

# Tossicità cardiaca da nuovi farmaci biologici

Ferdinando Baldessin  
U.O.C Cardiologia  
Ca' Foncello  
Treviso

REGIONE VENETO  
AZIENDA U.L.S.S. n. 2  
della Marca Trevigiana

Con il patrocinio di



SIE  
Società Italiana  
di Ematologia



Rete Ematologica  
Veneta

## HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

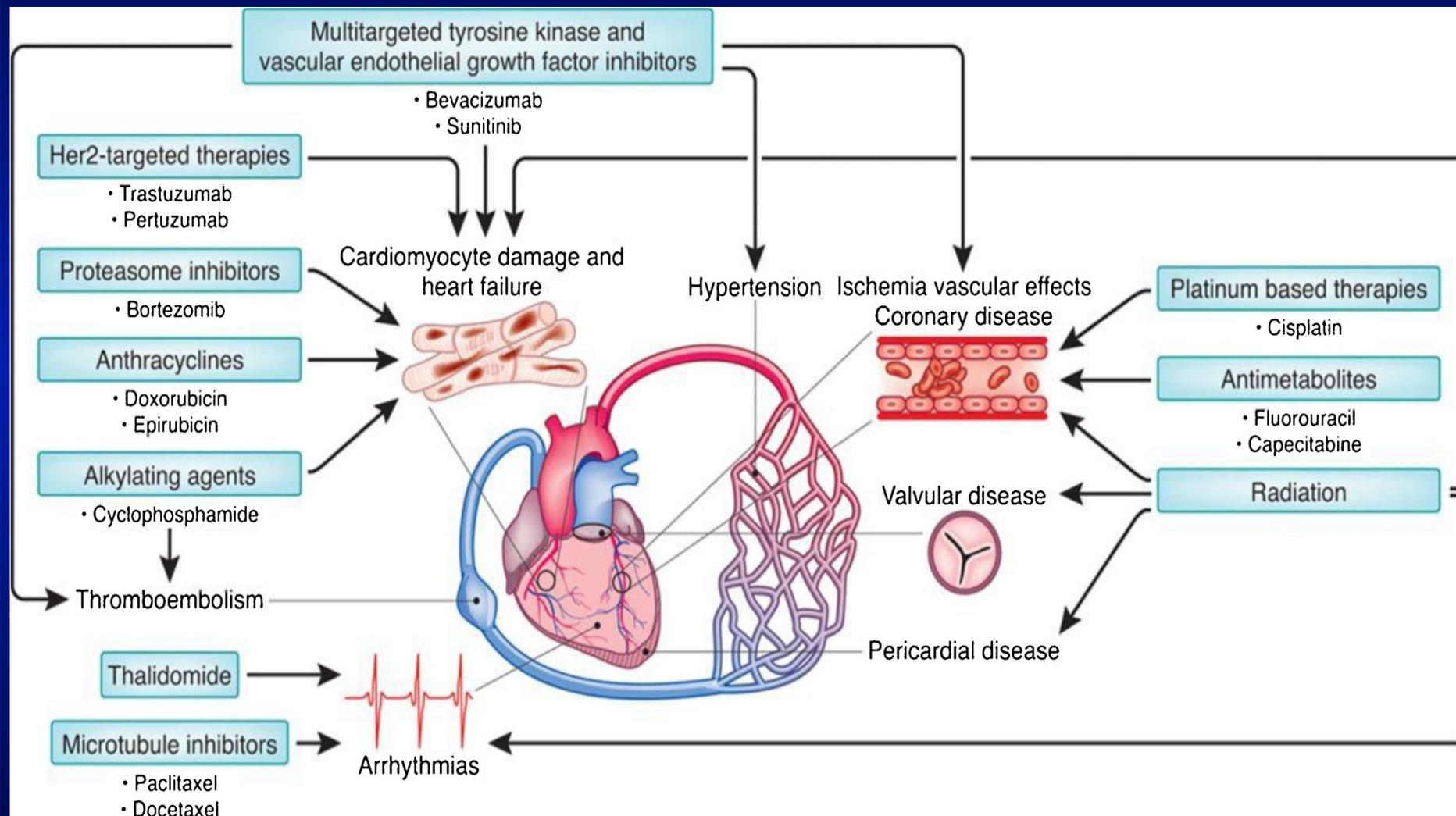
23-24 NOVEMBRE 2018

TREVISO

Sala Convegni  
Ospedale Ca' Foncello

Unità Operativa di Ematologia  
Responsabile Dott. F. Gherlinzoni

# Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico



# Cardiotossicità

- Cardiopatia ischemica
- Ipertensione arteriosa
- Aritmie cardiache
- Disfunzione ventricolare sinistra

# Cardiopatia Ischemica

La tossicità causata da alterazioni e disequilibri della membrana endoteliale sia a livello vascolare periferico sia a livello cardiaco; aumento colesterolo e trigliceridi.

