

Gestione dell'ipertensione arteriosa nel paziente tumorale.

Alberto Milan, Alessandro Bonzano, Elena Coletti Moia

Abstract

Le principali cause di mortalità nel mondo occidentale sono rappresentate da malattie cardiovascolari e dalla malattia tumorale .

Le due patologie, da sempre nettamente distinte, trovano, attualmente un interessante area di sovrapposizione: i trattamenti più recentemente introdotti in campo oncologico (anti-VEGF) hanno frequentemente effetti cardiovascolari rilevanti. In alcuni casi tali effetti possono richiedere un trattamento farmacologico aggiuntivo per attenuare il danno cardiovascolare indotto da tali terapie, in altri possono addirittura essere causa di sospensione del trattamento chemioterapico.

Scopo di questo documento valutare, in modo sintetico l'approccio al trattamento antipertensivo in pazienti affetti da malattia tumorale[1].

Introduzione

Epidemiologia. L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione occidentale.

La prevalenza di ipertensione in soggetti affetti da tumore non è chiara. Si attesterebbe intorno alle percentuali presenti nella popolazione generale[2].

Il ruolo dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio tumorale è bene descritta per il tumore del rene[3]: la presenza di ipertensione raddoppia il rischio di tumore renale nei soggetti di origine caucasica, mentre triplica il rischio in paziente di origine afro- americana[3].

Non esistono al momento attuali dati epidemiologici che considerino la mortalità o la morbilità ipertensione relata in coorti di pazienti tumorali.

Fisiopatologia: l'esempio dei anti VEGF e antracicline.

Il Vascular endothelial growth factor (VEGF) rappresenta di per se un vasodilatatore, per cui la vasocostrizione è un effetto atteso dell'inibizione dello stesso[4-6], anche se l'esatta fisiopatologia dell'ipertensione associata a trattamento con **anti-VEGF** non è del tutto chiarito. Diverse sono le ipotesi[4]: una ridotta produzione di NO, la possibile rarefazione dei capillari, l'incremento della rigidità dell'albero vascolare

L'effetto tossico da parte dei diversi chemioterapici sul sistema cardiovascolare è proteiforme. Le **antracicline** sviluppano il loro effetto tossico a livello cardiaco attraverso la produzione di radicali liberi che causano un danno a livello mitocondriale e successivamente la morte dei miociti[7].

Gestione dell'ipertensione durante il trattamento con anti VEGF

L'ipertensione è un fattore determinante di comorbilità cardiovascolari e deve essere gestito secondo le correnti linee guida[8]. Sia le linee guida dell'ipertensione arteriosa[8] sia i documenti relativi alla gestione dell'ipertensione nel paziente oncologico [9] sottolineano l'importanza della valutazione dei vari fattori di rischio cardiovascolare, al fine di stratificare il profilo di rischio cardiovascolare di ciascun paziente. I pazienti dovrebbero, quindi essere stratificati come a basso rischio (senza fattori di rischio), ad alto rischio (un fattore di rischio), e il rischio molto alto (due o più fattori)[9]. Un adeguato controllo della pressione arteriosa deve essere ottenuta prima dell'inizio della terapia con inibitori VEGF, con farmaci antipertensivi titolati per ottenere livelli di pressione arteriosa desiderati come terapia con inibitori VEGF inizia e procede. Se questo obiettivo non viene raggiunto, è ragionevole consultare lo specialista dell'ipertensione per raggiungere ottimale controllo[9] pressione sanguigna.

Di solito, i livelli di pressione sanguigna dovrebbe essere controllata settimanalmente durante il primo ciclo di terapia antiVEGF e poi almeno ogni 2-3 settimane durante il trattamento. Dopo il primo ciclo è completato ed una pressione stabile è stato raggiunto, il controllo della pressione del sangue può essere effettuato con una valutazione di routine clinica o domiciliare [9].

Maitland et al.[9] fissato un obiettivo di mmHg 140/90 per tutti i pazienti con farmaci anti-VEGF ipertensione indotta, questi valori sono in accordo con le raccomandazioni europee e americane per la gestione dell'ipertensione nella popolazione generale[10, 11], senza associate condizioni cliniche o il diabete. Tuttavia, l'obiettivo della pressione arteriosa che non viene raggiunto non può essere necessariamente considerato come motivo obbligatorio per ritardare la terapia inibitore VEGF.

I pazienti che sviluppano ipertensione di stadio 1 ($\geq 140/90$ mmHg) o un aumento della pressione arteriosa diastolica di almeno 20 mmHg rispetto ai valori precedenti al trattamento, dovrebbero iniziare o ottimizzare la terapia antipertensiva.

Sospensione temporanea dei farmaci antiVEGF devono essere considerati quando l'ipertensione è difficile da controllare e quando i pazienti sono altamente sintomatici[12]. La chemioterapia deve essere ripresa alla dose uguale o inferiore una volta il controllo della pressione arteriosa e la titolazione degli agenti antipertensivi è stata raggiunto[9]. Medici devono ottimizzare il sostegno e specifico terapia antiipertensiva per evitare interruzioni chemioterapia e mantenere il paziente alla dose massima tollerabile.

Un recente documento[13] raccomanda trattamento antiVEGF ipertensione associata con ACE-inibitori (Ace inibitori) o bloccanti dei canali del calcio (calcioantagonisti, in particolare amlodipina o felodipina) come agenti di prima linea.

