



Aggiornamenti in tema di

TERAPIA CARDIOVASCOLARE

03 Marzo 2018

Salò (BS) Hotel Conca d'Oro - via Zette 7

La terapia dell'ipertensione arteriosa nel paziente oncologico

Dott.ssa Mara Gavazzoni

Specialista in Malattie dell'apparato

Cardiovascolare

Cattedra di Cardiologia

Università e Spedali Civili di Brescia

gavazzonimara@gmail.com

La terapia dell'ipertensione arteriosa nel paziente oncologico

1. Perché parlare di ipertensione arteriosa e cancro
2. Cenni di fisiopatologia dell'ipertensione associata a chemioterapia
3. Trattamento
 - Obiettivi del trattamento
 - Peculiarità della gestione clinica
 - Iter diagnostico-terapeutico e follow up
4. Esempio: La nostra esperienza

La terapia dell'ipertensione arteriosa nel paziente oncologico

1. Perché parlare di ipertensione arteriosa e cancro
2. Cenni di fisiopatologia dell'ipertensione associata a chemioterapia
3. Trattamento
 - Obiettivi del trattamento
 - Peculiarità della gestione clinica
 - Iter diagnostico-terapeutico e follow up
4. Esempio: La nostra esperienza

Miglioramento della sopravvivenza dopo diagnosi di Ca: i tumori non solo sono curabili, ma anche guaribili

Dal 2010-> 2017
-> + 24% di sopravvivenza complessiva ..

La prevalenza aumenta di circa 3% l'anno

Tipo di neoplasia	Persone			Variazione 2010-2017 (%)		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Tutti i tipi*	1.517.713	1.786.935	3.304.648	26%	23%	24%
Vie aerodigestive superiori	33.083	19.751	52.834	23%	27%	24%
Stomaco	48.061	33.140	81.201	4%	-8%	-1%
Colon-retto	248.852	215.621	464.473	33%	24%	29%
Laringe	47.565	5.005	52.570	5%	12%	6%
Polmone	74.255	35.139	109.394	17%	46%	25%
Melanoma cute	67.264	79.762	147.026	49%	38%	43%
Mammella femminile		766.957	766.957		26%	26%
Cervice uterina		53.404	53.404		-10%	-10%
Endometrio (corpo dell'utero)		118.807	118.807		14%	14%
Ovaio		49.102	49.102		7%	7%
Prostata	484.170		484.170	57%		57%
Testicolo	53.269		53.269	41%		41%
Rene	86.070	43.576	129.646	36%	22%	31%
Vescica	239.966	56.133	296.099	24%	16%	22%
Cervello e SNC	19.253	24.632	43.885	20%	6%	12%
Tiroide	38.495	141.935	180.430	51%	52%	52%
Linfoma di Hodgkin	33.849	26.012	59.860	22%	27%	24%
Linfoma non-Hodgkin	73.610	67.973	141.584	29%	25%	27%
Leucemie	42.665	36.541	79.207	18%	17%	17%

Invecchiamento della popolazione
+
Miglioramento degli outcome delle strategie oncologiche
=
**AUMENTATA PREVALENZA DI IPERTENSIONE ARTERIOSA NEI
PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO**

28% → come nella popolazione generale...



J Am Coll Cardiol 2017;70:2552–65

MENO NOTA è l'incidenza di ipertensione DE NOVO
nel paziente affetto da cancro... ovvero del-
l'ipertensione arteriosa indotta o slatentizzata dalle
terapie oncologiche

L'Incidenza di ipertensione DE NOVO è variabile... nei trial

The incidences of HTN reported in different trials range from 4% to 35% for bevacizumab (leading to discontinuation of therapy in 1,7%), 7% to 43% for sorafenib and 5% to 24% for sunitinib, 11-17% for irreversible proteasome inhibitors.



Necessario confermare con i dati di real life...

Chemotherapy Agents	Frequency of Use	Incidence (%)
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitors		
Bevacizumab	+++	4-35
Ado-trastuzumab emtansine	+	5.1
Monoclonal antibodies		
Alemtuzumab	+	14
Ibritumomab	NA	7
Ofatumumab	+	5-8
Rituximab	+++	6-12
mTor inhibitors		
Everolimus	++++	4-13
Temsirolimus	++	7
Small molecule tyrosine kinase inhibitors		
Pazopanib	++++	42
Ponatinib	+	68
Sorafenib	++++	7-43
Sunitinib	++++	5-24
Axitinib	++++	40
Cabozantinib	NA	33-61
Ibrutinib	++++	17
Nilotinib	++++	10-11
Ramucirumab	+	16
Regorafenib	++++	30-59
Trametinib	++++	15
Vandetanib	NA	33
Ziv-aflibercept	+	41
Proteasome inhibitors		
Bortezomib	++	6
Carfilzomib	++	11-17
Antimetabolites		
Decitabine	++	6

La terapia dell'ipertensione arteriosa nel paziente oncologico

1. Perché parlare di ipertensione arteriosa e cancro
2. Cenni di fisiopatologia dell'ipertensione associata a chemioterapia
3. Trattamento
 - Obiettivi del trattamento
 - Peculiarità della gestione clinica
 - Iter diagnostico-terapeutico e follow up
4. Esempio: La nostra esperienza

Effects of Novel Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Cancer on the Cardiovascular System: Focus on Hypertension

Babak Nazer, Benjamin D. Humphreys and Javid Moslehi

Arterial hypertension and cancer

Alberto Milan¹, Elisabetta Puglisi¹, Laura Ferrari², Giulia Bruno¹, Isabel Losano¹ and Franco Veglio¹

¹ Department of Medical Sciences, Hypertension Unit, University of Torino, Torino, Italy

² Department of Medical Oncology, "Spedali Civili", Piazzale Spedali Civili, Brescia, Italy

review

Annals of Oncology 20: 807–815, 2009

doi:10.1093/annonc/mdn713

Published online 15 January 2009

Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients

H. Izzedine^{1*}, S. Ederhy², F. Goldwasser³, J. C. Soria⁴, G. Milano⁵, A. Cohen², D. Khayat⁶
& J. P. Spano⁶

¹Department of Nephrology, La Pitie-Salpetriere Hospital; ²Department of Cardiology, Saint Antoine Hospital; ³Department of Medical Oncology, Cochin Hospital, Paris; ⁴Department of Medical Oncology, Institut Gustave Roussy, Villejuif; ⁵Oncopharmacology Unit, Centre Antoine Lacassagne, Nice; ⁶Department of Medical Oncology, Pitie-Salpetriere Hospital, Paris, France

Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: A new challenge

Simon Abi Aad^{a,*}, Matthew Pierce^a, Guido Barmaimon^a, Fadi S. Farhat^b,
Alexandre Benjo^a, Elie Mouhayar^c

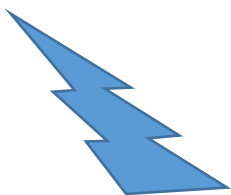
^a Mount Sinai – Luke's Roosevelt Hospital Center, New York, NY, USA

^b Lebanese University, Hematology-Oncology Department, Beirut, Lebanon

^c University of Texas – MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Chemotherapeutic agent	Mechanisms
VEGF inhibitors	
Axitinib	● Increased vascular tone due to the decrease in nitric oxide production (no smooth muscle relaxation) [14]
Regorafenib	● Increased peripheral resistance due to VEGF inhibitor induced endothelial damage (sloughing) and dysfunction [63,64]
Ponatinib	● Capillary rarefaction [65]
Pazopanib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Bevacizumab	
Alkylating agents	
Cyclophosphamide	● Disruption of endothelial function leading to spasm might have a role in the hypertension [66]
Ifosfamide	● Chronic toxicity causing renal endothelial damage leading to delayed hypertension and microalbuminemia [67]
Erythropoietin	
Exogenous	● Rise in blood viscosity and the correction of anemia [60]
Endogenous	● Changes in production or sensitivity to endogenous vasopressors [60] ● Alterations in vascular smooth-muscle ionic milieu [60] ● Dysregulation of production or responsiveness to endogenous vasodilatory factors [60] ● Direct vasopressor action of erythropoietin [60] ● Arterial remodeling through stimulation of vascular cell growth [60]
Immunosuppressive agents	
Cyclosporine	● Increased sympathetic activity [29]
Tacrolimus	● Increased renal proximal tubular resorption [29]
MMF	● Altered synthesis of vasodilating prostaglandins [29] ● Changes in renin-angiotensin system and direct vascular effect [29] ● Circadian rhythm disturbances with the absence or reversal of the normal nocturnal fall in BP [33]
Steroids	
	● 9- α -Fluoroprednisolone and 9- α -fluorocortisol mediated increase BP through mineralocorticoid receptor activation ● Licorice candy and carbenoxolone's enhancement of the conversion of glucocorticoids to mineralocorticoids by inhibiting the enzyme 11- α -hydroxysteroid dehydrogenase, hence activating mineralocorticoid receptors and raising BP [19] ● PPAR- α dependent mechanism through fatty acid metabolism [55] ● Increased sodium and blood volume, hypokalemia with metabolic alkalosis, and suppressed plasma renin and aldosterone levels [19] ● Increased vascular sensitivity to circulating vasoactive amines [54]

Due modelli fisiopatologici

<p>1) Farmaci che agiscono DIRETTAMENTE sulla FUNZIONE DELLE CELLULE CARDIOVASCOLARI</p>	<p>Determinano RIALZO PRESSORIO spesso GRAVE e con RAPIDA manifestazione dopo l'inizio della terapia VSP-I, Inibitori di proteasoma</p> 
<p>2) Farmaci che agiscono PIU' INDIRETTAMENTE sulla morfologia e funzione delle cellule cardiovascolari</p>	<p>DETERMINANO IPERTENSIONE ARTERIOSA SPESSO TARDIVA rispetto all'inizio della cht mediante MECCANISMI MULTIFATTORIALI E CRONICI</p> <p>-> ALTERAZIONI EMOREOLOGICHE aumentata viscosità ematica e volemia (corticosteroidi)</p> <p>-> ALTERAZIONI CRONICHE DEL TONO SIMPATICO e DELLA RISPOSTA ALLA REGOLAZIONE AUTONOMICA (ciclosporina, tacrolimus, steroidi)</p> <p>-> ALTERAZIONI RENALI</p> <ul style="list-style-type: none">• attività simil-aldosteronica per i cortisonici;• microalbuminuria e disfunzione glomerulare con ipertensione arteriosa tardiva (ciclofosfamide-ifosfamide)