**Ponatinib** (incidenza 3-20% - 11% gravi) (IPT, CIPI, >65aa)

EPIC Study (**ponatinib vs imatinib** 7,15% vs 2,0%)

**Nilotinib** 1-29%

Non linee guida a riguardo

Trattare i fattori di rischio CV con decisione

# Ipertensione arteriosa

Co-morbidity (prevalenza 37%) e maggior fattore di rischio di cardiotoxicità

Meccanismo: danno endoteliale con disfunzione

**Bortezomib** 6%

**Carfilzomib**

ENDEAVOR incidenza 17%

ASPIRE incidenza 11%

3-6% > uguale grado 3 e <2% fatali

**Ibrutinib** 17%

**Nilotinib** 11%

# Ipertensione arteriosa

Valutazione del rischio cardio-vascolare pre trattamento

Obiettivo: PA media < 140/90 mmhg

Monitorare la PA settimanalmente durante il 1° ciclo pi  
ogni 2-3 settimane

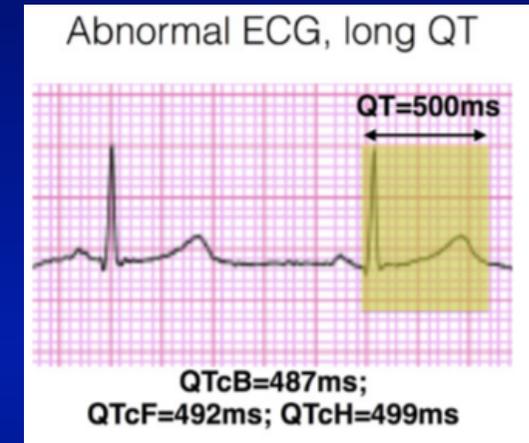
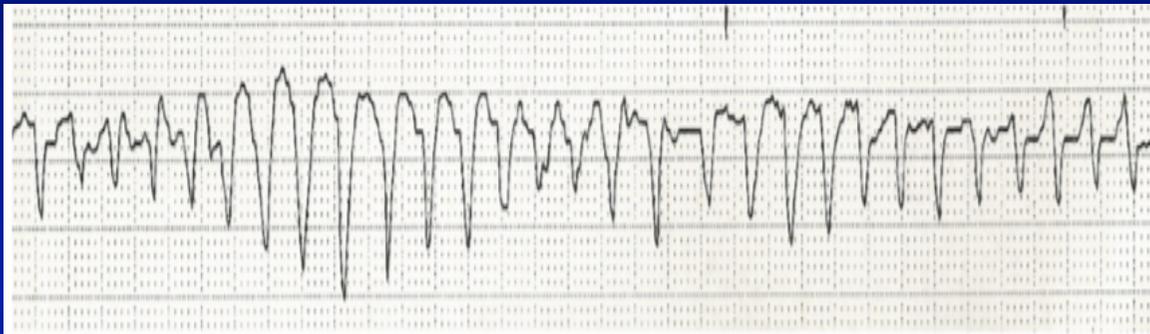
Quando PAD > 20 mmhg iniziare terapia antipertensiva

Necessari spesso > 2 farmaci antipertensivi

Da evitare i calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil  
e diltiazem) preferire ACE-inibitori/sartani e i  
betabloccanti

# Aritmie

Ventricolari (TdP, TV, FV)



Fibrillazione atriale



# Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review

Andreu Porta-Sánchez, MD MSc; Cameron Gilbert, MD; Danna Spears, MD; Eitan Amir, MD, PhD; Joyce Chan, PharmD, MSc; Kumaraswamy Nanthakumar, MD; Paaladinesh Thavendiranathan, MD, SM

Rischio di allungamento QTc: 0-23% con QTc >500ms 0-5%.  
Aritmie ventricolari e morte improvvisa sono rare.

*Rischio alto (>10%) vorinostat*

*Rischio moderato (5%-10%) dasatinib.* allungamento QTc 8%; QTc > 500ms < 1%

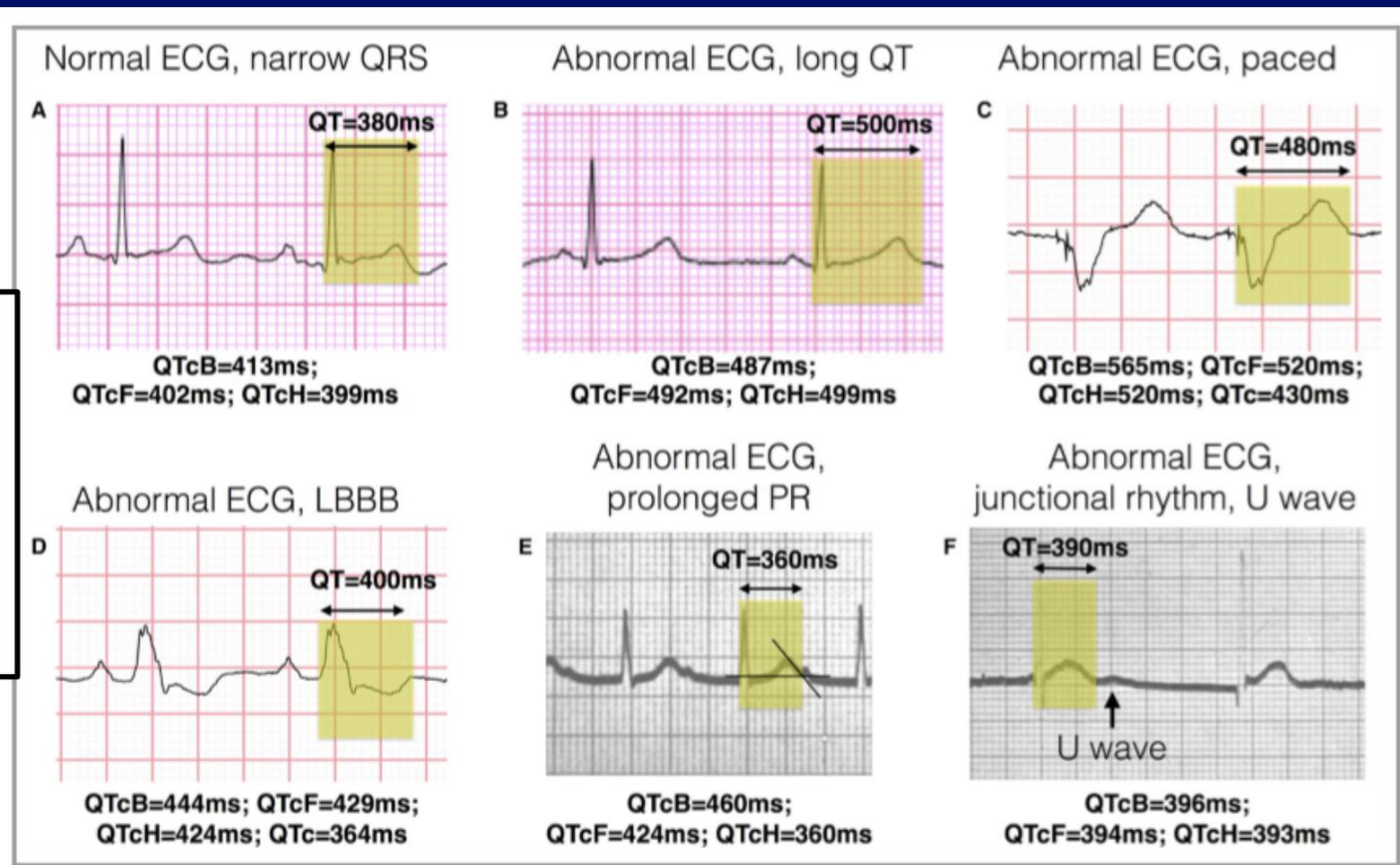
*Rischio basso (1-5%) nilotinib.* (allungamento QTc 2,7%; QTc > 500ms < 1%) ; *lapatinib; ponatinib.*

# Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review

Andreu Porta-Sánchez, MD MSc; Cameron Gilbert, MD; Danna Spears, MD; Eitan Amir, MD, PhD; Joyce Chan, PharmD, MSc; Kumaraswamy Nanthakumar, MD; Paaladinesh Thavendiranathan, MD, SM

Qtc VN  
350-450 ms  
360-460 ms

Qtc > 500ms  
Qtc > 550ms



# Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review

Andreu Porta-Sánchez, MD MSc; Cameron Gilbert, MD; Danna Spears, MD; Eitan Amir, MD, PhD; Joyce Chan, PharmD, MSc; Kumaraswamy Nanthakumar, MD; Paaladinesh Thavendiranathan, MD, SM

QT Prolongation in Cancer Treatment *Porta-Sánchez et al*

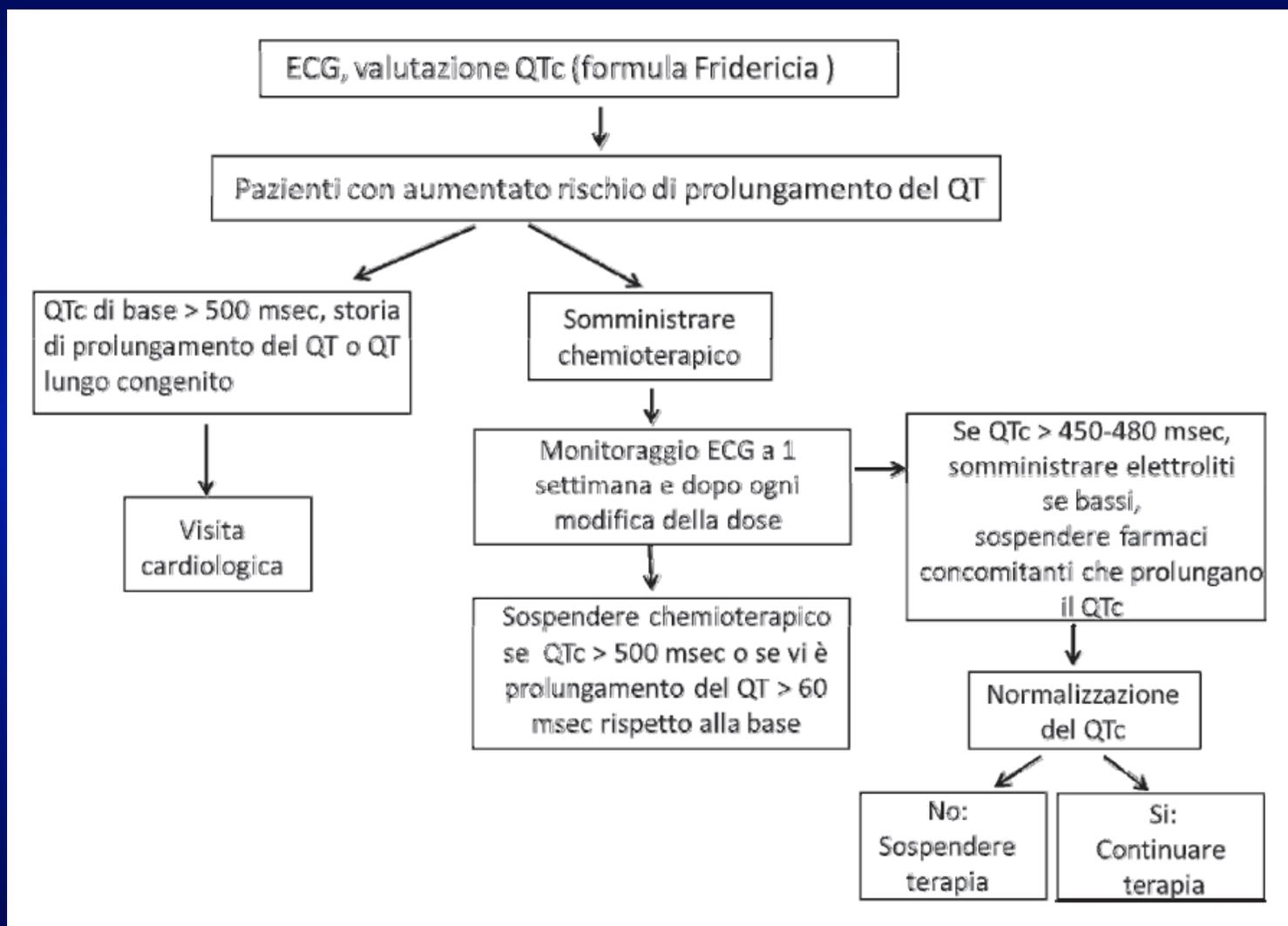
**Table 5.** Clinical Risk Factors of TdP

