

ARITMIE:

**UN NUOVO CAPITOLO NELLA
CARDIOTOSSICITA'**

Evento residenziale

**TERAPIE ONCOLOGICHE E
CARDIOTOSSICITA'**

DATE

Ed.1: 21 e 28 settembre 2015

Dottessa Iris Parrini
Ospedale Mauriziano Torino

Main type of cardiac arrhythmias induced by chemotherapy drugs

- **Sinus bradycardia** Amsacrine, arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, cisplatin, combretastatin, crizotinib, cyclophosphamide, cytarabine, daunorubicin, fludarabine, 5-FU, mitoxantrone, paclitaxel, ponatinib, rituximab, taxanes, thalidomide, vinca alkaloids, vorinostat
- **AV block** Arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, cisplatin, cyclophosphamide, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, 5-FU, ifosfamide, IL-2, interferon- α , mitoxantrone, ponatinib, rituximab, taxanes, thalidomide
- **Intraventricular conduction block** Cisplatin, 5-FU, imatinib, paclitaxel, trastuzumab
- **Sinus tachycardia** Arsenic trioxide, bortezomib, bosutinib, capecitabine, carmustine, cyclophosphamide, epirubicin, 5-FU, paclitaxel, romidepsin, vorinostat
- **Atrial fibrillation** Alemtuzumab, amsacrine, bortezomib, cetuximab, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, gemcitabine, ifosfamide, IL-2, interferon- α , melphalan, ponatinib, rituximab, sorafenib, sunitinib, taxanes, vinca alkaloid
- **Supraventricular tachycardias** Amsacrine, capecitabine, cisplatin, cyclophosphamide, daunorubicin, doxorubicin, ifosfamide, interferon- α , IL-2, melphalan, ponatinib, taxanes
- **QT prolongation** Amsacrine, arsenic trioxide, bosutinib, cabozantinib, capecitabine, combretastatin, daunorubicin, doxorubicin, enzastaurin, eribulin mesilate, HDAC inhibitors (dacinostat, panobinostat, romidepsin, vorinostat), rituximab, small-molecule PKI (dasatinib, lapatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib)
- **Ventricular tachycardia/ fibrillation** Alkylating agents (Cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan), amsacrine, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, gemcitabine, methotrexate), anthracyclines (daunorubicin, doxorubicin), arsenic trioxide, dasatinib, HDAC inhibitors (panobinostat, romidepsin), interferon- α -c, IL-2, monoclonal antibodies (alemtuzumab, rituximab, trastuzumab), taxanes
- **Torsades de pointes** Arsenic trioxide, dacinostat, daunorubicin, HDAC inhibitors, vorinostat
- **SD C** Amsacrine, arsenic trioxide, cabozantinib, capecitabine, doxorubicin, 5-FU, interferon- α , nilotinib, romidepsin, rituximab, 5-FU 5-fluorouracil, AV atrioventricular, HDAC histone deacetylase, IL-2 interleukin-2, PKI protein kinase inhibitor, SCD sudden cardiac death

Fibrillazione atriale

- substrato legato alla cardiopatia preesistente
- correlato all'effetto tossico dei chemioterapici

Terapia prevista: secondo le linee guida della fibrillazione atriale

Aritmie ventricolari senza QT lungo

- Nei pz sopravvissuti al cancro che sviluppano una cardiomiopatia
- Effetto tossico correlato alla chemioterapia che prevedono una complicanza che a loro volta è responsabile delle aritmie ventricolari (es. 5-FU)
- Effetto dei chemioterapici

Terapia :

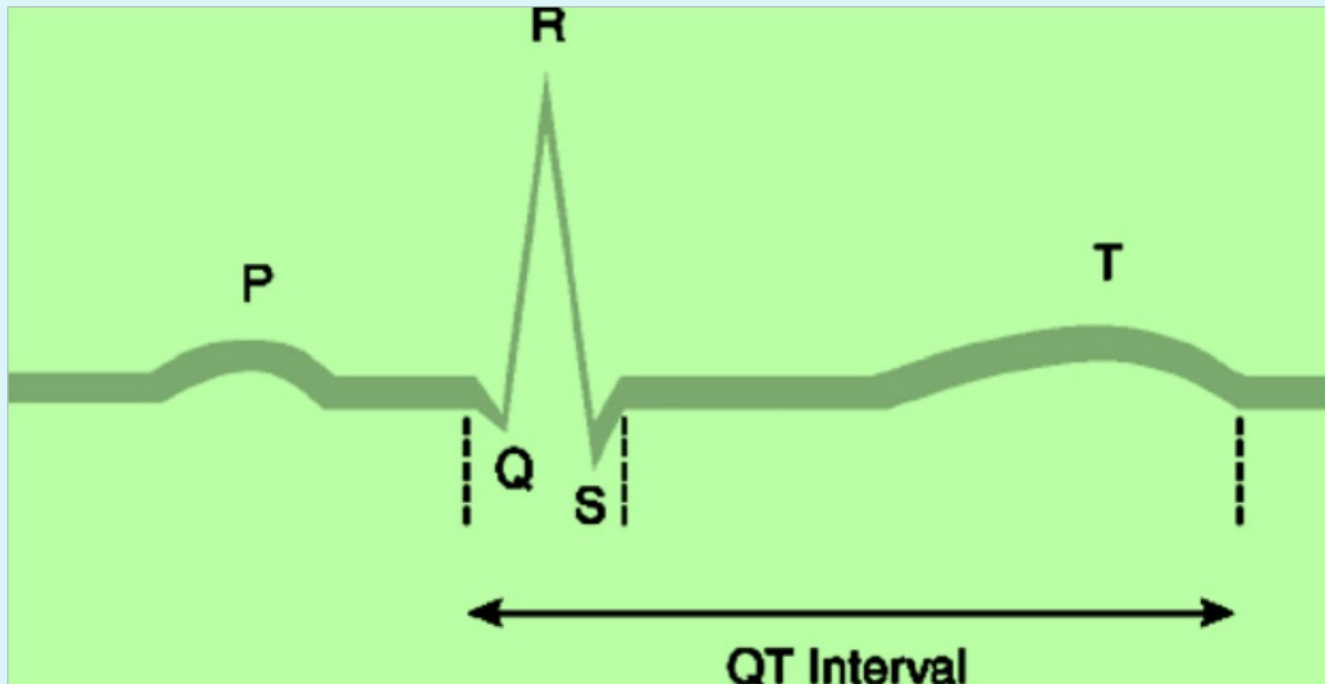
- Sospensione dei chemioterapici in corso
- Terapia delle aritmie ventricolari nel contesto in cui avvengono