1. Inibitori della via di segnalazione del VEGF

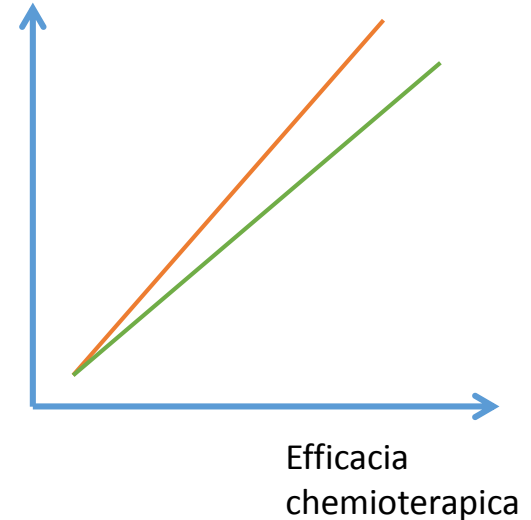
Circulation



Effects of Novel Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Cancer on the Cardiovascular System: Focus on Hypertension
Babak Nazer, Benjamin D. Humphreys and Javid Moslehi

- I farmaci VSP-I : VEGF signalling pathway-inhibitors hanno cambiato la prognosi di molti tumori solidi : cancro colo-rettale, GIST, glioblastoma, RCC, HCC.
- L'ipertensione arteriosa indotta da questi farmaci è frequente (35% per bevacizumab, 43% per sorafenib) soprattutto perché **l'attività target (anti angiogenesi a livello del tumore) per cui sono utilizzati è lo stesso meccanismo che determina ipertensione arteriosa**

Attività ipertensivante

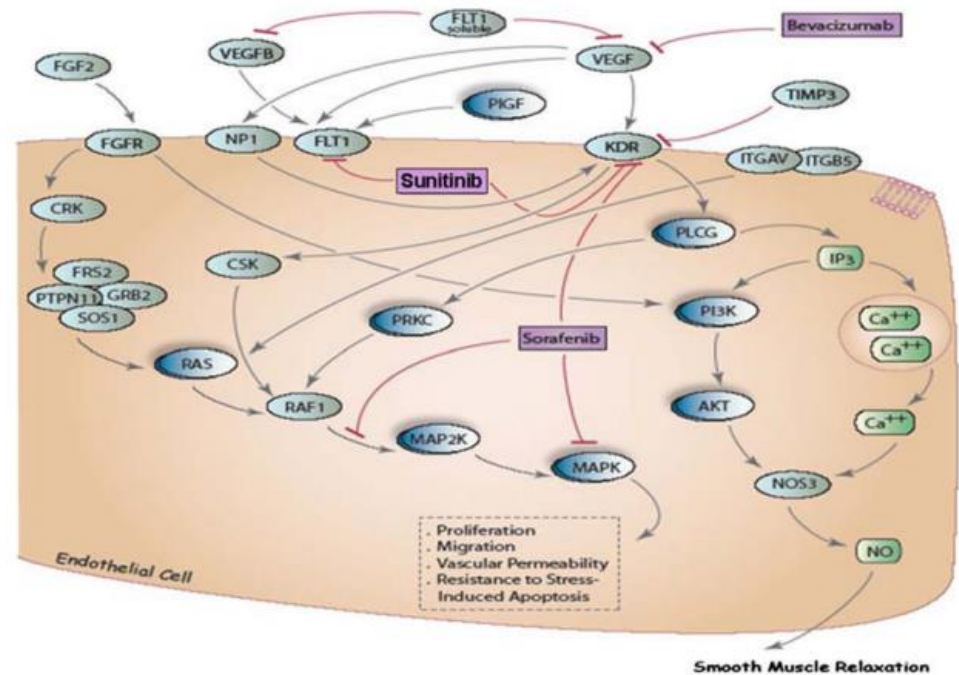


-> Ipertensione arteriosa spesso grave, nelle prime 24 ore dall'inizio della terapia o nelle prime settimane
->Reversibile dopo sospensione della terapia

Nella cellula endoteliale

- **Ridotta produzione di ossido nitrico**

↓
Ovvero inibizione di fenomeni PROTETTIVI



Vasodilatazione

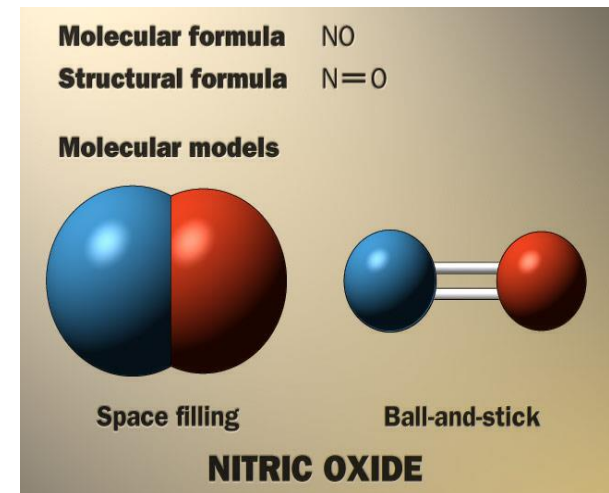
Inibizione della crescita della parete vascolare e della proliferazione delle cellule muscolari lisce

Inibizione dell'adesione e aggregazione piastrinica

Soppressione dell'espressione di molecole di adesione (VCAM) e chemochine (MCP-1)

Stimolazione della produzione di GMP ciclico piastrinico

Inibizione del rilascio dell'endotelina-1

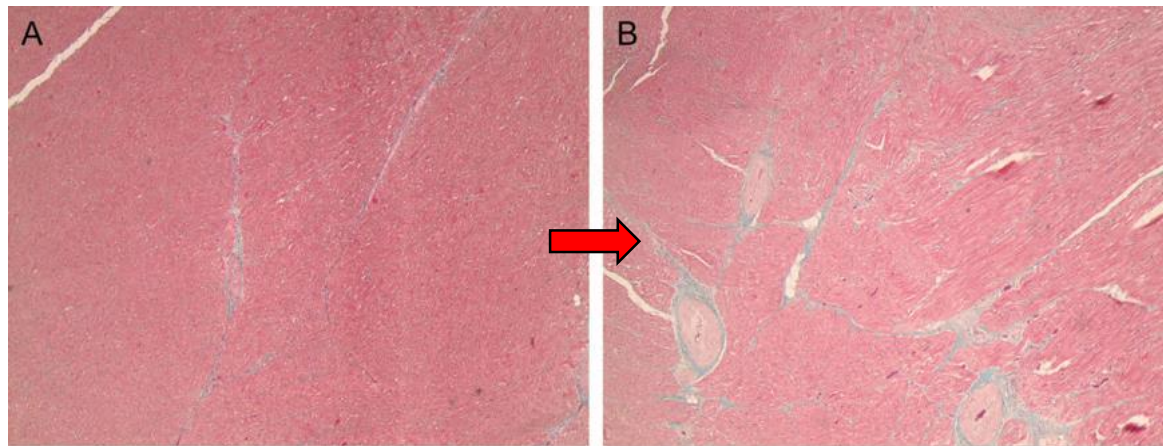


2. Inibitori di proteasoma e disfunzione del microcircolo

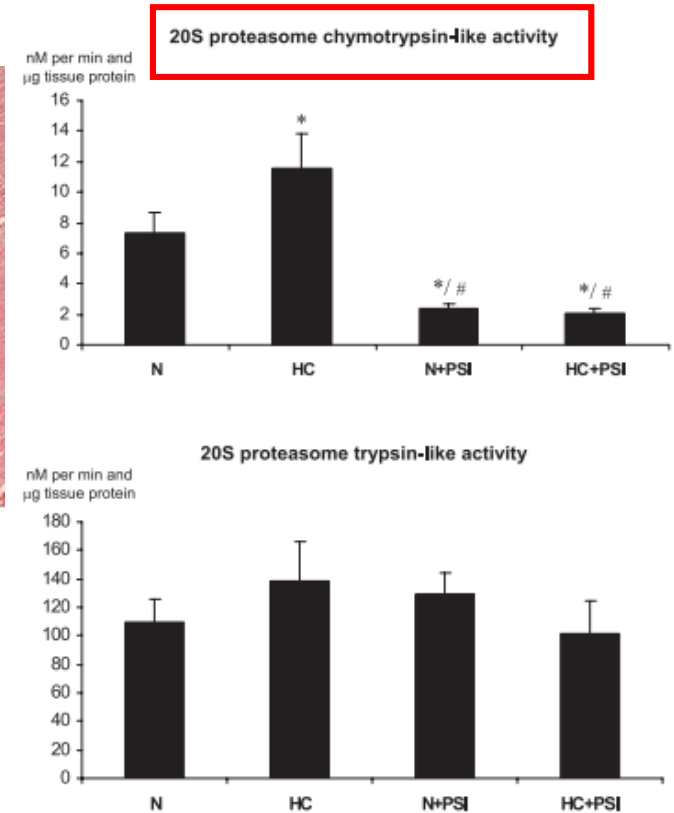
Primary proteasome inhibition results in cardiac dysfunction

Joerg Herrmann^{*†}, Christine Wohler[†], Ardan M. Saguner[†], Ana Flores, Lisa L. Nesbitt, Alejandro Chade, Lilach O. Lerman, and Amir Lerman

Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic Rochester, 200 First Street, SW, Rochester, MN 55905, USA



Animali trattati con inibitori di proteasoma sottocute per 11 settimane → **umentata permeabilità microvascolare con fibrosi perivascolare.**



Abstract 12193: Cardiovascular Toxicity of Carfilzomib on Vascular Tone, Vascular Reactivity and Endothelial Function