Categories	Examples
Congenital	Congenital long QT syndrome
Physiological	Female sex, bradycardia, baseline QT prolongation
Structural heart disease	Myocardial ischemia, congestive heart failure, hypertrophic cardiomyopathy
Electrolytes	Hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia
Drugs	Digitalis therapy, other noncancer QT-prolonging drugs (Table 3)
Arrhythmias	Recent conversion to sinus rhythm from atrial fibrillation with a QT-prolonging drug (eg, amiodarone or dofetilide)
Other	Liver or renal dysfunction, hypothyroidism, hospitalization, intensive care unit stay



Amiodarone  
Flecainide  
Dronedarone  
Sotalolo  
Levofloxacina  
Ciprofloxacina  
Fluconazolo  
Domperidone  
Droperidolo  
Citalopram  
Escitalopram

# Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico

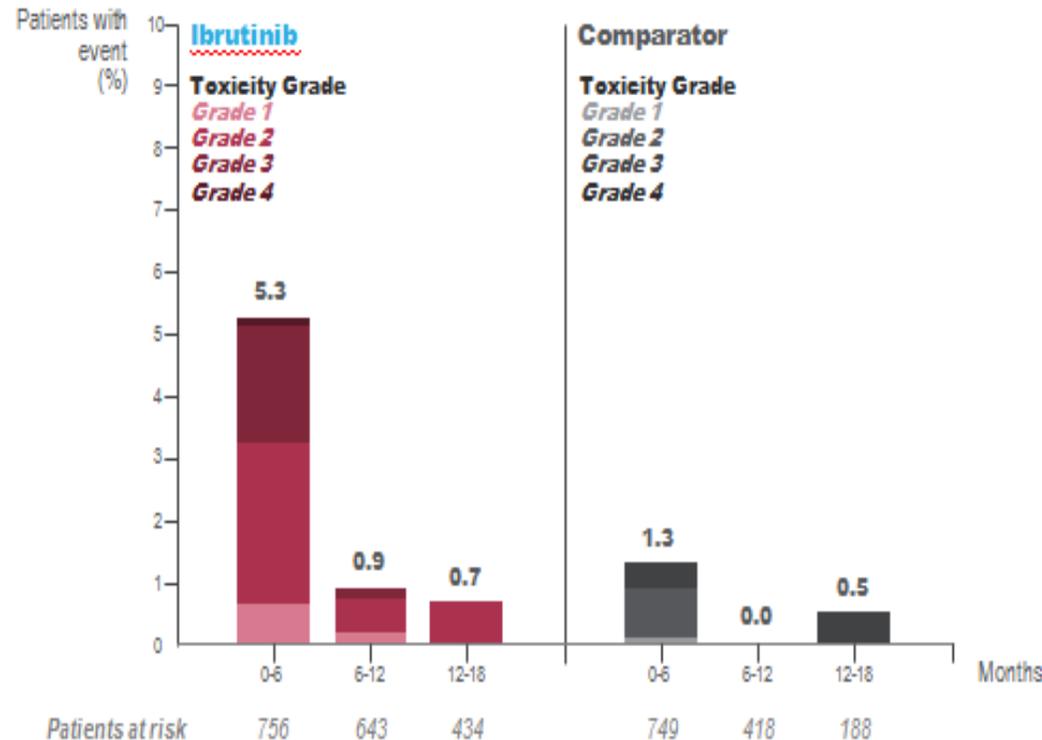


# Aritmie



## Atrial fibrillation occurs early and incidence reduces over time

### Pooled analysis of atrial fibrillation events in ibrutinib trials<sup>1\*</sup>



### In ibrutinib-treated patients:<sup>1</sup>

- 85.2% of patients with a history of prior AF / abnormal heart rhythm did not develop AF
- 90.5% of patients with a history of hypertension did not develop AF

**A history of AF should not preclude patients from commencing ibrutinib, as not all trial patients with a past history of AF experienced arrhythmias on treatment<sup>2</sup>**

**The incidence of AF was highest in the first 6 months, and then continued at a low rate<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>RESONATE, RESONATE-2, HELIOS, RAY (MCL study) based on 16.6 months follow-up

1. Brown JR, et al. Haematologica 2017; Epub ahead of print; 2. Thorp BC, Badoux X. Leuk Lymphoma 2017; Epub ahead of print.

# Ibrutinib "Protocollo Treviso"

VALUTAZIONE "BASELINE" in Ematologia (valutazione potenziale rischio cardiologico paziente):

- ECG
- Educazione paziente a rilevare e gestire rischio evento avverso cardiologico (diario pressorio e frequenza: controllarsi regolarmente pressione arteriosa e frequenza cardiaca).
- Ecocardiogramma

Pz con cardiopatia strutturale senza FA

- Visita cardiologica pre-terapia, secondo parere ematologo

Pz senza FA/storia di FA/ cardiopatia.

ValutoCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc:

Maggiore od uguale ad 1

- Visita cardiologica pre-terapia (Holter successivo a discrezione cardiologo nei primi 6 mesi). F/u successivo sec. parere ematologo

Uguale a 0

- Visita cardiologica sec. parere ematologo

**Pz con FA e/o storia di FA**

In TAO/NAO:

- Visita cardiologica pre-terapia per revisione della terapia anticoagulante. F/u successivo sec. parere ematologo

Non in TAO/NAO:

- Visita cardiologica pre-terapia poi visita a 3 mesi con Holter e visita a 6 mesi senza Holter. F/u successivo sec. parere ematologo

# Disfunzione ventricolare sinistra

Disfunzione ventricolare sinistra di solito associata a ipertensione arteriosa

Meccanismo: stress ossidativo dei cardiomiociti e danno endoteliale con conseguente aumento del tono vascolare (periferico e coronarico)

Il danno è generalmente reversibile

# Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events A Systematic Review and Meta-analysis

Adam J. Waxman, MD; Suparna Clasen, MD; Wei-Ting Hwang, PhD; Alfred Garfall, MD; Dan T. Vogl, MD, MSCE; Joseph Carver, MD; Rupal O'Quinn, MD, FACC; Adam D. Cohen, MD; Edward A. Stadtmauer, MD; Bonnie Ky; Brendan M. Weiss, MD

24 studi; 2594 pz

Table 2. Summary Estimates of Percentages of Participants With All-Grade or High-Grade Cardiovascular Adverse Events by Type of Event

Outcome	All-Grade Adverse Events					Grade ≥3 Adverse Events				
	No. of Studies	% (95% CI)	P Value	I <sup>2</sup>	I <sup>2</sup> P Value	No. of Studies	% (95% CI)	P Value	I <sup>2</sup>	I <sup>2</sup> P Value
All events	22	18.1 (13.5-23.3)	<.001	87.4	<.001	24	8.2 (5.9-10.7)	<.001	71.6	<.001
Congestive heart failure	17	4.1 (2.3-6.2)	<.001	65.2	<.001	23	2.5 <del>(1.5-3.8)</del>	<.001	49.2	.004
Hypertension	16	12.2 <del>(9.8-14.9)</del>	<.001	54.1	.004	17	4.3 <del>(2.6-6.4)</del>	<.001	60.3	.001
Arrhythmia	13	2.4 (0.4-5.6)	.004	84.4	<.001	17	0.8 (0.3-1.4)	<.001	0	.86
Ischemia	13	1.8 (0.8-3.0)	<.001	38.0	.08	18	0.8 (0.4-1.4)	<.001	0	.78
Cardiac arrest		NA	NA	NA	NA	24	0.0 (0.0-0.1)	>.99	0	.98
Dyspnea	17	23.9 (18.4-29.9)	<.001	88.4	<.001	18	3.2 (2.2-4.3)	<.001	29.5	.11
Edema	12	24.7 (21.0-28.6)	<.001	64.2	.001	12	0.4 (0.1-0.9)	<.001	0	.61

# Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events A Systematic Review and Meta-analysis

Adam J. Waxman, MD; Suparna Clasen, MD; Wei-Ting Hwang, PhD; Alfred Garfall, MD; Dan T. Vogl, MD, MSCE; Joseph Carver, MD; Rupal O'Quinn, MD, FACC; Adam D. Cohen, MD; Edward A. Stadtmauer, MD; Bonnie Ky; Brendan M. Weiss, MD

Table 3. Subgroup Analysis of High-Grade Cardiovascular Adverse Events by Study Characteristics

Study Characteristic	Estimate, % (95% CI)		P Value
	No	Yes	
Median age >65 years	8.1 (5.4-11.2)	8.5 (5.6-11.9)	.95
Phase 1 trial	9.5 (6.9-12.3)	2.3 (0.1-6.2)	.02 <sup>a</sup>
Randomized trial	7.7 (5.2-10.5)	10.8 (5.8-17.0)	.48
Newly diagnosed MM	8.7 (6.1-11.8)	6.7 (2.9-11.8)	.38
≥3 Prior therapies	8.4 (5.4-12.0)	8.2 (4.6-12.5)	.87
≥6 Months carfilzomib <sup>b</sup>	9.9 (5.7-15.0)	7.1 (4.2-10.7)	.26
Dose ≥45 mg/m <sup>2</sup>	6.4 (3.3-8.6)	11.9 (7.25-17.49)	.02 <sup>a</sup>
30-Minute infusion	6.7 (4.9-8.8)	11.0 (6.4-16.5)	.06
Combination regimen	10.6 (6.6-15.2)	6.5 (4.1-9.2)	.08

Rispetto ai gruppi NON-carfilzomib miglior incidenza di CVAE

Nome	F		Terapia	Pt	CV	HF	SCA	IPT
Apex 05	3	R	Bortezomib vs desametasone	333 vs 336	15 vs 13 (all)	5 vs 4 (HF)		
Vista 08	3	R	Bortezomib vs melphalan/prednisone	344 vs 338	46 vs 36 (AEs)			
Xiao et 14	2 / 3	M	Bortezomib	4330	0-7,7 (Ctx alto grado)	2,3-4,3 (HF e D)		
Aspire 15	3	R	Carfilzomib/lenalidomide/desametasone vs L/D	792	11,4 vs 5,7 (>3)	6,4 vs 4,1	5,9vs4,6	14,3 vs 6,9
Focus 16	3		Carfilzomib vs cortisone/ciclofosfamide	157vs158		4,5 vs 0,6		
Endeavor 16	3		Carfilzomib vs bortezomib	464vs465	16,3 vs 5,4 (D AEs 4,3 vs 3,1)	2,2 vs 0,6		
Tourmaline-MM1 16	3		Ixazomib/lenalidomide/desa vs L/D	360vs360	47 vs 49 AEs	25 vs 18 sintomi D 4 v s6		

