

MECCANISMI DI CARDIOTOSSICITÀ: IPERTENSIONE ARTERIOSA

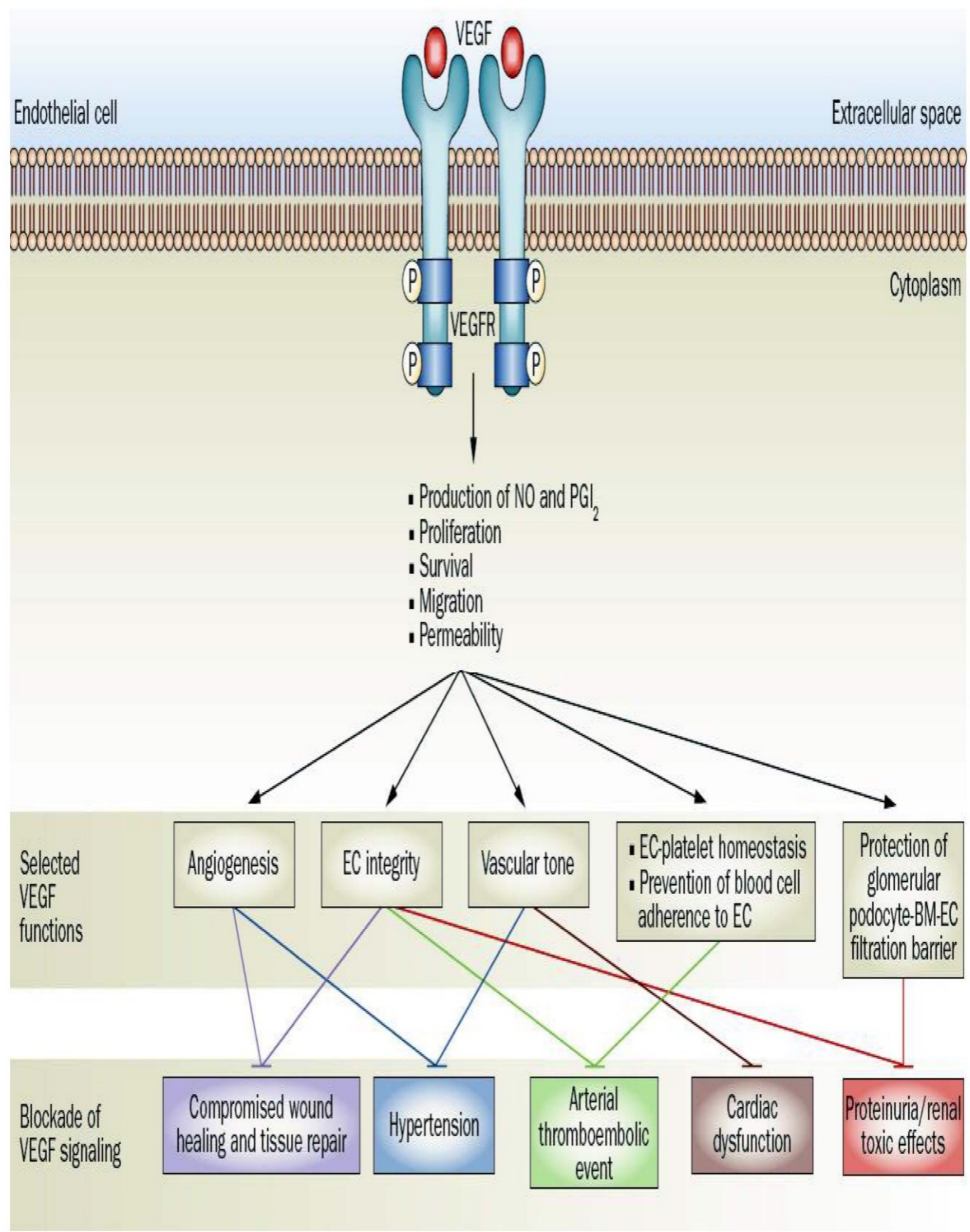
- Elena COLETTI MOIA
- Consulente Cardiologia
- F.P.O. Istituto di Candiolo (TO) I.R.C.C.S.