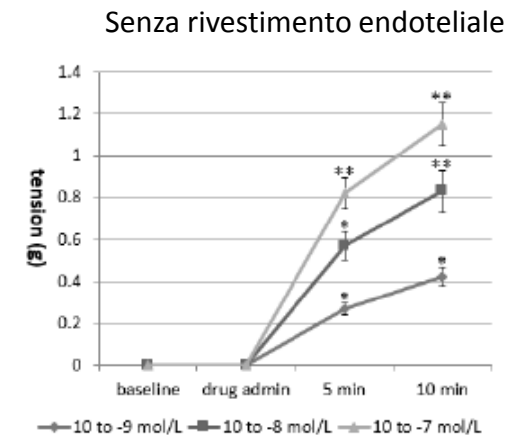
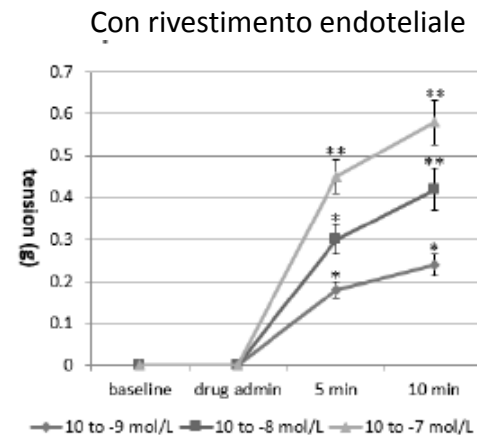
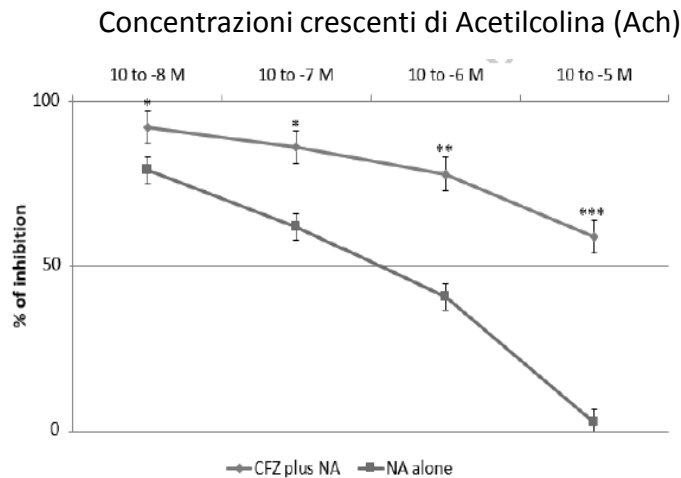
Tiziano Scarabelli, Mara Gavazzoni, Carol Chen-Scarabelli, Gagan Sahni, Louis Saravolatz, Jagat Narula, Riccardo Raddino

Circulation. 2014;130:A12193

Research Paper

Spasmogenic Effects of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib on Coronary Resistance, Vascular Tone and Reactivity

Carol Chen-Scarabelli ^{a,b}, Giovanni Corsetti ^c, Evasio Pasini ^d, Francesco S. Dioguardi ^e, Gagan Sahni ^f, Jagat Narula ^f, Mara Gavazzoni ^g, Hemang Patel ^b, Louis Saravolatz ^b, Richard Knight ^b, Riccardo Raddino ^{g,1}, Tiziano M. Scarabelli ^{h,*}



Conclusions: CFZ increased the resting vasoconstricting tone and amplified the spasmogenic effect of different agents. Moreover, preincubation with CFZ decreased the anti-spasmogenic activity of NTG and reduced by over 50% the vasodilating effect of Ach, suggesting that CFZ can impair vasodilation by inducing endothelial dysfunction. Further studies are warranted to establish its clinical safety in patients with known CAD and prior history of coronary spasm.

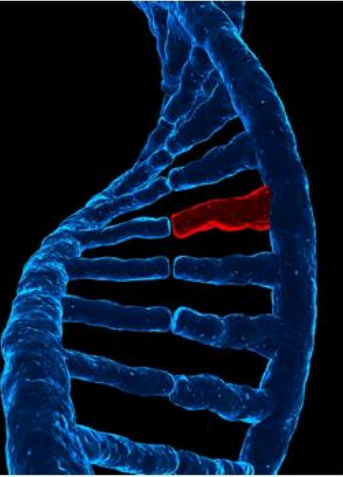
3. Agenti ALCHILANTI (ciclofosfamide e ifosfamide, cisplatino, busulfano)

Cardiovascular Morbidity in Long-Term Survivors of Metastatic Testicular Cancer

Long-Term Medical Care of Testicular Cancer Survivors

David J. Vaughn, MD; Gretchen A. Gignac, MD; and Anna T. Meadows, MD

Conclusion: In long-term survivors of metastatic testicular cancer, we observed a significantly increased risk for occurrence of cardiac events accompanied by a persisting unfavorable cardiovascular risk profile. Accurate follow-up, focused on cardiovascular complications and aimed at intervention in these young cancer survivors, seems to be important.

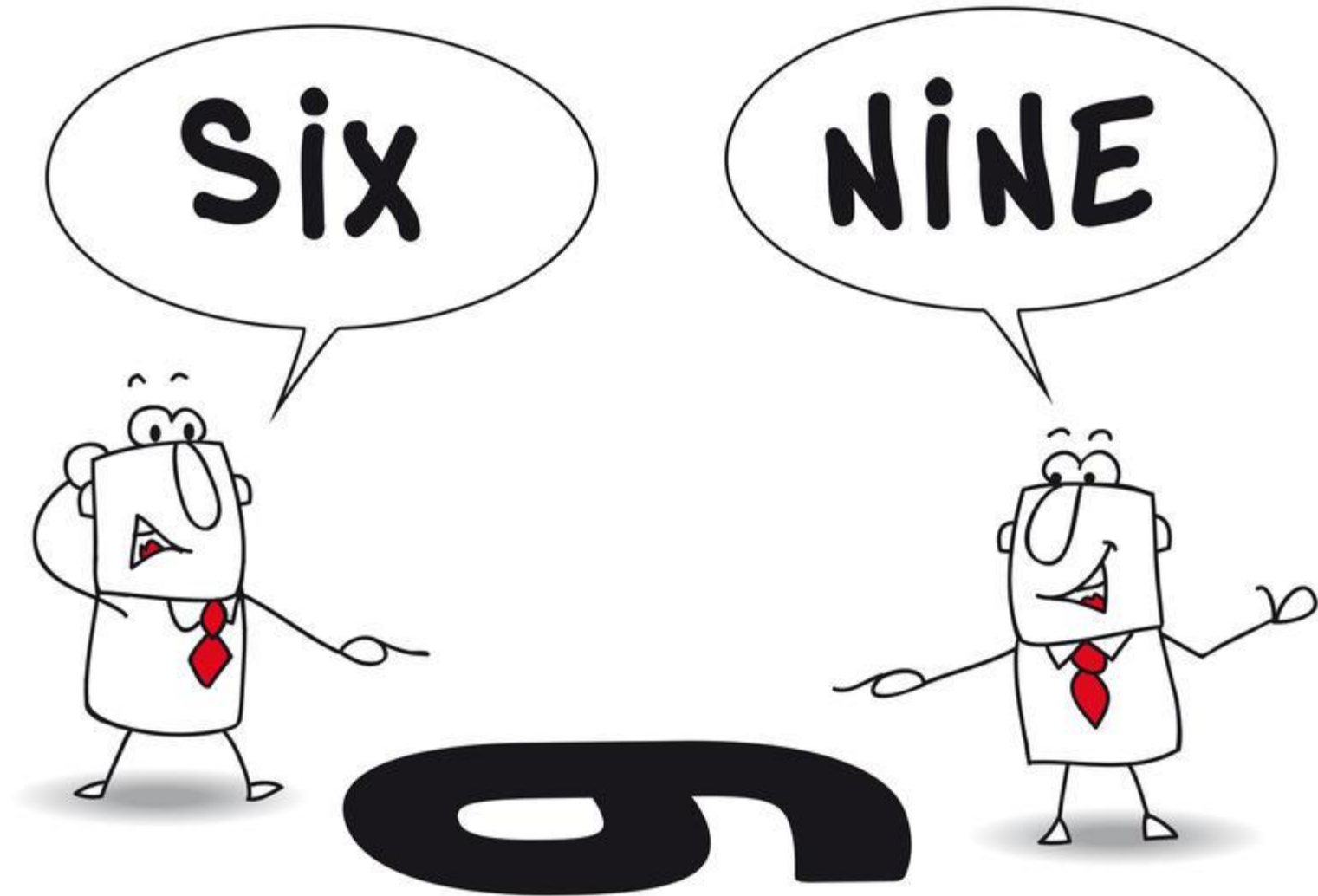


- **Disruption of endothelial function leading to spasm** might have a role in the hypertension
- **Chronic toxicity causing renal endothelial damage leading** to delayed hypertension and microalbuminemia

La terapia dell'ipertensione arteriosa nel paziente oncologico

1. Perché parlare di ipertensione arteriosa e cancro
2. Cenni di fisiopatologia dell'ipertensione associata a chemioterapia
3. **Trattamento**
 - Obiettivi del trattamento
 - Peculiarità della gestione clinica
 - Iter diagnostico-terapeutico e follow up
4. Esempio: La nostra esperienza

Si tratta di cambiare il nostro punto di vista....



Ipertensione arteriosa come evento avverso: CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90



Sospensione del CHT

Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Ipertensione	Pre-ipertensione (PA sistolica 120-139 mmHg o pressione diastolica 80-89 mmHg)	Ipertensione in stadio 1 (PA sistolica 140-159 mmHg o pressione diastolica 90-99 mmHg); indicato intervento medico; ricorrente o persistente (≥24 ore); aumento sintomatico >20 mmHg (diastolica) o >140 / 90 mmHg, se precedentemente entro i limiti della norma; indicata monoterapia. Pediatrica: ricorrente o persistente (≥24 ore) PA >LSN; indicata monoterapia	Ipertensione in stadio 2 (pressione sistolica ≥160 mmHg o diastolica ≥100 mmHg); indicato intervento medico; indicato più di un farmaco o una terapia più intensiva rispetto a quella precedentemente impiegata. Pediatrica: come gli adulti	Conseguenze potenzialmente letali (ad es., ipertensione maligna, deficit neurologici transitori o permanenti, crisi ipertensive); indicato intervento urgente. Pediatrica: come per gli adulti	Decesso

Eventi di grado I : lieve, asintomatico o paucisintomatico, in cui non è indicato un intervento specifico ma solo osservazione o intervento diagnostico

Eventi di grado II: moderato, in cui è indicato un intervento specifico locale non invasivo.