# Proteasome Inhibitors as a Potential Cause of Heart Failure



Georgios Koulaouzidis, MD<sup>a</sup>, Alexander R. Lyon, MD, PhD<sup>a,b,\*</sup>

Heart Failure Clin 13 (2017) 289–295  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2016.12.001>  
1551-7136/17/© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Inibitori del proteosoma** sono associati ad un **rischio elevato** di cardiotoxicità

**Bortezomib** incidenza di cardiotoxicità è molto bassa

**Carfilzomib** dimostra avere una cardiotoxicità maggiore

**Ixazomib** necessita di maggiori dati ma verosimilmente associato a cardiotoxicità

La maggioranza degli eventi avversi si è verificata **precocemente** (2–3 mesi) e spesso in pazienti con **fattori di rischio CV** ed esposizione pregressa ad **agenti cardi tossici**

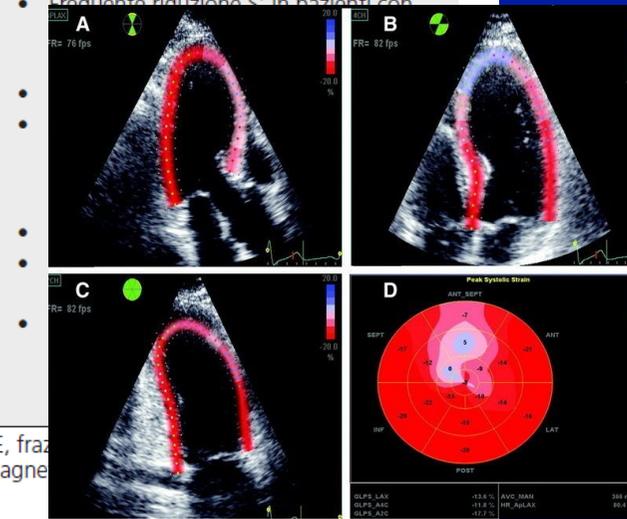
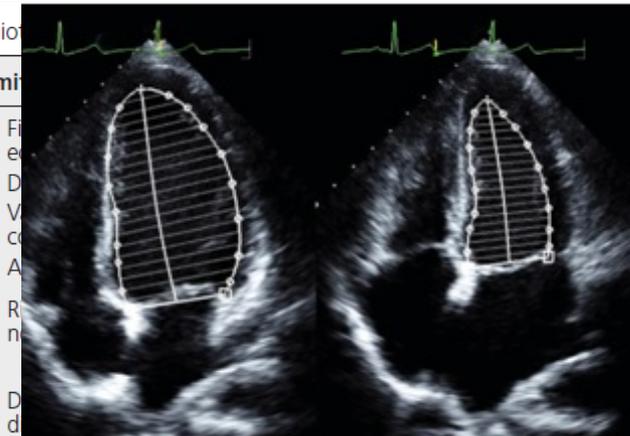
**Comunicazione e supporto** tra cardioncologo ed ematologo

# Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico

Tabella 5. Schema riassuntivo dei parametri strumentali utilizzati per identificare il danno da chemio

Metodica utilizzata	Parametro strumentale	Valori diagnostici per cardiotossicità	Limiti
Ecocardiografia a riposo	FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Calo &gt;5% con FE &lt;55% se paziente sintomatico per SC</li> <li>Calo &gt;10% con FE &lt;55% se paziente asintomatico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FE</li> <li>e</li> <li>D</li> <li>V</li> <li>C</li> <li>A</li> </ul>
Eco-dobutamina	FE, FS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Calo di FE e/o FS durante stress farmacologico con dobutamina ad alte dosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>R</li> <li>n</li> </ul>
Eco-color Doppler, DTI	Parametri diastolici: IVRT, DT, E/A, e', a'	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunzione diastolica (↑ IVRT e DT, ↓ in E, e' e rapporto E/A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>D</li> <li>d</li> </ul>
DTI	Velocità miocardiche anulus mitralico (S') settale e laterale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riduzione al di sotto di 15 cm/s (settale) e 20 cm/s (laterale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dati discordanti tra diversi studi</li> <li>Frequente riduzione S' in pazienti con</li> </ul>
Speckle tracking 2D	Strain longitudinale globale <b>GLS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riduzione di &gt;15% rispetto al basale a pochi giorni dalla terapia sembra predire futuro calo di FE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>
RMC			
Sequenze cine senza mdc	Volumi VS e VD, FE di VS e VD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maggiore accuratezza e riproducibilità nell'identificare cali di FE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>
Sequenze tardive dopo mdc (gadolinio)	Enhancement precoce (edema) e tardivo (fibrosi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edema intramiocardico visto in corso di terapia con trastuzumab e ↓ FE</li> <li>Fibrosi si associa a prognosi sfavorevole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>

2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; DT, tempo di decelerazione; DTI, Doppler tissutale; FE, frazione di eiezione; IVRT, tempo di rilascio isovolumetrico; mdc, mezzo di contrasto; RMC, risonanza magnetica; VS, ventricolo sinistro.