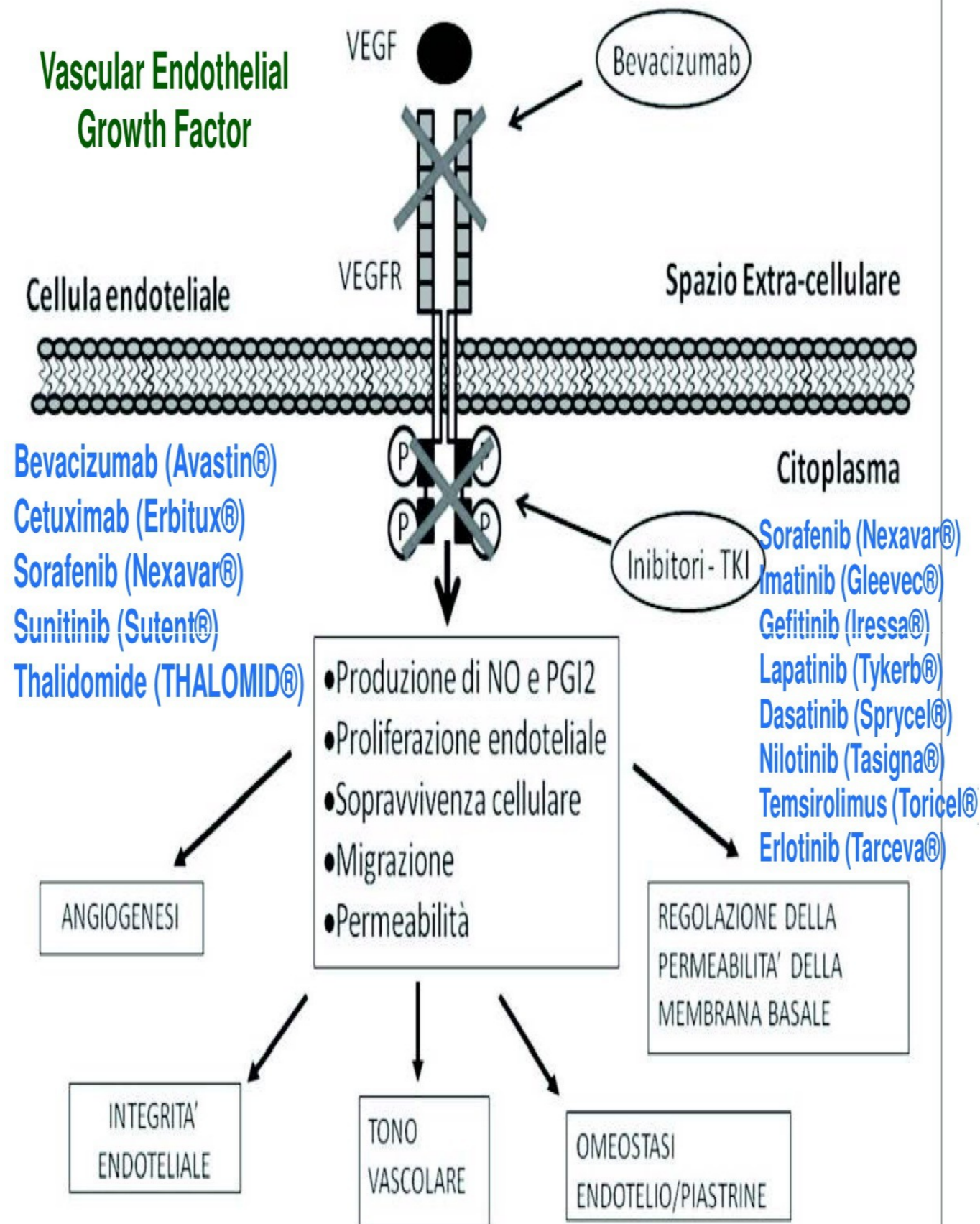
FARMACI ANTITUMORALI

- La principale classe di farmaci antitumorali che determinano piu' spesso ipertensione arteriosa sono gli **INIBITORI VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)**.
 - Questi farmaci in quanto inibitori dell'angiogenesi sono di largo utilizzo poiche' riducono la crescita dei vasi arteriosi che favoriscono lo sviluppo del tumore

- Per contro, proprio l'inibizione dell'angiogenesi ne aumenta la cardiotoxicità
- In particolare nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa sarebbero coinvolti diversi meccanismi:
 - ridotta produzione di NO endoteliale e vasocostrizione
 - rarefazione dei capillari
 - aumentata rigidità dell'albero vascolare
 - disfunzione endoteliale