Eventi di grado III: grave dal punto di vista clinico ma non pericoloso per la vita; indica il ricovero o il prolungamento della ospedalizzazione.

Eventi di grado IV: evento che ha conseguenze letali, per cui è indicato un intervento urgente

Eventi di grado V: decesso

Quando iniziare la terapia antipertensiva e con quale target

Il paziente «cardiologico»



Il paziente «oncologico»

Other risk factors, OD or Disease	Blood pressure (mmHg)				
	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors, MS, OD or Diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

Aspettativa di vita dei pazienti affetti da cancro è diversa rispetto a quella della popolazione generale -> benefici a lungo termine non noti...

Gli studi sui farmaci antipertensivi (trial) escludono i pazienti affetti da cancro -> sicurezza ed efficacia?

La chemioterapia è spesso qualcosa di temporaneo -> per quanto tempo e quando iniziare a trattare l'ipertensione ?





Cardiovascular Complications of Cancer Therapy

Chemotherapy Agents	Frequency of Use	Incidence (%)	Comments
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitors			Pre-treatment risk assessment
Bevacizumab	+++	4-35	BP goal <140/90 mm Hg
Ado-trastuzumab emtansine	+	5.1	
Monoclonal antibodies			Weekly BP monitoring in 1st cycle
Alemtuzumab	+	14	Every 2-3 weeks BP monitoring for duration of therapy
Ibritumomab	NA	7	
Ofatumumab	+	5-8	
Rituximab	+++	6-12	
mTor inhibitors			Initiate BP treatment when diastolic BP increases by 20 mm Hg
Everolimus	++++	4-13	More than 1 anti-HTN medication may be needed
Temsirolimus	++	7	
Small molecule tyrosine kinase inhibitors			Avoid diltiazem and verapamil with sorafenib
Pazopanib	++++	42	
Ponatinib	+	68	Hold chemotherapy as the last resort
Sorafenib	++++	7-43	
Sunitinib	++++	5-24	
Axitinib	++++	40	
Cabozantinib	NA	33-61	
Ibrutinib	++++	17	
Nilotinib	++++	10-11	
Ramucirumab	+	16	
Regorafenib	++++	30-59	
Trametinib	++++	15	
Vandetanib	NA	33	
Ziv-aflibercept	+	41	
Proteasome inhibitors			Early consultation with cardiologist
Bortezomib	++	6	
Carfilzomib	++	11-17	Early consultation with cardiologist
Antimetabolites			
Decitabine	++	6	

1) Rischio pre trattamento-> TARGET

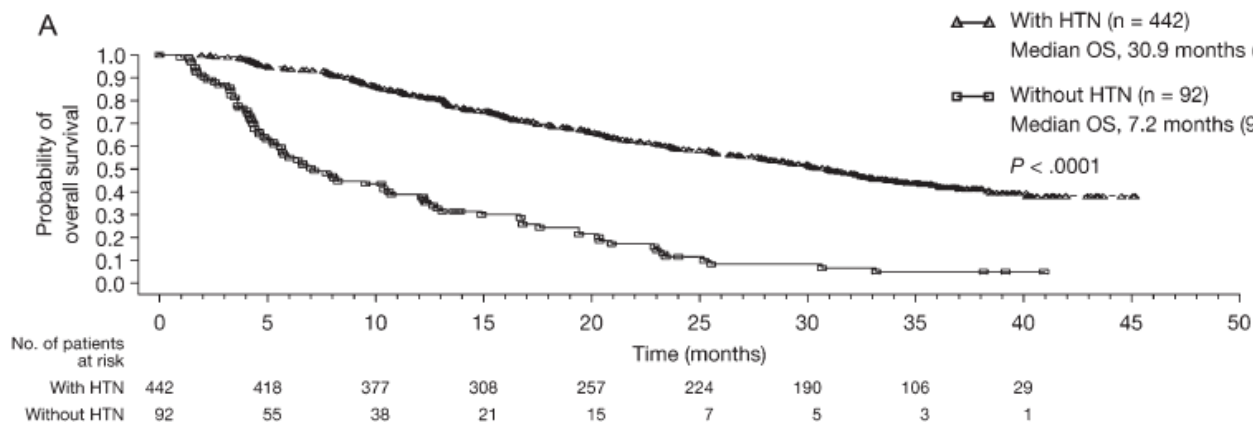
2) Stabilire un protocollo di valutazioni durante la terapia oncologica -> Decidere SE e QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIPERTENSIVA



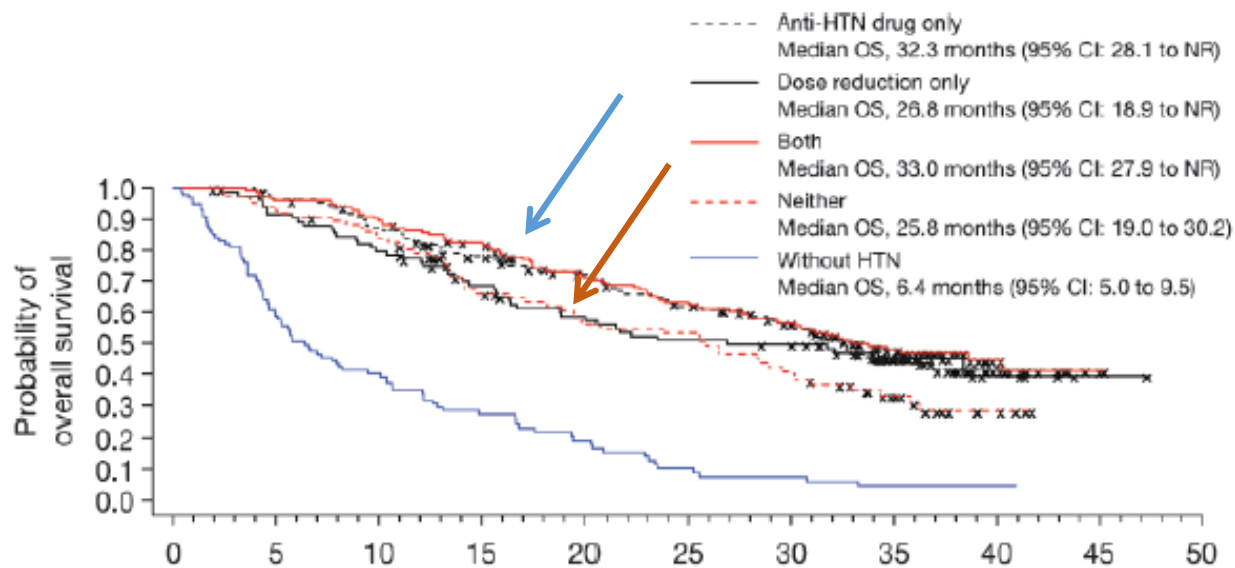
**OBIETTIVO: Evitare la sospensione del chemioterapico...
Infatti...**

Hypertension as a Biomarker of Efficacy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib

Brian I. Rini, Darrel P. Cohen, Dongrui R. Lu, Isan Chen, Subramanian Hariharan, Martin E. Gore, Robert A. Figlin, Michael S. Baum, Robert J. Motzer



Ipertesi dopo 1 ciclo di 28 giorni



**La prognosi è meglio quando :
 Il paz è iperteso in terapia con antipertensivi SENZA RIDURRE IL DOSAGGIO DI CHT**

Con quali target??

Stratificare il rischio di complicanze cardio e cerebrovascolari che si possano associare all'ipertensione ...

Paziente che NON assume terapia antipertensiva o che la assume già per nota ipertensione arteriosa : CONTROLLARE PRIMA DI INIZIARE CHE SIA A TARGET

PA <140/90 mmHg se non ha Fdr aggiuntivi per complicanze cardiovascolari

PA < 130/80 se ha uno dei fattori di rischio aggiuntivi per complicanze cardiovascolari

Systolic BP \geq 160 mmHg or diastolic BP \geq 100 mmHg

Diabetes mellitus

Established CV disease including any history of:

Ischemic stroke, cerebral hemorrhage, or transient ischemic attack

Myocardial infarction, angina, coronary revascularization, or heart failure

Peripheral artery disease

Retinal hemorrhages or exudates and papilledema

Established or subclinical renal disease including:

Microalbuminuria or proteinuria (>30 mg/24 h)

Serum creatinine in men >1.5 mg/dL, women >1.4 mg/dL

Calculated or estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²

Subclinical organ damage previously documented by:

ECG or echocardiogram revealing left ventricular hypertrophy

Carotid ultrasound study revealing wall thickening or plaque

Three or more of the following CV risk factors:

Age (men >55 y, women >65 y)

Cigarette smoking

Dyslipidemia as measured by:

Total cholesterol >190 mg/dL or

Low-density lipoprotein cholesterol >130 mg/dL or

High-density lipoprotein cholesterol (men <40 mg/dL;

women <46 mg/dL) or

Triglyceride > 150 mg/dL

Fasting plasma glucose >100 mg/dL

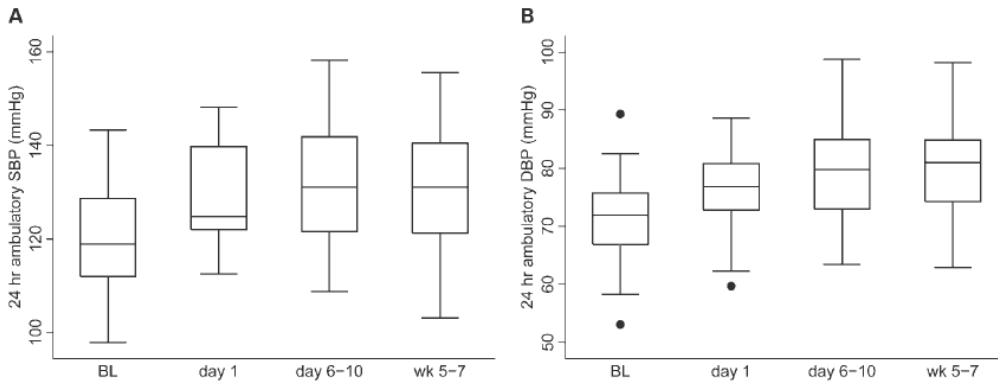
Family history of premature CV disease (first-degree male relative age <55 y or first-degree female relative <65 y)