Chiaramente, lo stile di vita raccomandazioni modifica sono obbligatori per questo tipo di pazienti (riduzione del consumo di sale, la sospensione fumo, assunzione di alcol riduzione).

Quando sunitinib e sorafenib sono utilizzati, i calcioantagonisti nondiidropiridinici (verapamil e diltiazem) deve essere evitato a causa di interazioni farmacologiche di rilevanza, dal momento che sono inibitori del CYP3A4 del sistema, che è coinvolto nel metabolismo sia del sunitinib e sorafenib.

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	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 RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥3 RF	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

Figura 1: Stratificazione del rischio cardiovascolare[8]

PAS

PAD

Fattori di Rischio

Non modificabili

Familiarità per CAD

Donna<65 /Uomo<55 OPPURE

Familiarità per STROKE

Donna<65 /Uomo<55

Sesso

Sesso maschile (M=1)

Età

Età (≥55 U, ≥65 D)

Modificabili

Abitudini - peso

Fumo (Y=1)

BMI

BMI (≥30 =1)

Circonf addominale

Adb circ (≥102 U ≥88D)

Col Tot

ColTot (>190) e/o

HDL

HDL <40u/46d e/o

LDL

>115 mg/dL

Tg

Tg>150

Glicemia

>102, <126

OGTT

OGTT*

Figura 2. Fattori di rischio secondo le linee guida dell'ipertensione arteriosa[8]

Danno d'organo

S/NO

Vascolare

Pressione pulsatoria (>70 aa)

PP≥60 mmHg*

IMT

IMT>0.9 o placca

ABI

ABI<0.9

PWV

PWV>10 m/s

Ipertrofia ECG

ECG (RaVL >1.1 Sokolow >3.5 mV, Cornell > 244 mV*ms ((RaVL+SV3+6Donna))*qRS

Cuore

Ipertrofia Ecocardio

MVSi (>95/115)

Rene

Filtrato

GFR 30-60

Microalbuminuria

Microalb 30-300 oppure

Alb/Crea

Alb/crea 30-300 mg/g o 3.4-34 mg/mmol

Figura 2. Danno d'organo subclinico[8]

Malattia CV o renale	SI/NO	
Cerebrale	Stroke; cerebral haemorrhages Transient ischaemic attack	Stroke; cerebral haemorrhages Transient ischaemic attack
Cardiaca	IMA CHF PCI/CABG	IMA CHF PCI/CABG
Vascolare	PAD (symptomatic)	PAD (symptomatic)
Renale	GFR<30 mg/dL; proteinuria > 300 mg/die	GFR<30 mg/dL; Microalbuminuria > 300 mg/die
Eye	advanced retinopathy; haemorrhages or exudates papilloedema	advanced retinopathy; haemorrhages or exudates papilloedema

Figura 4. Condizioni cliniche associate[8]

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

* Adapted, with permission, from Mancia et al. (33). Diltiazem and verapamil are inhibitors of CYP3A4, an important enzyme in the metabolism of sunitinib and sorafenib. Although specific drug-drug interactions are undocumented, as general guidance, the other agent classes might be used with a greater potential safety margin.

Figura 3. Scelta del farmaco da utilizzare [9]

Preferire

Anticipare trattamento antipertensivo, se il paziente è già in trattamento per tale patologia
Utilizzare farmaci ad emivita intermedia (es. captopril, nifedipina AR per os)

Evitare

- l'assunzione di captopril sublinguale: preferire l'assunzione per via orale
- clonidina i.m. (possibile effetto 'rebound')
- nifedipina sublinguale (controindicata)

Figura 4. Aspetti pratici



Figura 5. Interazione dei farmaci antipertensivi con chemioterapici

References

1. Milan, A., et al., *Arterial hypertension and cancer*. Int J Cancer, 2013.
2. Izzedine, H., et al., *VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management*. Eur J Cancer, 2010. **46**(2): p. 439-48.
3. Colt, J.S., et al., *Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black americans*. Epidemiology, 2011. **22**(6): p. 797-804.
4. Keefe, D., et al., *Noncardiac Vascular Toxicities of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Advanced Cancer: A Review*. Oncologist, 2011.
5. Kappers, M.H., et al., *Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects*. J Hypertens, 2009. **27**(12): p. 2297-309.
6. Ferrara, N., H.P. Gerber, and J. LeCouter, *The biology of VEGF and its receptors*. Nat Med, 2003. **9**(6): p. 669-76.
7. Horenstein, M.S., R.S. Vander Heide, and T.J. L'Ecuyer, *Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention*. Mol Genet Metab, 2000. **71**(1-2): p. 436-44.
8. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013.
9. Maitland, M.L., et al., *Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(9): p. 596-604.
10. Mancia, G., et al., *Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document*. J Hypertens, 2009. **27**(11): p. 37.
11. Lenfant, C., et al., *Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails*. Hypertension, 2003. **41**(6): p. 1178-9.
12. Jain, M. and R.R. Townsend, *Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade*. Curr Hypertens Rep, 2007. **9**(4): p. 320-8.
13. Nazer, B., B.D. Humphreys, and J. Moslehi, *Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension*. Circulation, 2011. **124**(15): p. 1687-91.