Domande: QT lungo

- ▶ Come si definisce il QT
- ▶ Perché il QT lungo ci fa paura
- ▶ Quali sono le cause di QT lungo
- ▶ Che cosa fa precipitare un quadro di QT lungo

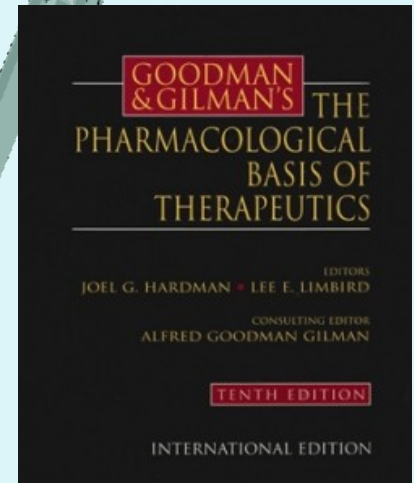
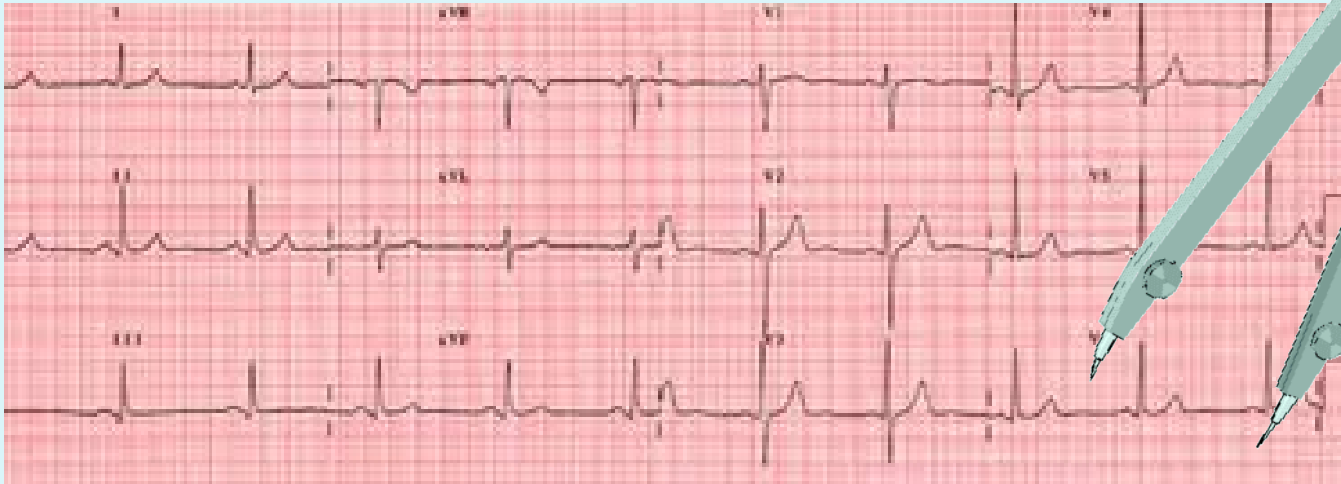
Come si definisce il QT ?

E' l'espressione della ripolarizzazione miocardica ventricolare



Indispensabile:

- ▶ ECG in 12 D con il calcolo del QT corretto

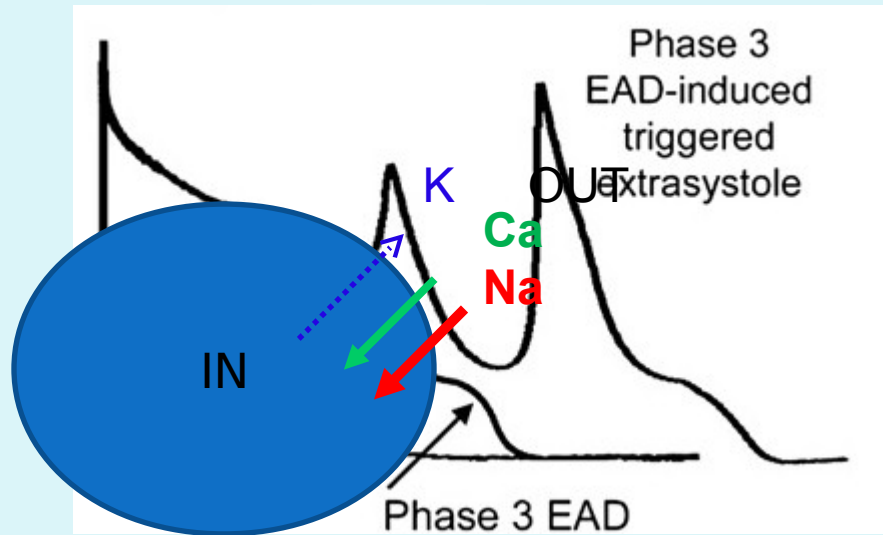


$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$$

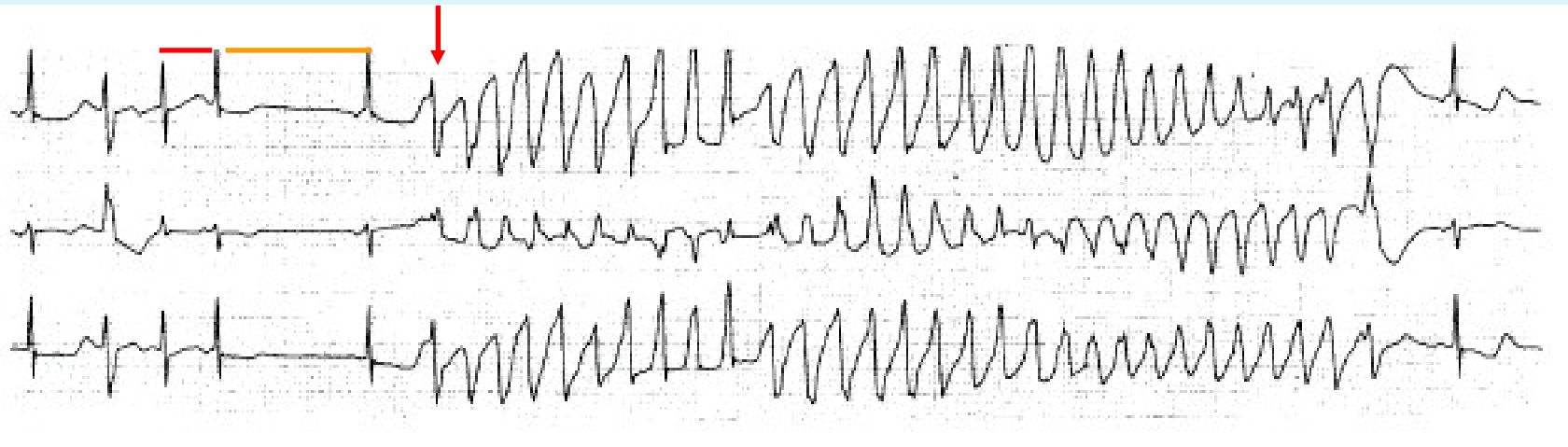
Valori normali per la diagnosi di QT c utilizzando la formula di Bazett's

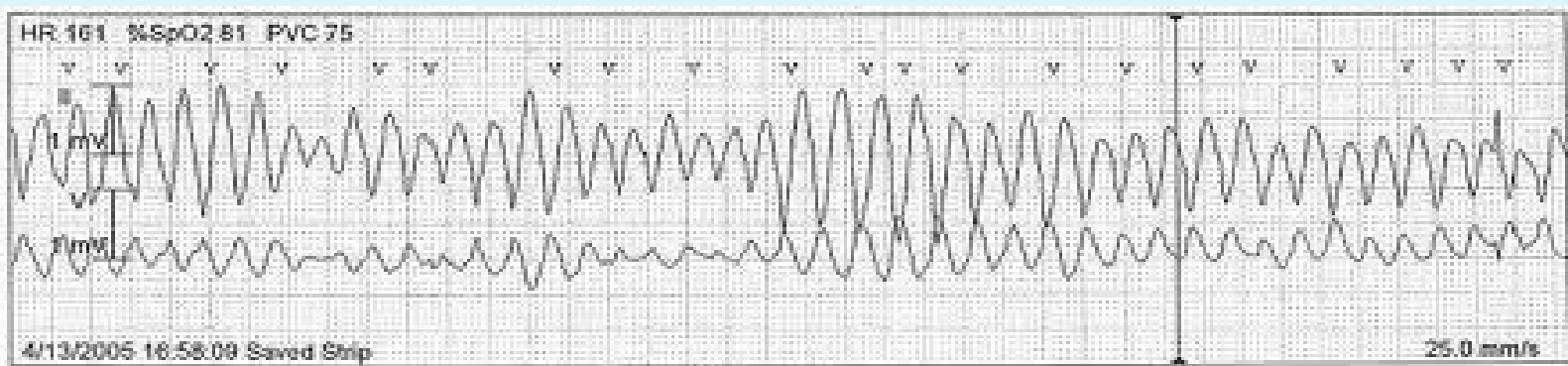
	Sesso maschile	Sesso femmile
Normale	<430 msec	<450 msec
Borderline	430-450 msec	450-470 msec
Prolungato	>450 msec	>470 msec

