dietní a režimová opatření. Je zejména nutné přestat kouřit, omezit či zcela vyloučit alkohol, zvýšit pohybovou aktivitu, vyloučit slazené nápoje, omezit živočišné tuky, navýšit vlákninu, omezit příjem soli.

V léčbě hypertenze se doporučuje dosáhnout terapeutického cíle < 140/90 mm Hg. Preferovány jsou ACEI/ARB, event. v kombinaci s BB,

Tab. 2. Protokol sledování pacientů s CML léčených 2. a 3. generací BCR:ABL1 TKI (podle 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology)

Vstupní vyšetření	Stanovení KV rizika podle SCORE2 a rizika onkol. léčby podle IC-OS Anamnéza ASKVO, malignity, onkologická léčba Fyzikální vyšetření, TK, EKG (QTcF), ABI (nilotinib, ponatinib) Lipidogram, glykemie, HbA _{1c} , eGFR TTE (dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib), stanovení EF, přít. chlopenní vady, pleurální/perikardiální výpotky	
Sledování během léčby	Nízké/střední riziko	Sledování a léčba všech RF dle doporučení ESC Zhodnocení specifických účinků daného TKI Přehodnocení KV rizika každé 3 měs. v 1. roce léčby, dále každých 6–12 měs. (nilotinib, ponatinib) Pacienti ve středním riziku – kardiolog Nový záchyt DM – diabetolog
	Vysoké/velmi vysoké riziko	Sledování a léčba všech RF dle doporučení ESC Zhodnocení specifických účinků daného TKI TTE častěji v průběhu sledování (nilotinib, ponatinib)

ESC – European Society of Cardiology; IC-OS – International Cardio-Oncology Society; ASKVO – kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy; QTcF – korigovaný QT interval podle Fridericovy formule; ABI – tlakový index kotník/paže; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; eGFR – kalkulovaná glomerulární filtrace; TTE – transtorakální echokardiografie; EF – ejekční frakce

CCB či diuretiky. Při záchytu hypertenze > 180/110 mm Hg je nutno TKI přechodně vysadit.

Zhoršení metabolických ukazatelů (hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie) lze očekávat především po nasazení nilotinibu. U pacientů s preexistující hypercholesterolemií a hypertriacylglycerolemií byl prokázán zvýšený výskyt okluzivních kardiovaskulárních onemocnění na ponatinibu (18). V průběhu sledování je cílem snížit LDL-cholesterol < 1,8 mmol/l u pacientů ve vysokém riziku a < 1,4 mmol/l ve velmi vysokém riziku. Hypolipidemickou léčbu zahajujeme vždy statinem. Při novém záchytu diabetes mellitus je pacient odeslán na diabetologii. V průběhu sledování je cílová hodnota pro HbA_{1c} < 53 mmol/l.

S renálním postižením se můžeme setkat u všech TKI, a proto je vhodné provést vyšetření jejich funkcí ještě před nasazením onkologické terapie. V jejím průběhu se pak sleduje zejména eGFR a podle potřeby upravuje dávka léčiva. Opatrnosti je třeba u pacientů na ACEI/ARB. Nedostatkem kardio-onkologických doporučení ESC IC-OS z roku 2022 je, že sledování renálních parametrů v průběhu léčby nezmiňují.

Před zahájením léčby nilotinibem, dasatinibem i bosutinibem se vždy provádí EKG se stanovením QTc intervalu s korekcí podle Fridericiový formule (QTcF) a vhodné je i provést mineralogram. Monitorace EKG i minerálů je pak nutná v průběhu celé léčby. Vždy je potřeba vyhodnotit interakci s ostatními léky prodlužujícími QTc. Dojde-li k prodloužení

QTcF na ≥ 500 ms, je potřeba TKI zcela vysadit a zvolit alternativní léčbu. Pokud se na EKG zachytí TdP (torsades de pointes) nebo komorová tachykardie, vysazují se TKI prodlužující QTc trvale.

Pro podávání antikoagulancií a antiagragancií v průběhu léčby TKI neexistují jednoznačná doporučení a riziko tromboembolické nemoci či naopak krvácení v souvislosti s antiagregačními vlastnostmi TKI, zejména dasatinibu, je třeba zvážit individuálně. U pacientů s fibrilací síní posuzujeme indikaci k antikoagulační terapii podle CHA2DS2-VASc skóre.