Abdominal obesity male waist circumference >40 in; female >35 in (in persons of East Asian ancestry: male waist circumference >35 in and for women >31 in)

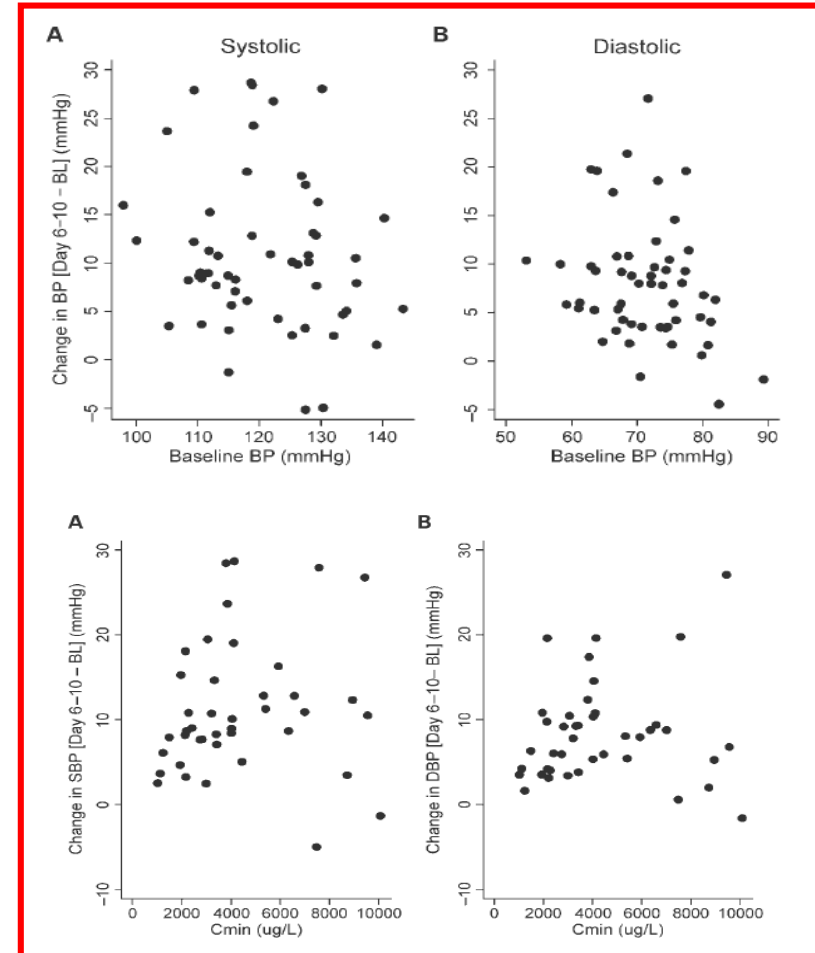
Quando iniziare il trattamento con antipertensivi in caso di ipertensione indotta da anti-VEGF?

Ambulatory Monitoring Detects Sorafenib-Induced Blood Pressure Elevations on the First Day of Treatment

Michael L. Maitland,^{1,2,3} Kristen E. Kasza,⁴ Theodore Karrison,^{3,4} Kristin Moshier,⁶ Laura Sit,¹ Henry R. Black,⁷ Samir D. Undevia,¹ Walter M. Stadler,^{1,3} William J. Elliott,⁵ and Mark J. Ratain^{1,2,3}



Studio su 54 pazienti ambulatoriali in terapia con sorafenib per tumori solidi;
Dopo 7 giorni dall'inizio della terapia si è ottenuto un aumento di + 10 mmHg e + 8 mmHg di PAS e PAD
Tale aumento non era prevedibile valutando i valori pressori iniziali né sulla base del dosaggio del farmaco totale

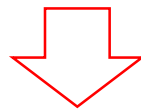




Does the magnitude of blood pressure elevation mark exposure of the individual to differing degrees of VEGF signaling pathway inhibition, differing degrees of endothelial cell apoptosis and endothelial cell reserve, or variability in the capacity of blood pressure regulatory mechanisms to respond to the stress of VEGF signaling pathway inhibition?

“Antihypertensive treatment should be initiated in any patient having an increase in diastolic BP of 20 mmHg and greater even if the absolute measurement is in the “normal” range. Keeping the diastolic increase within 20 mmHg of the baseline measurement should maintain a safe margin.”

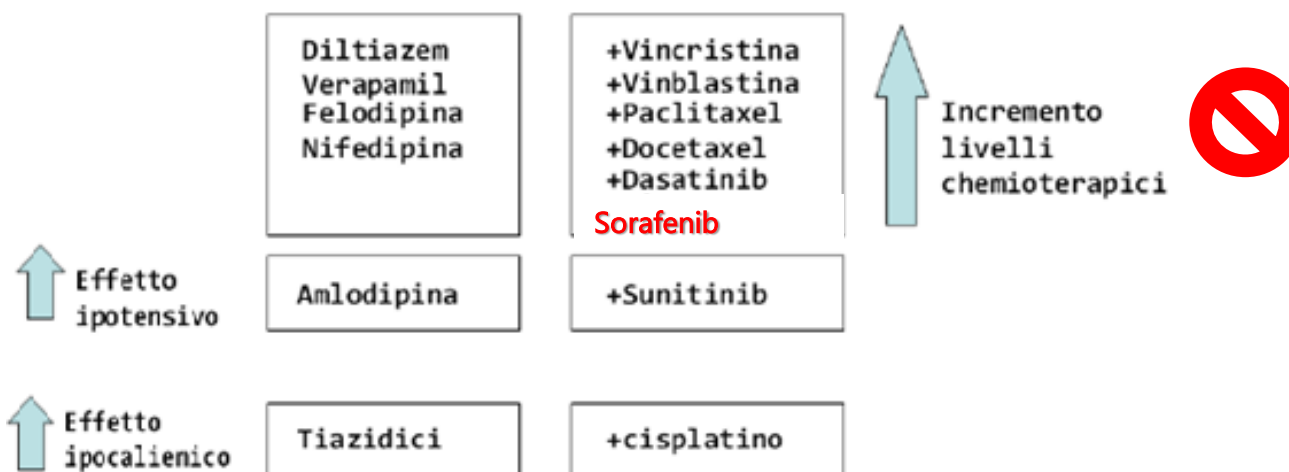
J Natl Cancer Inst 2010;102:596–604



Con quali farmaci??

Specificità per il paziente oncologico

Class of drug	Cancer-specific cautions or reasons to avoid	Basis for preferred selection	General cautions and contraindications
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Coadministration/titration with renal clearance-dependent agents (eg, cisplatin and pemetrexed); hyperkalemia	Left ventricular systolic dysfunction; diabetic nephropathy	Renovascular disease; peripheral vascular disease; renal impairment
Angiotensin II receptor blockers	Coadministration/titration with renal clearance-dependent agents (eg, cisplatin and pemetrexed); hyperkalemia	Intolerance of other agents, especially ACE inhibitors; left ventricular systolic dysfunction; diabetic nephropathy	Renovascular disease; peripheral vascular disease; renal impairment
Beta blockers	Asthenia; malaise; fatigue; QT interval prolonging drugs	Angina; history of myocardial infarction; anxiety	Bradycardia/heart block; diabetes (risk for hypoglycemia); asthma/chronic obstructive pulmonary disease (wheezing); decompensated heart failure
Calcium channel blockers (eg, dihydropyridines)	Lower extremity swelling	Elderly patients; isolated systolic hypertension	Preexisting edema; slow onset of action
Thiazide diuretics	Gout; hypercalcemia; hypokalemia; young patients (age ≤ 45 y); QT interval prolonging drugs	Elderly patients; isolated systolic hypertension; secondary stroke prevention; typically least expensive	Gout; documented sulfa allergy



Esistono evidenze a favore di una classe di farmaci anziché un'altra?

TABLE 1 Anticancer Agents Associated With Hypertension

Chemotherapy Agents	Frequency of Use	Incidence (%)	Comments
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitors			Pre-treatment risk assessment
Bevacizumab	+++	4-35	
Ado-trastuzumab emtansine	+	5.1	
Monoclonal antibodies			Weekly BP monitoring in 1st cycle
Alemtuzumab	+	14	Every 2-3 weeks BP monitoring for duration of therapy
Ibritumomab	NA	7	
Ofatumumab	+	5-8	
Rituximab	+++	6-12	
mTor inhibitors			Initiate BP treatment when diastolic BP increases by 20 mm Hg
Everolimus	++++	4-13	
Temsirolimus	++	7	
Small molecule tyrosine kinase inhibitors			More than 1 anti-HTN medication may be needed
Pazopanib	++++	42	
Poratinib	+	68	
Sorafenib	++++	7-43	
Sunitinib	++++	5-24	
Axitinib	++++	40	
Cabozantinib	NA	33-61	
Ibrutinib	++++	17	
Nilotinib	++++	10-11	
Ramucirumab	+	16	
Regorafenib	++++	30-59	
Trametinib	++++	15	
Vandetanib	NA	33	
Ziv-aflibercept	+	41	
Proteasome inhibitors			
Bortezomib	++	6	
Carfilzomib	++	11-17	
Antimetabolites			Hold chemotherapy as the last resort
Decitabine	++	6	
			Hold bevacizumab if systolic BP >160 mm Hg or diastolic BP >100 mm Hg
			Early consultation with cardiologist

Nessuno studio ha confrontato l'efficacia di diversi farmaci antipertensivi nel trattamento dell'ipertensione indotta da VEGF.

Tuttavia, è stato dimostrato che l'ipertensione indotta da inibitore del VEGF può essere facilmente controllata con **terapie di associazione**: amlodipina in dose ridotta combinata con ace inibitori o sartani già dall'inizio secondo i livelli pressori per minimizzare il rischio di effetti collaterali dei singoli farmaci (Nazer B et al. Circulation 2011;124:1687-91).