Perché il QT lungo ci fa paura



Accumulo di calcio
(esacerbato da
catecolamine)





Chi è a rischio

SINCOPE
MORTE IMPROVVISA

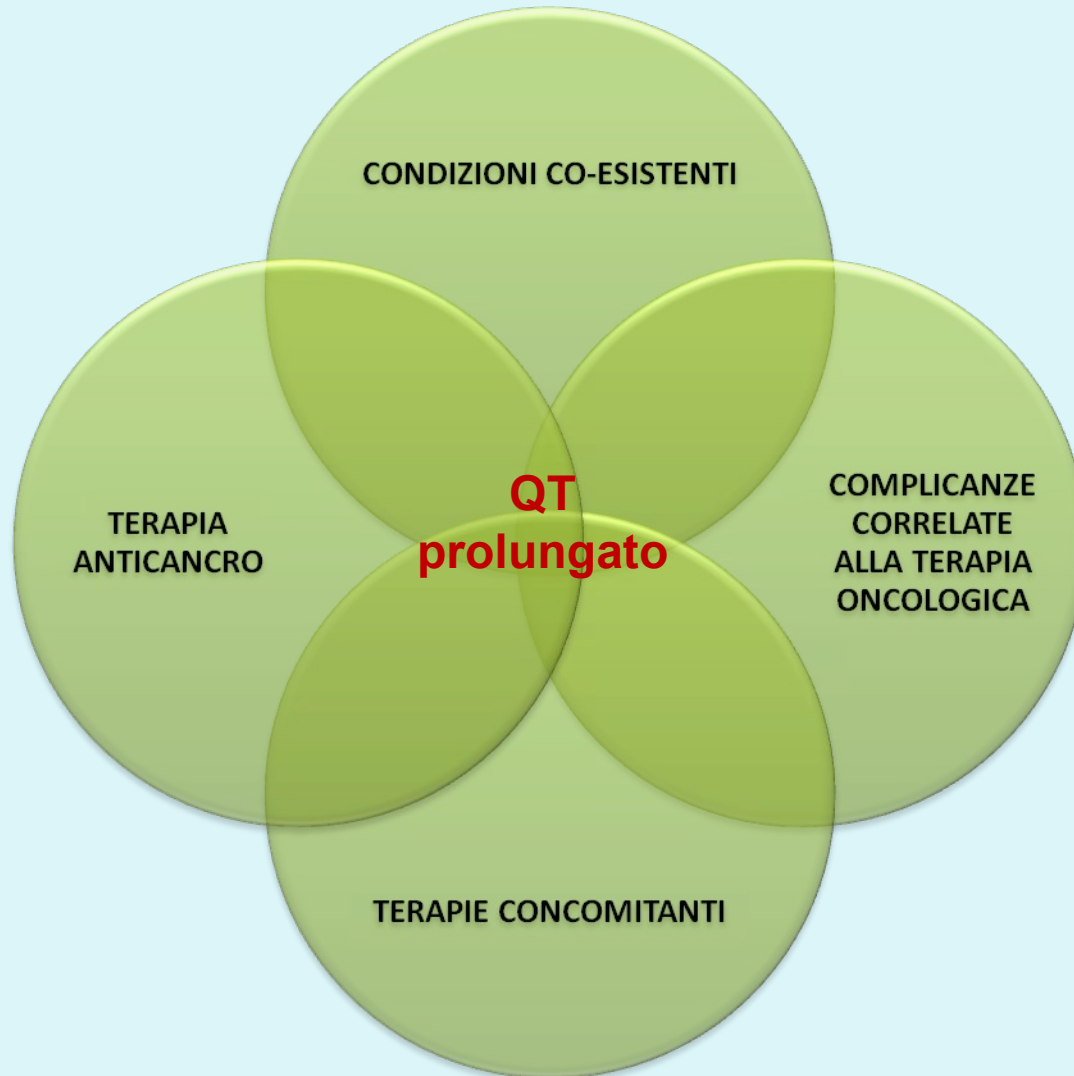
CARDIOPATIA:

ISCHEMICA
DILATATIVA
IPERTROFIA

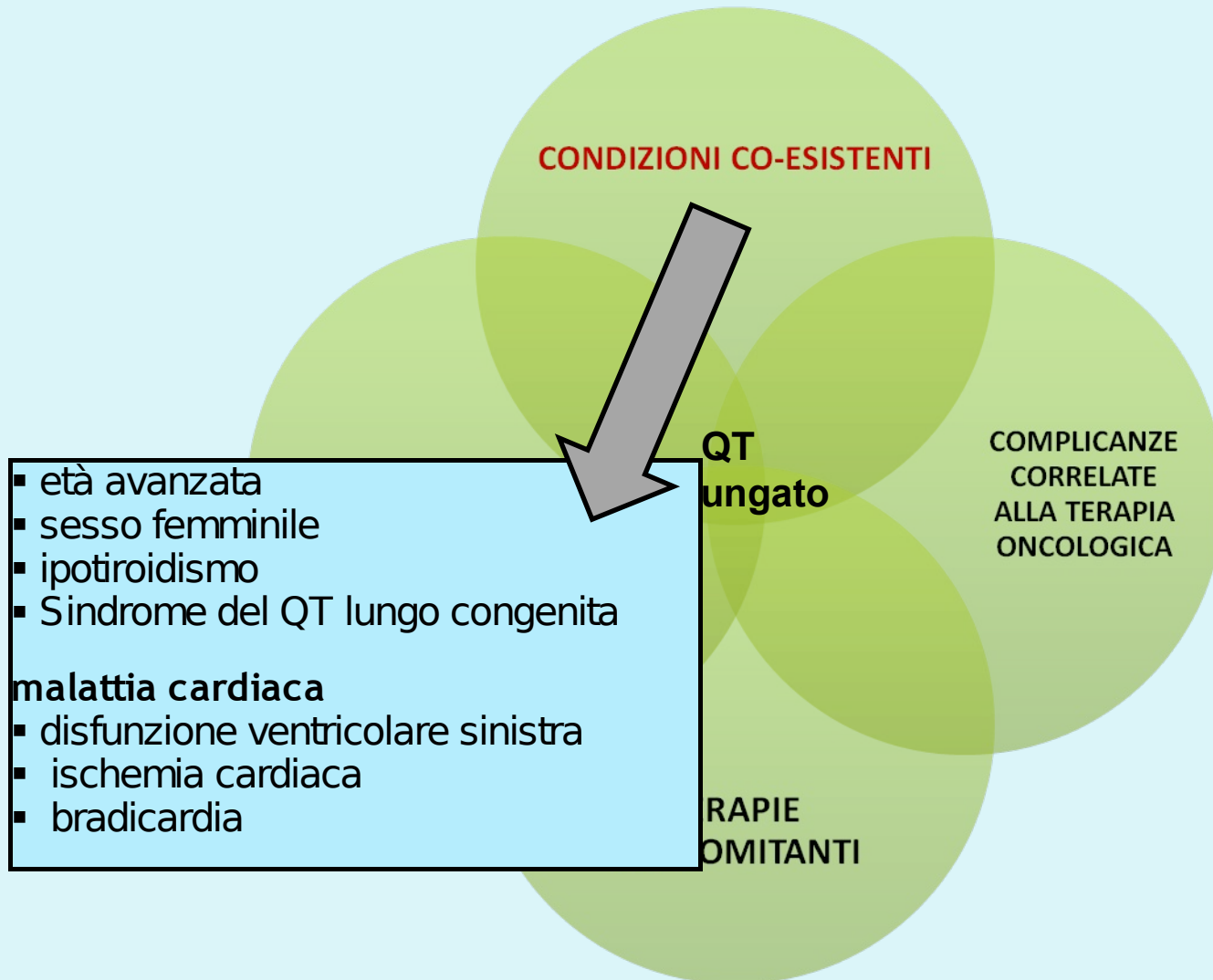
GENETICA

CUORE SANO

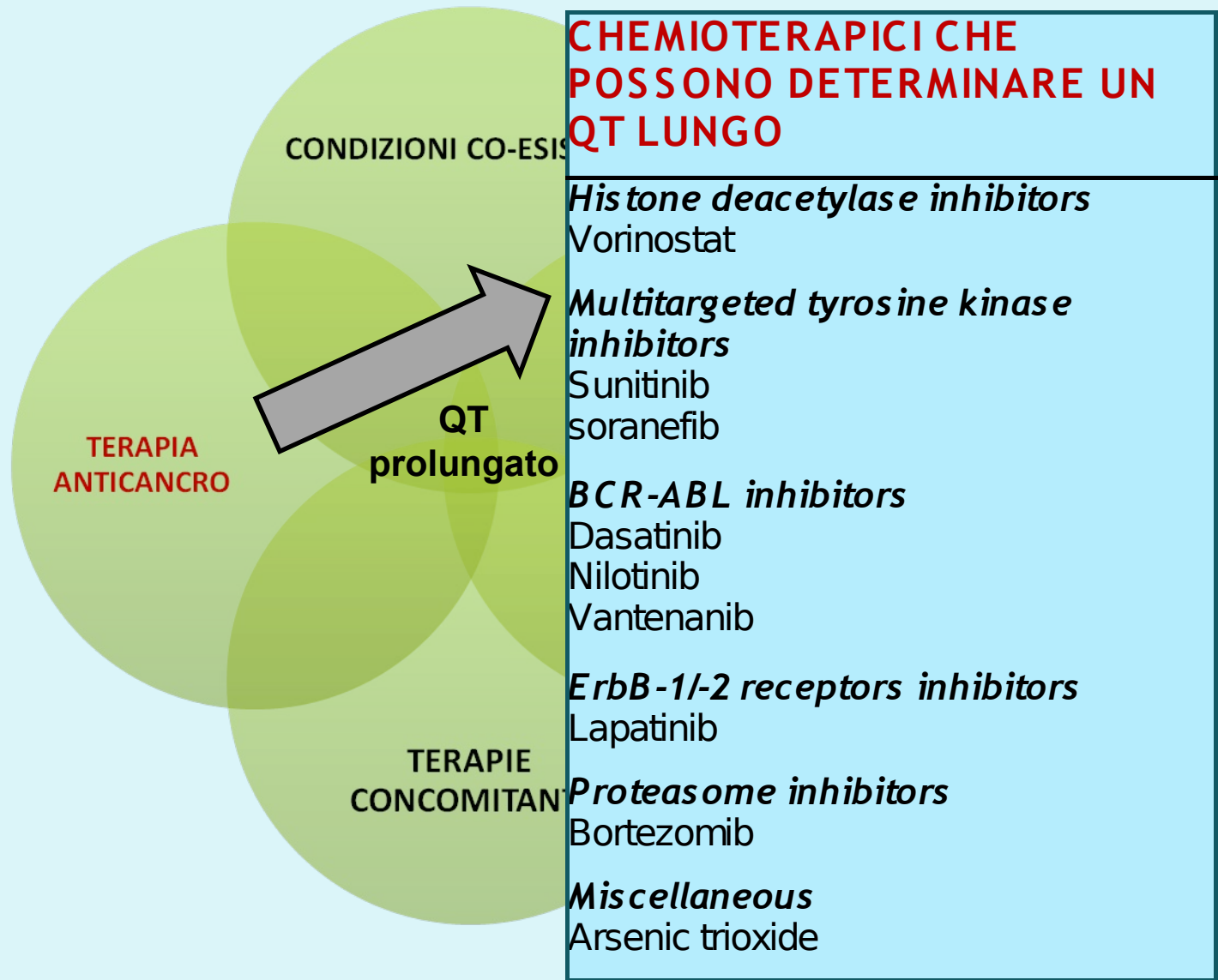
Quali sono le cause: numerosi i fattori possono interferire determinando un allungamento del QT