Antiangiogenetici e inibitori tirosinchinasi



BEVACIZUMAB

- Nome commerciale AVASTIN
- anticorpo monoclonale anti VEGF
- Utilizzato nel carcinoma metastatico del colon retto, del polmone della mammella e del rene
- Incidenza ipertensione arteriosa: variabile 4-35%

SUNITINIB

- Nome commerciale: SUTENT
 - inibitore della TK (Tirosina Kinasi)
- Utilizzato nel carcinoma renale metastatico e nel GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor)
- Incidenza di ipertensione arteriosa: variabile 5-24%

SORAFENIB (NEVAXAR) simile a Sunitinib

PAZOPANIB

- Nome commerciale: VOTRIENT
 - Inibitore del recettore VEGF
- Utilizzato nel carcinoma renale e nel sarcoma dei tessuti molli
- Incidenza di ipertensione arteriosa: circa 40% (si dibatte se l'ipertensione arteriosa possa rappresentare un marker di risposta alla terapia)

ABIRATERONE

- Nome commerciale: Zytiga
- ORMONE ANTIANDROGENO
- Utilizzato nel ca. prostatico
- Va assunto insieme con il Prednisone

Cosa fare prima di iniziare queste terapie?

- VALUTARE IL PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE DEL PAZIENTE



Stratificazione del rischio cardiovascolare

Linee guida ipertensione arteriosa ESH/ESC 2013

| 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.

Fattori di rischio **MODIFICABILI**

NON MODIFICABILI

- Familiarità per CAD in giovane età' (Donna<65 /Uomo<55)
- Familiarità per stroke in giovane età' *
- Sesso maschile(M=1)
- ETA' (≥ 55 U, ≥ 65 D)

- BMI ($> 30 = 1$)

- Fumo

- **DISLIPIDEMIA:**

Colesterolo Tot (>190 mg/dl) e/o

LDL >115 mg/dl e/o

HDL < 40 U/ <46 D mg/dl e/o

TG >150 mg/dl

- **GLICEMIA:** >102 , <126 mg/dl

- Anomalo OGTT

- Circonferenza addominale (≥ 102 U ≥ 88 D cm)

Danno d'organo subclinico

VASCOLARE

- Pressione pulsatoria (>70 aa) $PP \geq 60$ mmHg *
- Ispessimento carotideo ($IMT > 0.9$) o placca
- Ankle-brachial pressure index ($ABI < 0.9$)
- Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) > 10 m/s

CARDIACO

- ECG IPERTROFIA VS: (Sokolow: $S V1 + R V5/V6 > 3.5$ mV e/o $RaVl > 1.1$ mV; Cornell : $(RaVL + SV3 + 6 Donna) * qRS > 244$ mV*ms
- Ecocardio IPERTROFIA VS: LVM index > 95 D/115 U g/m² (ASE) (rischio max in ipertrofia concentrica $RWT > 0.42$)

RENALE

Condizioni cliniche associate

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

CEREBRALE

Stroke, TIA, emorragia cerebrale

CARDIACA

CHD: IMA, angina, PCI, CABG

Scompenso cardiaco

VASCOLARE

PAD sintomatica

MALATTIA RENALE

GFR < 30 mg/dl; proteinuria > 300 mg/dl

DANNO OCULARE

Retinopatia avanzata; emorragia o essudati; papilledema

DIABETE MELLITO

Glicemia > 126 mg/dl, e/o HbA1c > 7%, e/o glic post test da carico > 198 mg/dl

Stratificazione del rischio cardiovascolare

Linee guida ipertensione arteriosa ESH/ESC 2013

| 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.

Cosa deve fare l'oncologo?