Závěr

Nárůst kardiovaskulárních, kardiopulmonálních a metabolických komplikací spojených s BCR:ABL1 TKI zejména 2. a 3. generace v léčbě CML představuje závažný klinický problém, který je třeba řešit v rámci multidisciplinární spolupráce všech odborníků zapojených do oboru kardio-onkologie (hematolog-kardiolog-internista-diabetolog). Úvodní stratifikace pacientů podle vstupního kardiovaskulárního rizika včetně posouzení toxického účinku daného preparátu je nutné provést ještě před zahájením onkologické léčby. Sledování metabolických a biochemických ukazatelů, EKG, ABR, TTE je pak prováděno podle výše kardiovaskulárního a metabolického rizika i typu daného preparátu podle stanovených doporučení. Časná komplexní léčba všech ovlivnitelných rizikových faktorů je proto naprosto zásadní.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** COOPERATIO 37. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021 Feb;35(2):440–453. doi: 10.1038/s41375-020-01111-2. Epub 2021 Jan 7. Erratum in: *Leukemia*. 2021 Jul;35(7):2142–2143. doi: 10.1038/s41375-021-01306-1. PMID: 33414482; PMCID: PMC7862065.
- Douxflis J, Haguet H, Mullier F. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Oncol* 2016; 2(5):625–632.
- Paez-Mayorga J, Chen AL, Kotla S, et al. Ponatinib Activates an Inflammatory Response in Endothelial Cells via ERK5 SUMOylation. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Sep 6;5:125. doi: 10.3389/fcvm.2018.00125. PMID: 30238007; PMCID: PMC6135907.
- Camarda N, Travers R, Yang VK, et al. VEGF Receptor Inhibitor-Induced Hypertension: Emerging Mechanisms and Clinical Implications. *Curr Oncol Rep*. 2022 Apr;24(4):463–474. doi: 10.1007/s11912-022-01224-0. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35179707; PMCID: PMC9218917.
- Racil Z, Koritakova E, Sacha T, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. *Am J Hematol*. 2018 Oct;93(10):E342–E345. doi: 10.1002/ajh.25232. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30054949.
- Rea D, Mirault T, Cluzeau T, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Hematologica* 2014; 99(7).https://doi.org/10.3324/haematol.2014.104075
- Saez Perdomo MN, Stuckey R, González-Pérez E, et al. The Cardiovascular Event Risk Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors and the Lipid Profile in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Hematol Rep*. 2024 Mar 12;16(1):140–150. doi: 10.3390/hematolrep16010015. PMID: 38534885; PMCID: PMC10970168.
- Markovits N, Kurnik D, Friedrich C, et al. Effects of imatinib on glycemic and lipid profiles: a retrospective cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2022 Sep;63(9):2224–2232. doi: 10.1080/10428194.2022.2068003. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35475716.
- Cellier M, Bourneau-Martin D, Abbara C, et al. Renal Safety Profile of BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors in a Real-Life Setting: A Study Based on Vigibase®, the WHO Pharmacovigilance Database. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 29;15(7):2041. doi: 10.3390/cancers15072041. PMID: 37046701; PMCID: PMC10093506.
- Guignabert C, Phan C, Seferian A, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2016 Sep 1;126(9):3207–18. doi: 10.1172/JCI86249. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27482885; PMCID: PMC5004960.
- Hailan YM, Elyas A, Abdulla MA, Yassin MA. Dasatinib-Induced Pleural and Pericardial Effusions. *Cureus*. 2021 Oct 25;13(10):e19024. doi: 10.7759/cureus.19024. PMID: 34824936; PMCID: PMC8611763.
- Haguet H, Douxflis J, Mullier F, et al. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jan;16(1):5–12. doi: 10.1080/14740338.2017.1261824. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27852118.
- Potter A, Hulsurkar M, Wu, L. et al. Kinase Inhibitors and Atrial Fibrillation: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol EP* 2023; 9 (4):591–602. Doi: 10.1016/j.jacep.2022. 11. 034
- Graham, Ian M., et al. „New way to „SCORE“ risk: Updates on the ESC scoring system and incorporation into ESC cardiovascular prevention guidelines.” *Current cardiology reports* 24.11 (2022): 1679–1684.
- SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, SCO-RE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe, *E uropean Heart Journal*, Volume 44, Issue 28, 21 July 2023, Pages 2544–2556, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 2022; 43(41): 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
- Blanco Sánchez A, Gil Manso R, Carreño-Tarragona G, et al. Multidisciplinary management in chronic myeloid leukemia improves cardiovascular risk measured by SCORE. *Front Pharmacol*. 2023 Jul 19;14:1206893. doi: 10.3389/fphar.2023.1206893. PMID: 37538175; PMCID: PMC10394626.
- Caocci G, Mulas O, Capodanno I et al. Low low-density lipoprotein (LDL), cholesterol and triglycerides plasma levels are associated with reduced risk of arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life. *A Cam -pus CML study*. *Blood Cancer J*. 2020 Jun 8;10(6):66. doi: 10.1038/s41408-020-0333-2. PMID: 32514110; PMCID: PMC7280258.