Numerosi fattori possono interferire determinando un allungamento del QT



Numerosi fattori possono interferire determinando un allungamento del QT



Numerosi fattori possono interferire determinando un allungamento del QT

Complicanze correlate alla terapia oncologica

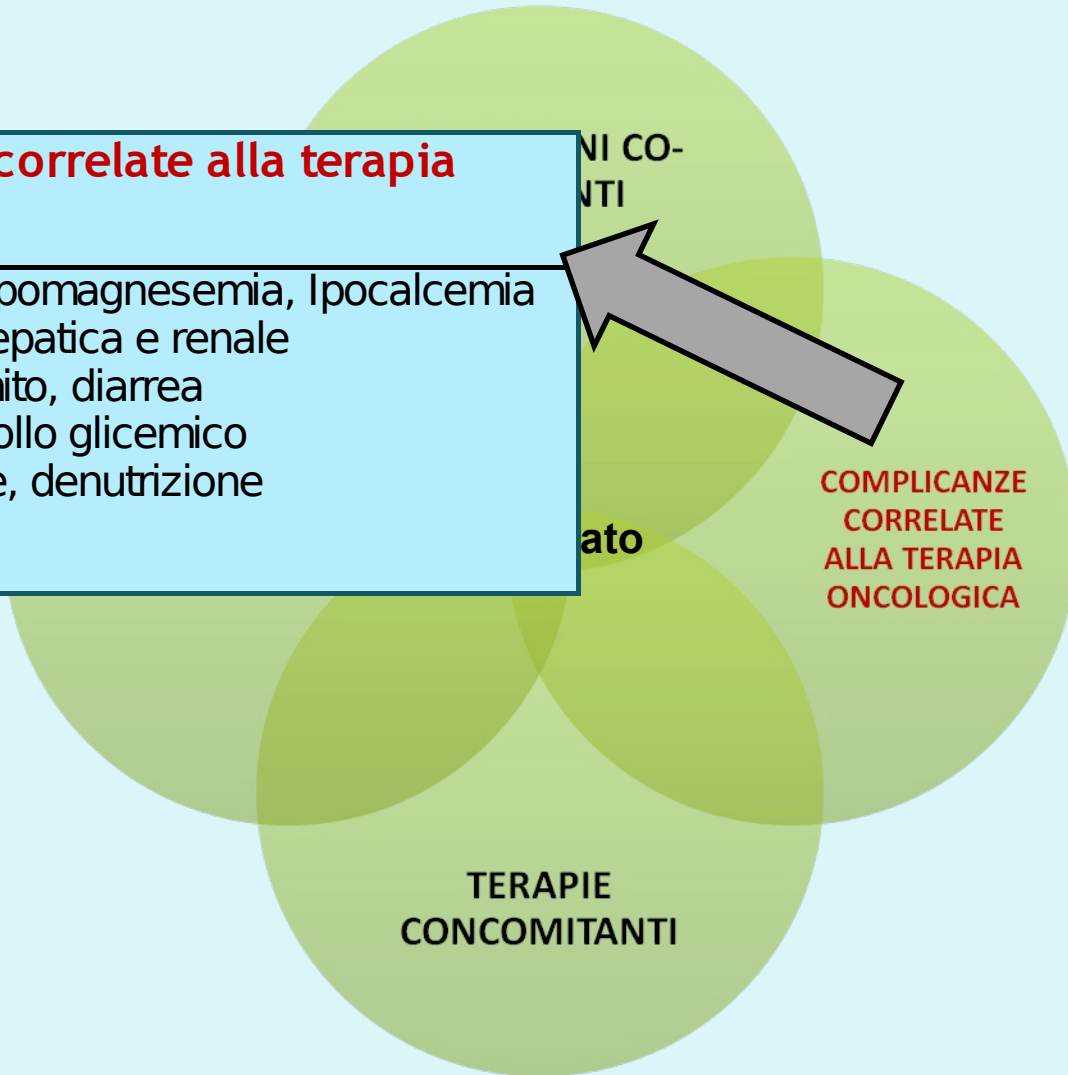
- Ipokalemia, Ipomagnesemia, Ipocalcemia
- Disfunzione epatica e renale
- Nausea, vomito, diarrea
- Scarso controllo glicemico
- deidratazione, denutrizione