- PZ oncologici in trattamento con chemioterapici anti VEGF devono essere gestiti secondo le correnti linee guida sull'ipertensione arteriosa.
- Target pressorio <140/90 mmHg
- I PZ devono quindi essere stratificati in base al livello di rischio; anamnesi attenta , esami ematochimici di routine e se possibile l'ECG sono sufficienti.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA

CORREZIONE DELLO STILE DI VITA

1. Riduzione del sale (< 5-6 g/die)
2. Moderato consumo di alcool (< 20-30 g/die)
3. Incremento del consumo di frutta, verdura ; usare latticini a basso contenuto di grassi; aumentare il contenuto di fibre e cereali integrali; ridurre i grassi saturi e il colesterolo; incrementare l'assunzione di pesce
4. Riduzione di peso (BMI circa 25 KG/m²) circonferenza addominale <102 cm
5. Regolare attivita' fisica (camminare, nuoto , bici 30 minuti al giorno)
6. Cessazione del fumo

Linee guida ipert.art ESH/ESC 2013

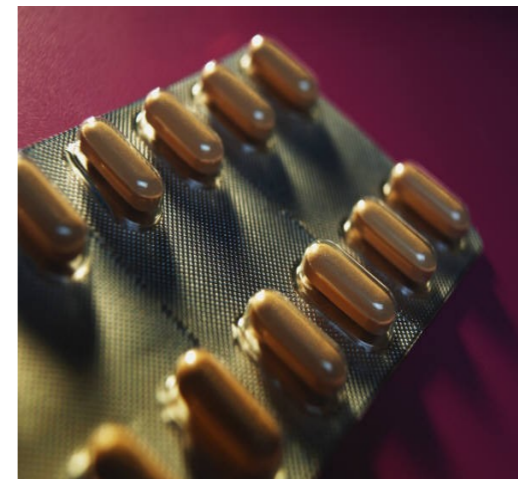


1. PZ NON IPERTESO

Controllare la PA settimanalmente e prima di ogni ciclo

2. PZ CON IPERTENSIONE NOTA E GIA' IN TERAPIA

Prima di iniziare la terapia con anti VEGF deve essere ottenuto un adeguato controllo dei valori pressori ottimizzando la terapia in atto.



3. PZ CHE SVILUPPA IPERTENSIONE DURANTE IL TRATTAMENTO CHT

I PZ che sviluppino ipertensione arteriosa di stadio I (PA > 140/90 mmHg) dovrebbero iniziare una terapia antipertensiva.

4. PZ CHE PRESENTANO UN RIALZO PRESSORIO NONOSTANTE LA TERAPIA ANTIPERTENSIVA

I PZ che presentano un rialzo pressorio > 20 mmHg dovrebbero aumentare /modificare la loro terapia antipertensiva.



5. SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTI VEGF

La riduzione e/o sospensione temporanea della terapia con anti VEGF va considerata solo quando l'ipertensione è difficile da controllare o quando i PZ sono altamente sintomatici.

Quando consultare lo specialista cardiologo/internista?

- Quando non riuscite da soli a raggiungere un ottimale controllo della pressione.
- Nei PZ ad elevato rischio cardiovascolare

COSA DEVE SAPERE IL CARDIOLOGO/INTERNI STA?



Indicazione alla terapia antipertensiva

Nel PZ oncologico l'ipertensione arteriosa va gestita secondo le correnti linee guida.

Target pressorio : PA < 140/90 mmHg

Finalita':

- ❖ Evitare fenomeni cardiovascolari acuti
- ❖ Evitare riduzione/sospensione del trattamento oncologico
- ❖ (Riduzione a lungo termine delle