Evitare dilazene e verapamile in paz con sorafenib

Grossman e Messerli hanno dimostrato che diuretici e beta-bloccanti sono sicuri quando utilizzati monitorando regolarmente elettroliti, funzione renale ed elettrocardiogramma. (Grossman E. et al. Am J Med 2012;125:14-22).



Cardiovascular Complications of Cancer Therapy

Chemotherapy Agents	Frequency of Use	Incidence (%)	Comments
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitors			Pre-treatment risk assessment
Bevacizumab	+++	4-35	BP goal <140/90 mm Hg
Ado-trastuzumab emtansine	+	5.1	
Monoclonal antibodies			Weekly BP monitoring in 1st cycle
Alemtuzumab	+	14	Every 2-3 weeks BP monitoring for duration of therapy
Ibritumomab	NA	7	
Ofatumumab	+	5-8	
Rituximab	+++	6-12	
mTor inhibitors			Initiate BP treatment when diastolic BP increases by 20 mm Hg
Everolimus	++++	4-13	
Temsirolimus	++	7	
Small molecule tyrosine kinase inhibitors			More than 1 anti-HTN medication may be needed
Pazopanib	++++	42	Avoid diltiazem and verapamil with sorafenib
Ponatinib	+	68	
Sorafenib	++++	7-43	<p>Hold chemotherapy as the last resort</p> <p>Hold bevacizumab if systolic BP >160 mm Hg or diastolic BP >100 mm Hg</p>
Sunitinib	++++	5-24	
Axitinib	++++	40	
Cabozantinib	NA	33-61	
Ibrutinib	++++	17	
Nilotinib	++++	10-11	
Ramucirumab	+	16	
Regorafenib	++++	30-59	
Trametinib	++++	15	
Vandetanib	NA	33	
Ziv-aflibercept	+	41	Early consultation with cardiologist
Proteasome inhibitors			
Bortezomib	++	6	
Carfilzomib	++	11-17	
Antimetabolites			
Decitabine	++	6	

Sospendere la terapia/rimandarne l'inizio se:
PAS > 160 o PAD > 100 mmHg (con o senza tp antipertensiva)

La terapia dell'ipertensione arteriosa nel paziente oncologico

1. Perché parlare di ipertensione arteriosa e cancro
2. Cenni di fisiopatologia dell'ipertensione associata a chemioterapia
3. Trattamento
 - Obiettivi del trattamento
 - Peculiarità della gestione clinica
 - Iter diagnostico-terapeutico e follow up
4. Esempio: La nostra esperienza

Scopo dello studio

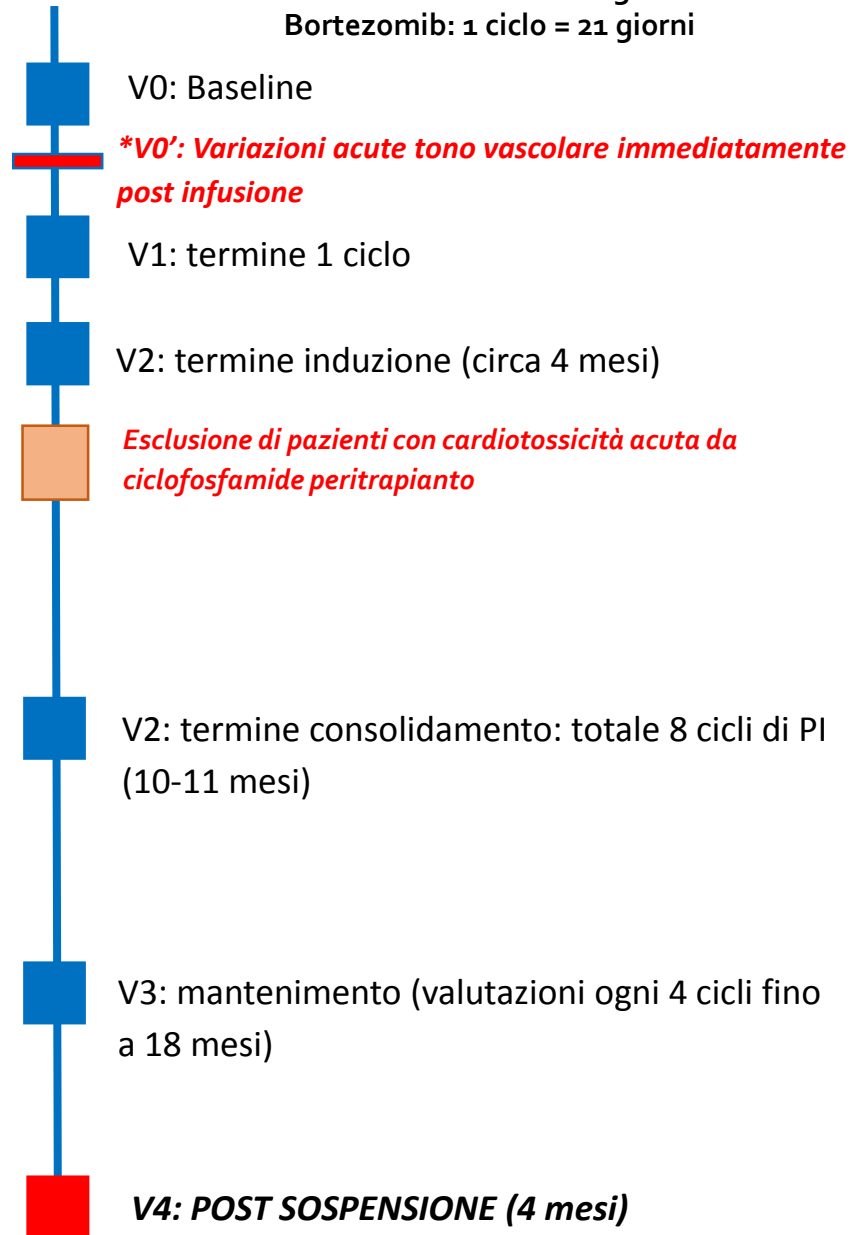
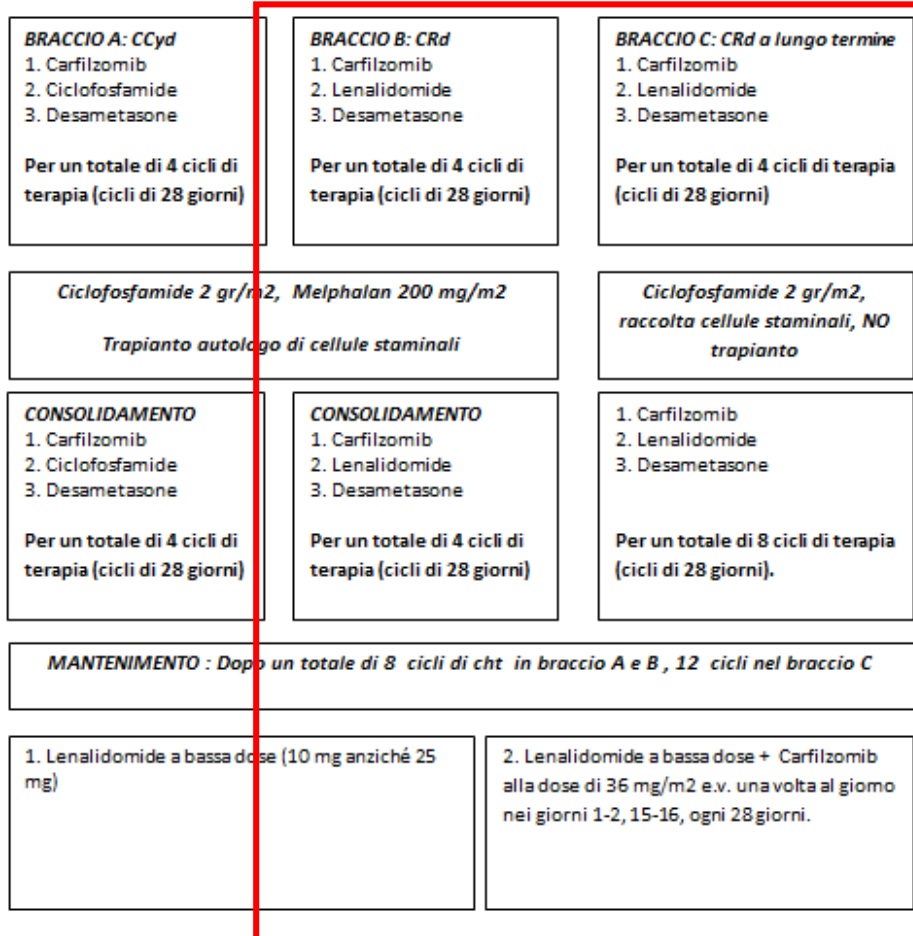
Obiettivo della nostra ricerca è valutare gli effetti cardiovascolari della somministrazione di inibitori di proteasoma (Carfilzomib/Bortezomib) quando utilizzati come terapie per Mieloma Multiplo di PRIMA DIAGNOSI , ovvero in pazienti naive ad altre chemioterapie.