NI CO-
NTI

ato

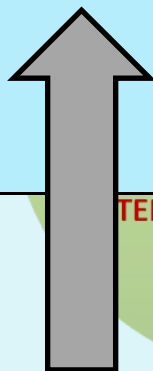
COMPLICANZE
CORRELATE
ALLA TERAPIA
ONCOLOGICA

TERAPIE
CONCOMITANTI



Farmaci potenzialmente a rischio di prolungare l'intervallo QT.

Farmaci cardiovascolari	Farmaci SNC	Olanzapina	Farmaci respiratorio	Farmaci antivirali	Farmaci decongestionanti nasali e
Amiodarone	Aloperidolo	Paroxetina	Salbutamolo	Amantidina	antis taminici
Chinidina	Amitriptilina	Quetiapina	Salmeterolo	Foscarnet	Fenilefrina
Disopiramide	Citalopram	Risperidone	Terbutalina	Farmaci antiparassitari	Fenilpropanolamina
Dobutamina	Cloralio idrato	Sertindolo	Farmaci antibatterici	Cloroquina	Pseudoefedrina
Dopamina	Clorpromazina	Sertralina	Azitromicina	Meflochina	Terfenadina
Efedrina	Clomipramina	Tioridazina	Ciprofloxacina	Pentamidina	Altri farmaci
Epinefrina	Droperidolo	Tizanidina	Claritromicina	Farmaci antimicotici	Alfuzosina
Flecainide	Felbamato	Trimipramina	Eritromicina	Fluconazolo	Octreotide
Ibutilide	Fluoxetina	Venlafaxina	Levofloxacina	Itraconazolo	Sibutramina
Indapamide	Galantamina	Farmaci GI	Moxifloxacina	Ketoconazolo	Tacrolimus
Isradipina	Imipramina	Dolasetron	Ofloxacina	Voriconazolo	Tamoxifene
Midodrina	Levomepromazin	Domperidone	Cotrimossazolo		Vardenafil
Norepinefrina	a	Granisetron			
Sotalolo	Litio	Ondansetron			
	Metadone				
	Metilfenidato				
	Nortriptilina				



TERAPIE CONCOMITANTI

QTc intervallo correlato al grado di tossicità

QTc prolongation Grade	Definition
Grade I	QTc >450 - 470 ms
Grade II	QTc >450-500 ms or > 60 ms above baseline
Grade III	QTc >500 ms
Grade IV	QTc >500 ms; life-threatening signs or symptoms (syncope, shock, hypotension, arrhythmia, heart failure)
Grade V	Death

Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE), QT prolongation:
QTc >500 milliseconds o variazione >60 milliseconds rispetto al basale:
sono i comuni criteri utilizzati quale indice di cardi tossicità

PRIMA DI OGNI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO



ECG A 12 DERIVAZIONI

Consigliati 3 ECG a distanza di 10 minuti

QTc > 470 msec **ISTITUIRE MISURE CORRETTIVE**



- CONTROLLO CREATININA , MAGNESIO , CALCIO , SODIO E POTASSIO
- CORREGGERE ELETTROLITI (K+ > 4MEQ/L, Mg+ > 1,8mg/dL)
- SOSPENDERE FARMACI CONCOMITANTI CHE POSSONO DETERMINARE UN ALLUNGAMENTO DEL QT