Interazioni degli antipertensivi sulla chemioterapia anti VEGF

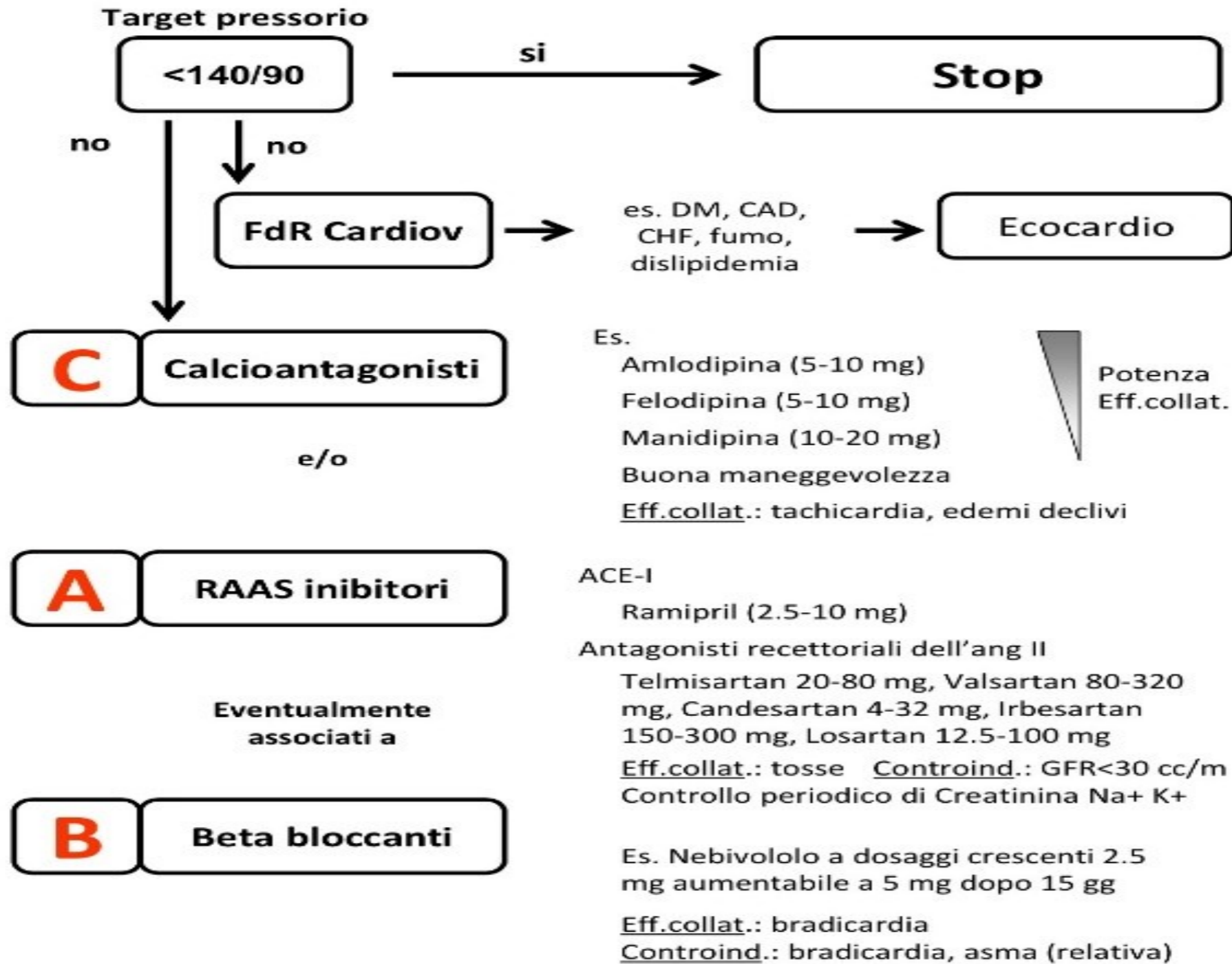
DIURETICI: Cautela perche' sovente i PZ possono andare incontro a diarrea e disidratazione.

ACE-I e SARTANI: controllare periodicamente creatinina ed elettroliti.

CCB: quando si usa Sunitinib o Sorafenib evitare i non-diidropiridinici (Verapamil e Diltiazem) per inibizione sul citocromo P3A4 e interferenza sul metabolismo. Controllare ECG (PR e QTc)

BETABLOCCANTI: preferire Nebivololo perche' ripristina la produzione di NO a livello endoteliale.

Trattamento dell'ipertensione in pazienti in terapia con anti VEGF



Cautela nell'uso di...

Diuretici poichè si tratta di pazienti che possono sovente andare incontro a diarrea e disidratazione.

Se usati, impiegare Idroclorotiazide 12.5-25 mg

Verapamil e Diltiazem (CCB non diidropiridinici) in quanto inibitori del citocromo P3A4 (possono aumentare i livelli di sunitinib) e poichè allungano l'intervallo PR. Cautela se associati con farmaci che allungano il QT, Utile controlli ECG periodici (mensili)

Interazione tra farmaci antipertensivi e chemioterapici



MESSAGGIO

CONCLUSIVO

- ❖ Target pressorio $\leq 140/90$ mmHg
- ❖ Valutare il rischio cardiovascolare globale
- ❖ La terapia antipertensiva e' finalizzata ad evitare complicanza acute e sospensione della chemioterapia
- ❖ Ottimizzare la terapia antipertensiva prima della CHT e modificarla facendo attenzione alle eventuali controindicazioni