Dal protocollo UNITO-FORTE (ematologia):
 POPOLAZIONE DI PAZIENTI in prima
 diagnosi avviati a Carfilzomib



Valutazioni cardiologiche

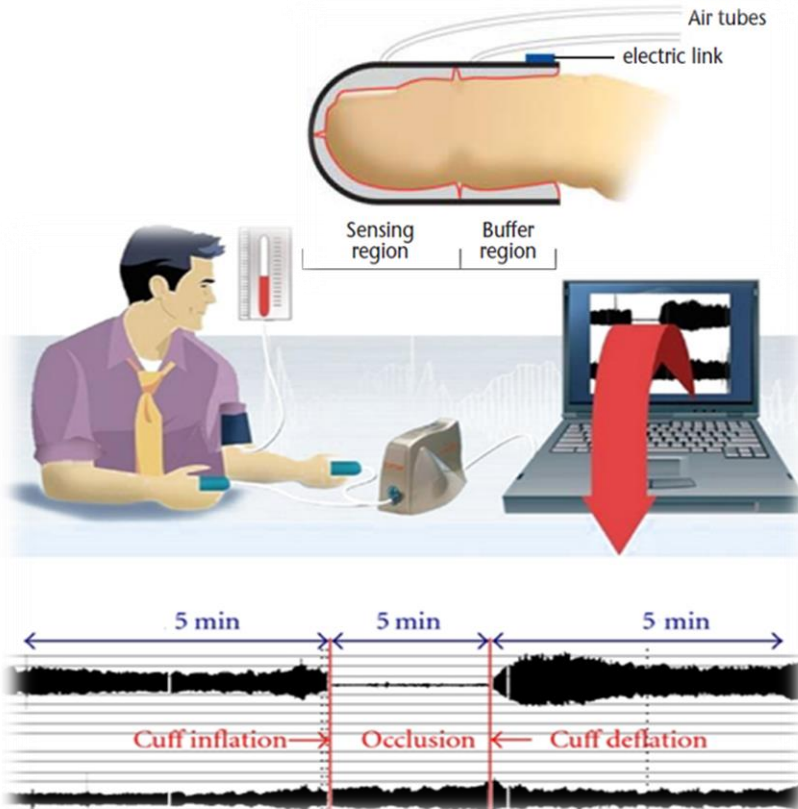
Carfilzomib: 1 ciclo = 28 giorni
 Bortezomib: 1 ciclo = 21 giorni



Gruppo di confronto: pazienti avviati a schemi standard di INDUZIONE e MANTENIMENTO con Bortezomib sottocute al dosaggio di 1,3 mg/m², ai giorni 1,4,8,11 di ogni ciclo, pausa fino al giorno 21

Metodiche di studio della funzione vascolare

EndoPAT: Peripheral Arterial Tone



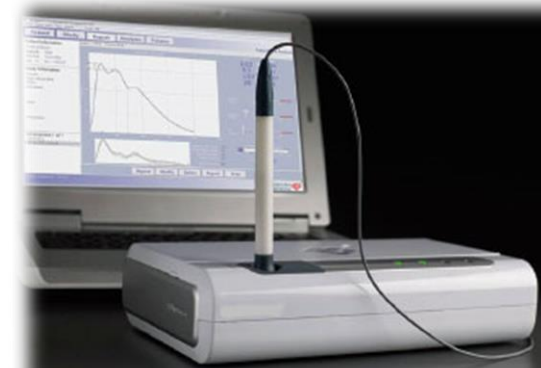
Reactive Hyperemia index (RHI) = rapporto tra segnale PAT dopo sgonfiaggio e segnale PAT basale (correzione rispetto al basale)/ indicizzato per i valori dell'arto controlaterale (*controllo interno, corregge per variazioni sistemiche del tono autonomico e variazioni pressorie*).

RHI < 1,67 : disfunzione endoteliale

J Am Coll Cardiol 2009;53:323–330;

European Heart Journal (2010) 31, 1142–1148

Sphygmocor



-Augmentation Index (%), Pulsatory Pressure (PP)
-Pulse Wave Velocity carotido-femorale (m/sec) che è il gold standard per la misura della stiffness aortica.

Hypertension.2002;39:10-15;

Circulation.2002;106:2085-2090; *Circulation*.

2005;111:3384- 3390

End-point

End-point I:

- Descrivere e confrontare gli eventi avversi cardiovascolari (classificazione CTAE da 1 a 5) dei pazienti in terapia con carfilzomib o bortezomib quando usati come terapie di I linea

End-point II:

- Identificare **predittori di eventi avversi** per migliorare la stratificazione del rischio di eventi prima della terapia.

- Valutare l'efficacia di **protocolli di protezione già in atto e il razionale di altri eventuali protocolli** di prevenzione degli effetti collaterali cardiovascolari

Diario pressorio

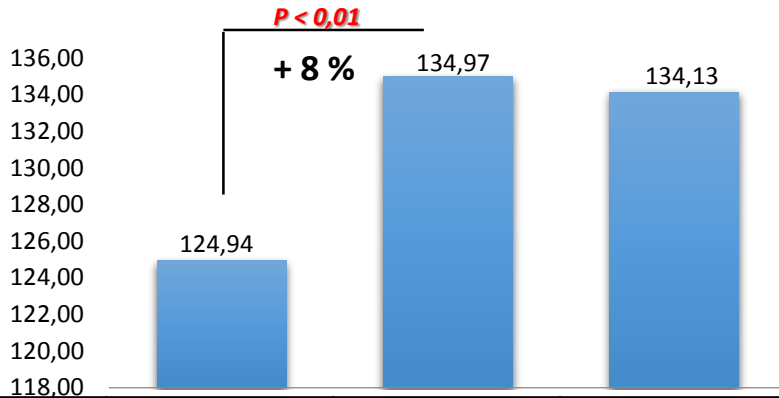
Assumere Amlodipina 5 mg in caso di PA > 150/90 mmHG

Risultati preliminari

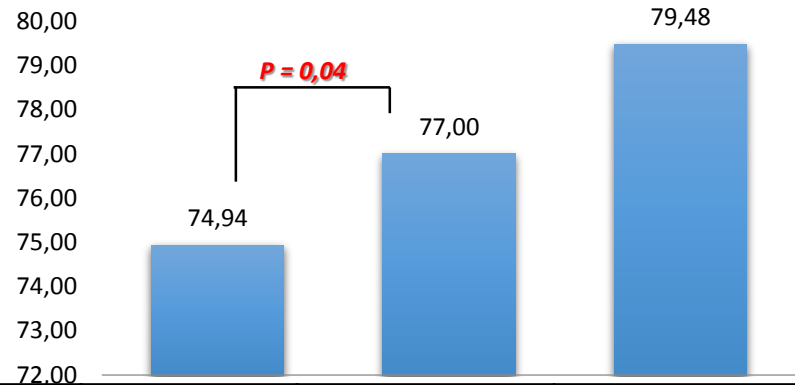
- Pazienti inclusi ad oggi n: 21
- Esclusi allo screening: 3 pazienti
- Esclusi durante follow up per eventi cardiovascolari dopo ciclofosfamide peritrapianto, n: 1
- In corso arruolamento di pazienti nel gruppo con Bortezomib (attualmente n: 8)

Effetto sui valori pressori

PAS (mmHg)

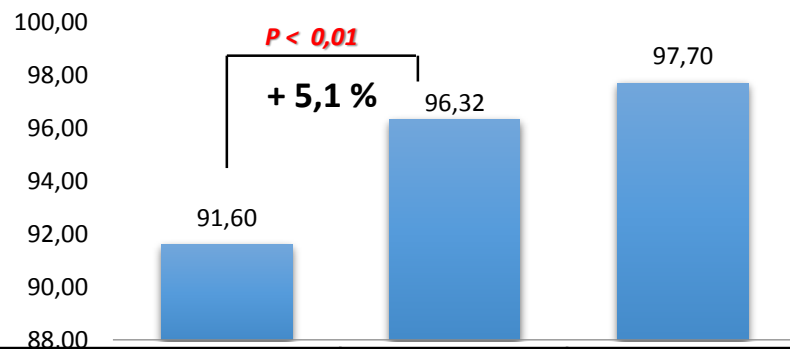


PAD (mmHg)



PAM (mmHg)

■ carfilzomib

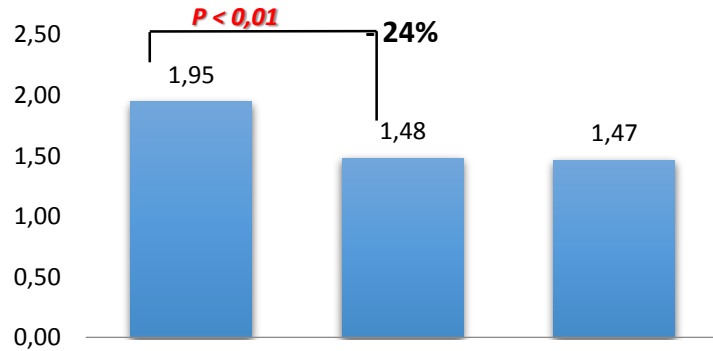


PAM (mmHg)	V0	V1	V2
Carfilzomib	91,60	96,32*	97,70*

Funzione endoteliale e Aortic Stiffness

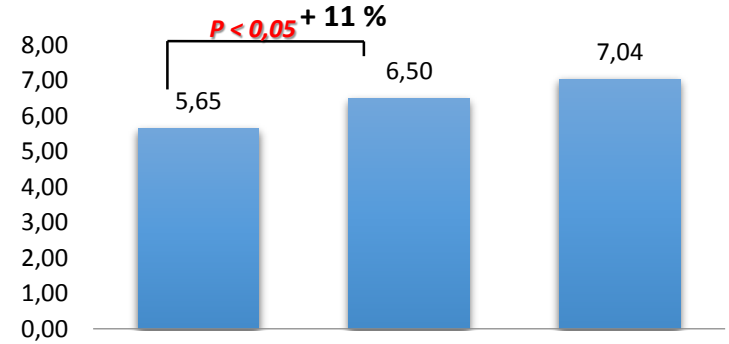
* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Reactive Hyperaemia Index (RHI)



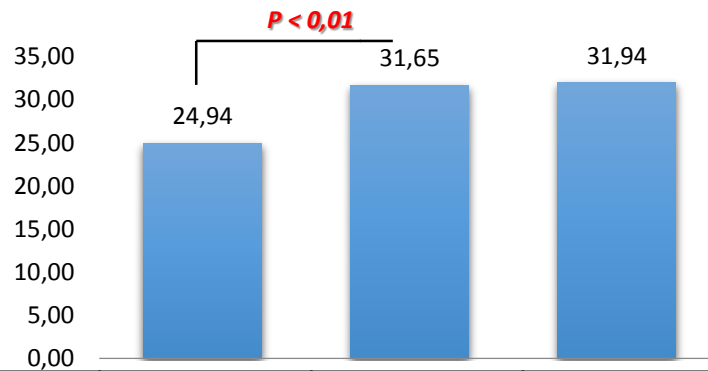
(RHI)	V0	V1	V2
Carfilzomib	1,95	1,48**	1,47**

Pulse Wave Velocity (m/sec)