# Caso clinico 1

TM donna 68 aa (ipertensione arteriosa)



MM IgGK pluritrattato



KRD agosto 2017



Marzo 2018 NYHA III-IV

PHILIPS

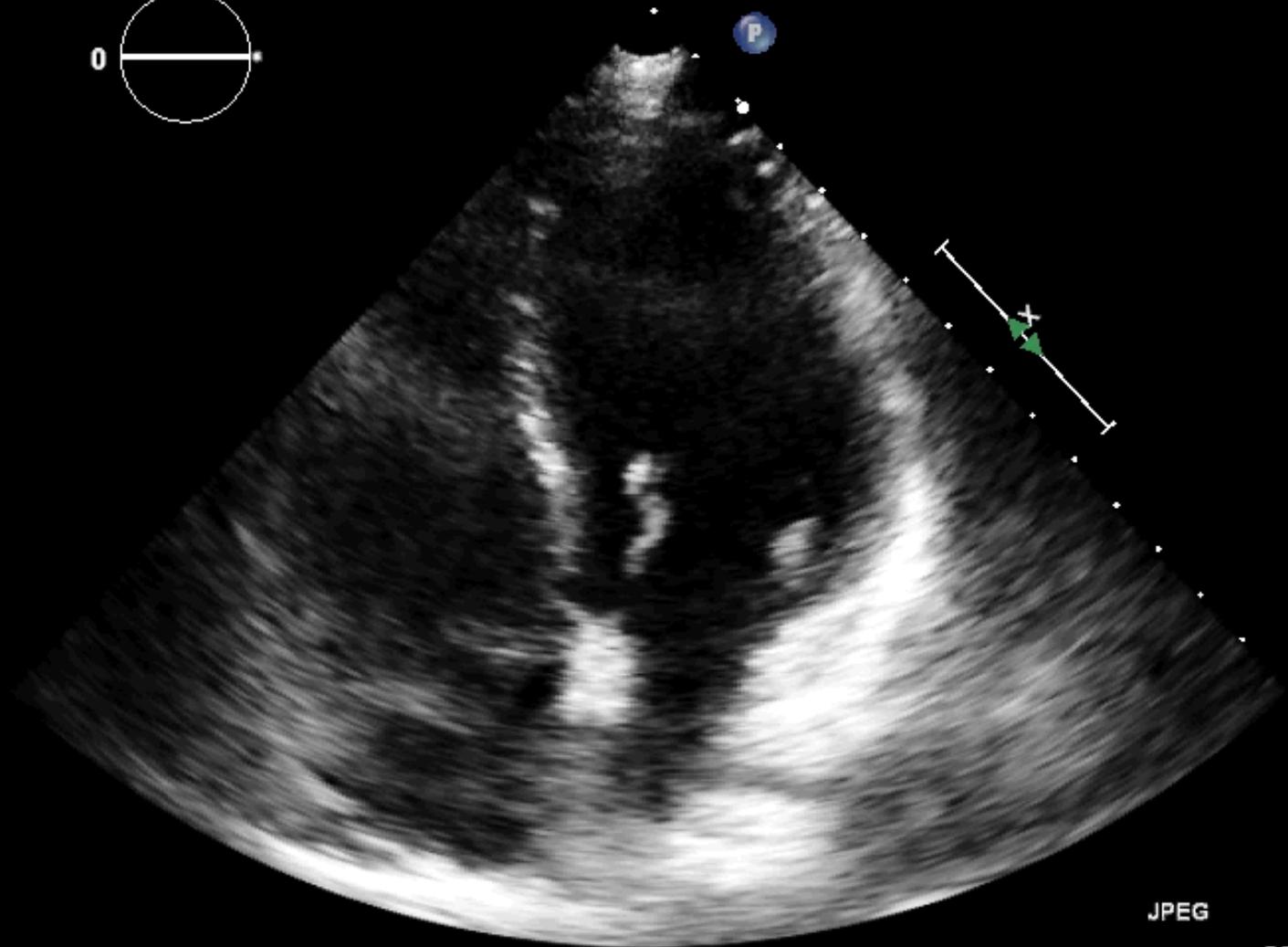
TIS0.6 MI 1.2 HR: 83

X5-1/Adulti

FR 50Hz  
15cm

M3

2D  
61%  
C 50  
P Bassa  
APen



JPEG

JPEG

83 bpm

7/4/2018 4:25 PM

# Caso clinico 1

Terapia ACEi, diuretici e BB

Sospesa terapia KRD

Miglioramento clinico rapido

NYHA II

RMN cuore: FE quasi normalizzata; non danno miocardico evidente

PHILIPS

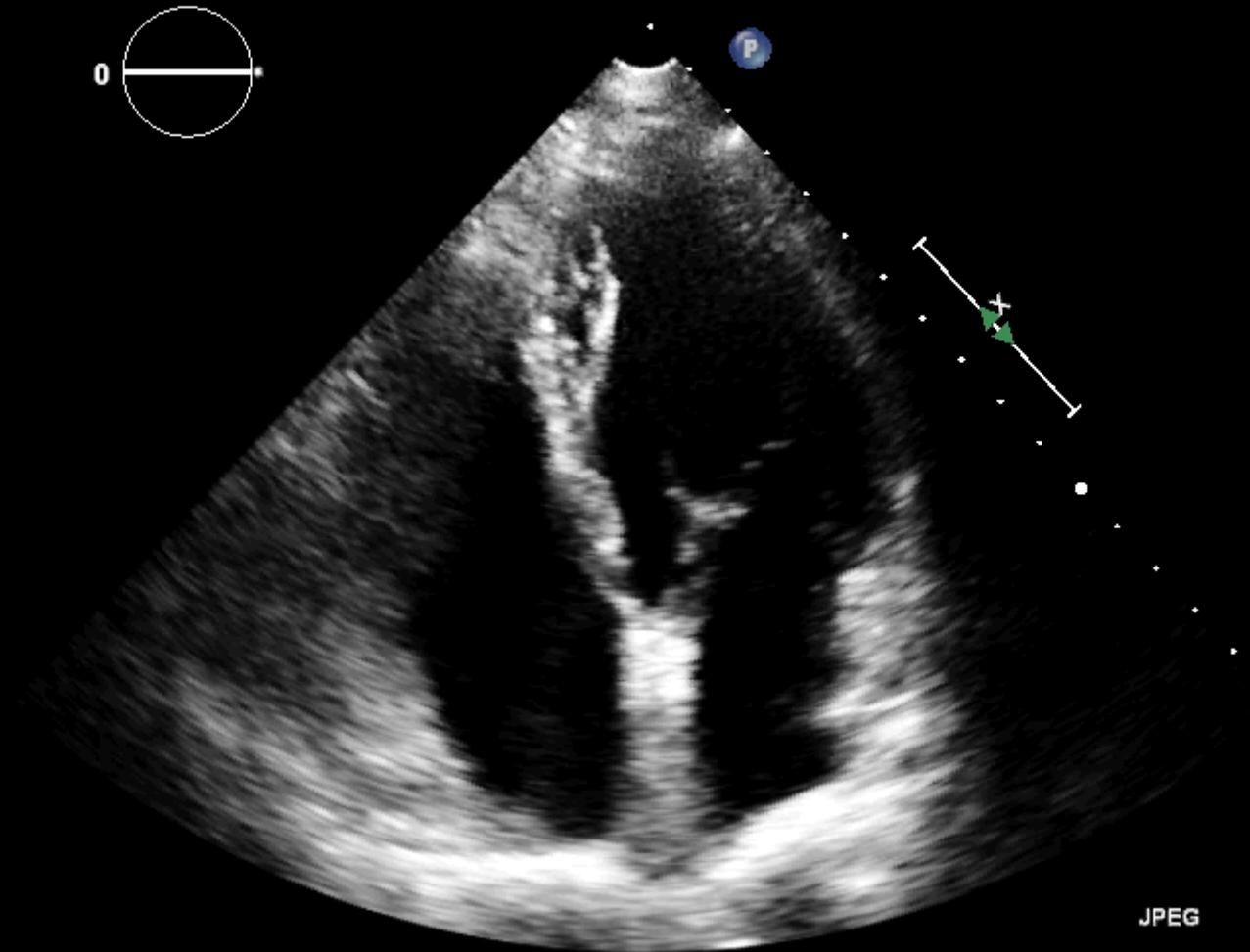
TISO.4 MI 1.2 HR: 69

X5-1/Adulti

FR 50Hz  
16cm

M3

2D  
69%  
C 50  
P Bassa  
AGen



JPEG

JPEG

69 bpm  
9/5/2018 4:39 PM

# Caso clinico 2

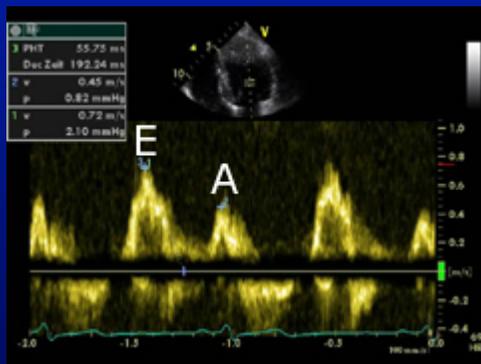