- RIVALUTARE QTc PRIMA DI INIZIARE TRATTAMENTO
- VALUTARE RISCHIO / BENEFICIO

DURANTE IL TRATTAMENTO



ECG A 12 DERIVAZIONI

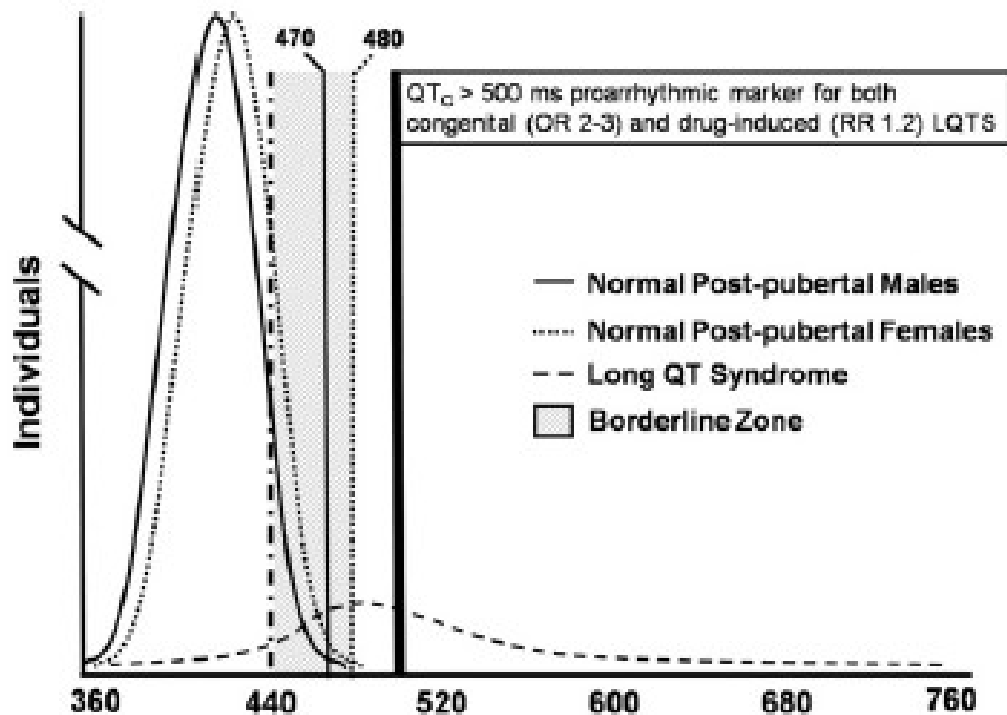


- STRETTO MONITORAGGIO DEGLI ELETTROLITI
- CORREGGERE DISIONIE (K+ > 4MEQ/L, Mg+ > 1,8mg/dL)
- ATTENZIONE ALLE TERAPIE CONCOMITANTI CHE POSSONO ALLUNGARE QT

Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation Endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society for Computerized Electrocardiology

Barbara J. Drew, Michael J. Ackerman, Marjorie Funk, W. Brian Gibler, Paul Kligfield, Venu Menon, George J. Philippides, Dan M. Roden, Wojciech Zareba, on behalf of the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation

J. Am. Coll. Cardiol. 2010;55:934-947; originally published online Feb 8, 2010; doi:10.1016/j.jacc.2010.01.001



Management of Drug-Induced QT Prolongation and TdP in Hospital Settings

Dopo trattamento:

QT_c > 500 ms

QT_c + 60 ms rispetto al basale

Ogni 10 ms aumentano il rischio di TdP del 5-7%:
QT_c 540 ha > rischio di 63-97% rispetto a 440

unit with the highest possible ECG monitoring surveillance.

RISCHIO ELEVATO



ECG A 12 DERIVAZIONI
QTc > 500 msec o > 60
msec rispetto al basale



- CONSIDERARE OSPEDALIZZAZIONE
- CORREGGERE TUTTI I POSSIBILI FATTORI DI RISCHIO
 - Mantenere $K^+ > 4$ MEQ/L, $Mg^+ > 1,8$ mg/dL
 - sospendere farmaci concomitanti che possono allungare il QT
- SOSPENDERE LA TERAPIA ONCOLOGICA
- DOPO CORREZIONE DEI FATTORI PREDISponentI E' POSSIBILE RIPRENDERE LA TERAPIA con dosaggio ridotto SE $QTc < 470$ msec proseguendo monitoraggio
- VALUTARE RISCHIO/ BENEFICIO

conclusioni - 1

Gestione - Prevenzione



- Identificare pazienti ad alto rischio a priori
- Eliminare tutte le condizioni che agiscono sul prolungamento della ripolarizzazione
- Prima di sospendere una terapia salvavita, eliminare tutte le altre terapie che interagiscono (ricordarsi anche di interazioni su citocromi)
- Considerare come alto rischio per TdP un QTc > 60 ms rispetto al basale o > 500 ms (ma ricordare che il rischio cresce in maniera esponenziale)

Conclusioni - 2

Gestione - trattamento

Paziente ha il QT lungo:

- Monitorizzazione
- Correggere disionie
- Contrastare ipertensione
- Ridurre stress adrenergico (ma attenzione a bradicardia)

Torsione di Punta

- Somministrare Magnesio solfato
- Se paziente bradicardico: pacing temporaneo/isoproterenolo

Domande: BRADICARDIA

- ▶ Come si definisce la Bradicardia
- ▶ Quali sono le cause della Bradicardia
- ▶ Come prevenire la Bradicardia
- ▶ Come trattare la Bradicardia

Bradicardia definizione
frequenza cardiaca < 60
battiti/minuto

La bradicardia può essere correlata a:

- farmaci
- sottostante cardiopatia e relativo trattamento
- pregressa irradiazione mediastinica o coinvolgimento cardiaco del tumore



Come prevenire?

- ECG a 12 derivazione
- storia personale e familiare di malattia cardiaca
- evitare farmaci che inducono bradicardia
- controllo elettroliti

THALIDOMIDE
(angiogenesis inhibitor)

- Ormoni tiroidei

PACLITAXEL
(anti-microtubule)

- se il paziente è bradicardico o presenta disturbi della conduzione di base, monitoraggio ECG e pressione arteriosa durante le prime ore di infusione
- consigliata premedicazione con corticosteroidi

Come trattare ?

THALIDOMIDE
(angiogenesis inhibitor)

- nessuna indicazione se il paziente è asintomatico
- se i sintomi sono legati alla bradicardia, prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione della terapia
- nel mieloma responsivo indicazione a pacemaker se non ci sono alternative
- DM e BAV III

PACLITAXEL
(anti-microtubule)

interrompere la chemioterapia se compare BAV o se la bradicardia è emodinamicamente instabile

Grazie per l'attenzione...