PWV (m/sec)	V0	V1	V2
Carfilzomib	5,65	6,50*	7,04**

Augmentation Index (FC) %



AI (FC)%	V0	V1	V2
Carfilzomib	24,94	31,65**	31,94**

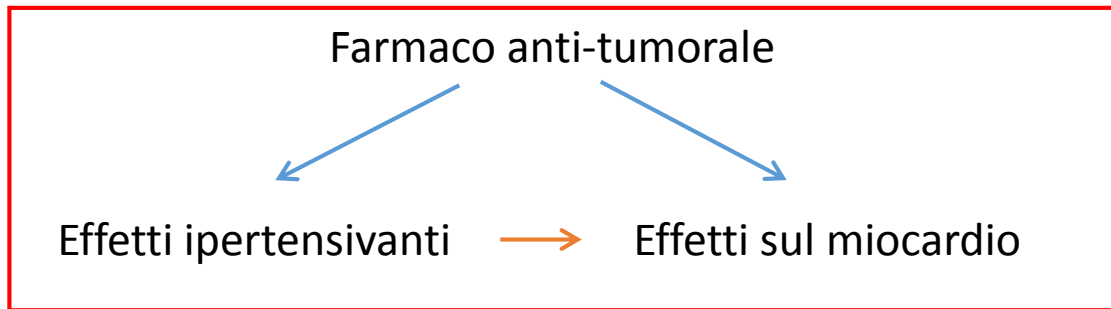
Parametri ecocardiografici (dopo 4 cicli)

(n 21)	Baseline	Visit 2 (after 4 cycles)	p value
EDD (mm)	48 ± 5,4	49 ± 6,1	0,16
ESD (mm)	29 ± 5,7	29 ± 5,7	0,18
EDV (ml)	85 ± 24	87 ± 28	0,11
ESV (ml)	33 ± 12	29 ± 16	0,12
IVSd (mm)	9,48 ± 1,4	9,93 ± 1,15	0,061
PWd(mm)	9,4 ± 1,2	9,7 ± 1,1	0,06
EF %	61,4 ± 7,3	61,3 ± 7,1	0,27
E/A	1,3 ± 1,5	0,9 ± 0,3	0,06
e' (cm/sec)	10,2 ± 3,8	9,4 ± 2,5	0,04*
E/E'	7,2 ± 2,9	8,2 ± 2,7	0,02*
EDT (msec)	230 ± 41	194,2 ± 37	< 0,05*
S' (cm/sec)	11,9 ± 4,5	11,5 ± 1,74	0,4
ASX (cm2)	17,5 ± 4,1	17,9 ± 4,2	0,03**
sPAP (mmHg)	28,1 ± 7,9	28,9 ± 8,3	0,04*
S'TDI (cm/sec)	12,2 ± 2,4	12,1 ± 3,6	0,6
TAPSE (mm)	23,2 ± 3,7	23,7 ± 3,72	0,3
CVP mmhg (IVC)	5,4 ± 1,5	5,6 ± 2,1	0,2
Longitudinal Strain2D			
2DStrain 4 ch % (-)	20,9 ± 4,01	19,6 ± 4,6	0,06
2d strain 2 ch % (-)	18,8 ± 4,01	19,8 ± 4,01	0,09
2dstRAIN 3 ch % (-)	18,1 ± 4,8	18,0 ± 6,1	0,22
GL2DS % (-)	19,4 ± 2,6	18,9 ± 6,9	0,07



2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)



Lo stesso livello di ipertensione arteriosa può indurre più precocemente un danno d'organo cardiaco e vascolare quando è associata a chemioterapia rispetto all'ipertensione arteriosa essenziale, in quanto la CHT agisce anche sul tessuto cardiovascolare accelerando il danno da ipertensione

Chemotherapy agents	Incidence (%)
Anthracyclines (dose dependent)	
Doxorubicin (Adriamycin) 400 mg/m ² 550 mg/m ² 700 mg/m ²	3–5 7–26 18–48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5–18
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0.9–11.4
Mitoxantrone >120 mg/m ²	2.6
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m ²)	2
Alkylating agents	
Cyclophosphamide	7–28
Ifosfamide <10 g/m ² 12.5–16 g/m ²	0.5 17
Antimetabolites	
Clofarabine	27
Antimicrotubule agents	
Docetaxel	2.3–13
Paclitaxel	<1
Monoclonal antibodies	
Trastuzumab	1.7–20.1 ^{26a}
Bevacizumab	1.6–4 ¹⁶
Pertuzumab	0.7–1.2
Small molecule tyrosine kinase inhibitors	
Sunitinib	2.7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinib mesylate	0.2–2.7
Lapatinib	0.2–1.5
Nilotinib	1
Proteasome inhibitors	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5

Analisi esploratoria sui predittori di eventi

Fattore (n eventi:n esposti)	HR	P value	IC 95,0%	
Ipertensione arteriosa sistemica (6:8)	5,7	0,009	2,042	35,343
DM tipo II o Malattia cardiovascolare nota	1,7	0,057	1,2	29,89
PWV basale > 5,2 m/sec **	2	0,216	0,873	1,82
Disfunzione endoteliale (RHI < 1,67) (5:6)	7,2	0,015	2,042	15,343

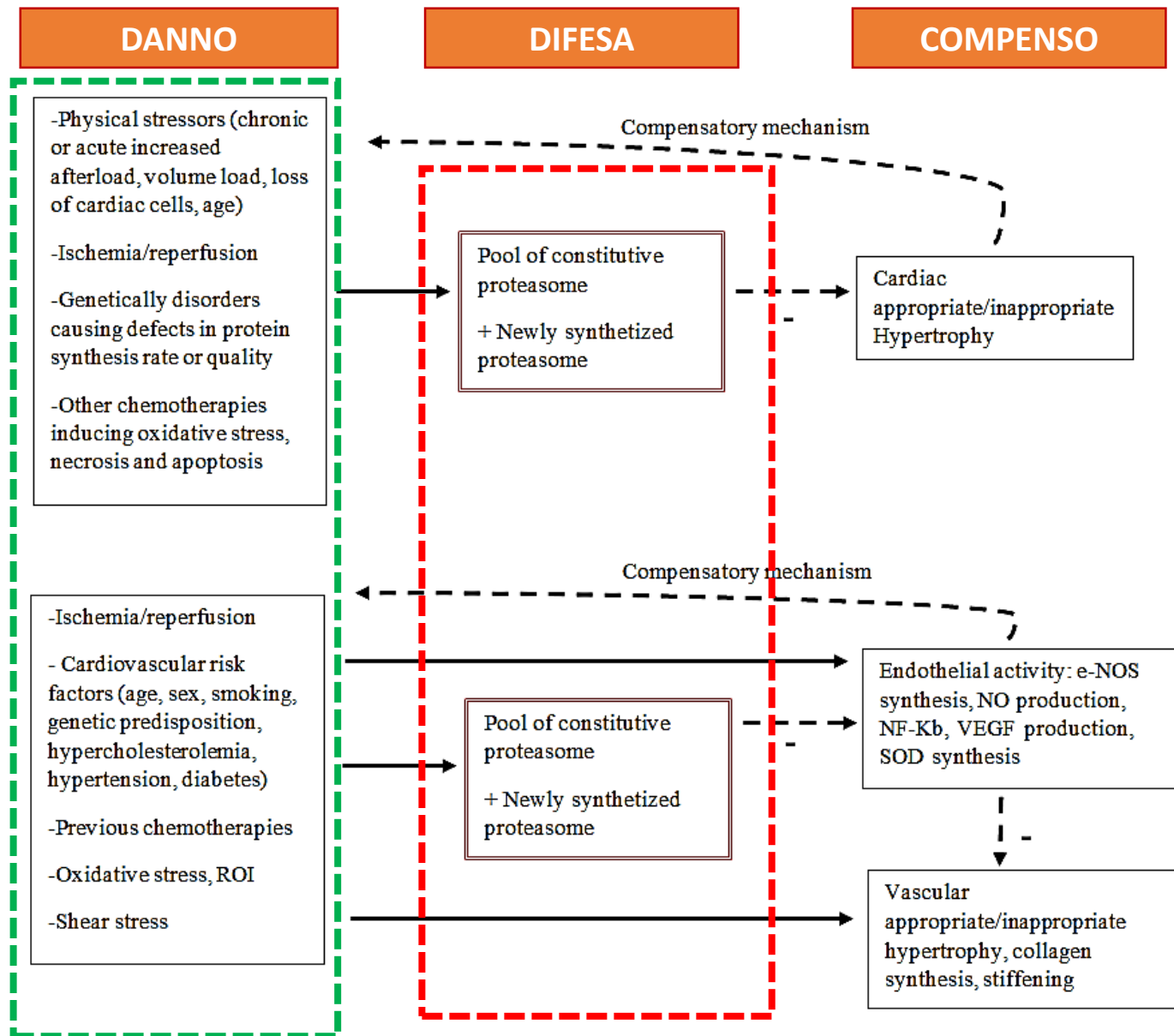
Analisi multivariata mediante Cox regression IBM statistic SPSS versione 20 (HR: Hazard Ratio).

** Cut off con sensibilità 84 % e specificità 75% per eventi avversi, curva ROC

Conclusioni ad oggi:

- 1) I pazienti in terapia con inibitore di proteasoma Carfilzomib hanno un rialzo pressorio significativo già dopo 1 ciclo di terapia
- 2) Il danno d'organo cardiaco e vascolare è precoce; i protocolli di terapia in corso con AMLODIPINA 5 mg al bisogno (PA > 150/90 mmHg) NON proteggono da eventi avversi cardiovascolari (farmaco e target NON sono adeguati) -> farmaci contro il danno d'organo
- 3) La disfunzione endoteliale al basale correla con lo sviluppo di ipertensione arteriosa -> ottimizzazione fattori di rischio prima della terapia

Teoria del danno «a doppio colpo- double hit»



**INIBITORI DI PROTEASOMA:
riduzione di meccanismi di difesa**



Aggiornamenti in tema di

TERAPIA CARDIOVASCOLARE

03 Marzo 2018

Salò (BS) Hotel Conca d'Oro - via Zette 7

Grazie

Dott.ssa Mara Gavazzoni

Specialista in Malattie dell'apparato

Cardiovascolare

Assegnista di ricerca

Cattedra di Cardiologia

Università e Spedali Civili di Brescia

gavazzonimara@gmail.com