AA maschio 49 aa (ipertensione arteriosa; DM, IRC)



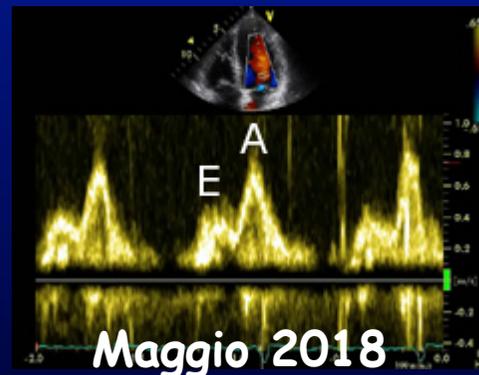
MM micromolecolare lambda plurichemiotrattato



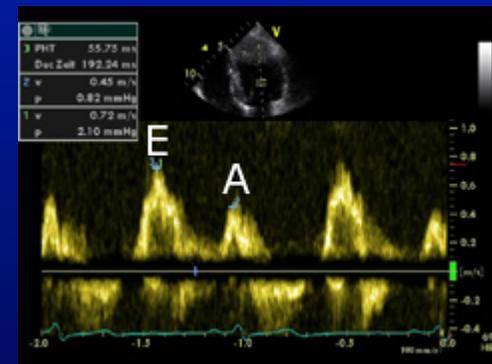
KRD agosto 2017



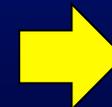
Giugno 2015



Maggio 2018



Luglio 2018



# Conclusioni:

- 1 - i nuovi farmaci biologici sono efficaci ma **non privi di effetti cardiotossici**
- 2 - il trattamento **"aggressivo"** dei fattori di rischio cardio-vascolare deve essere considerato parte integrante della gestione del paziente trattato
- 3 - fondamentale **l'interazione/collaborazione** tra ematologo e cardiologo nella gestione ottimale di questi pazienti per la prevenzione, diagnosi e trattamento della cardiotossicità

**Grazie  
per  
l'attenzione**