

**Congresso Interregionale SIIA  
Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta  
Torino, 10 Ottobre 2020**

**Gestione del rischio cardiovascolare nel Mieloma Multiplo**  
**Massimiliano Uccelli — Ospedale Borea — San Remo (IM)**



# Mieloma Multiplo (MM) e rischio CV

- MM 10% neoplasie ematologiche 1% di tutte le neoplasie 86.000 casi/anno

## 1) **Popolazione anziana:** età media di diagnosi 70 anni

-> comorbilità cardiovascolare e non (DM, dislipidemia, obesità)

-> fattori di rischio CV

## 2) MM **può causare comorbilità CV**

-> cardiopatia amiloide AL, iperviscosità, anemia, scompenso cardiaco ad alta portata, nefropatia

## 3) **La terapia** attuale del MM

-> ha aumentato la sopravvivenza media

-> causa eventi avversi compresi effetti negativi cardiovascolari

- I pazienti del *real-world* differiscono da quelli dei trials clinici

## Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN)

Antonio Palumbo,<sup>1</sup> Sara Bringhen,<sup>1</sup> Heinz Ludwig,<sup>2</sup> Meletios A. Dimopoulos,<sup>3</sup> Joan Bladé,<sup>4</sup> Maria V. Mateos,<sup>5</sup> Laura Rosiñol,<sup>6</sup> Mario Boccadoro,<sup>1</sup> Michele Cavo,<sup>7</sup> Henk Lokhorst,<sup>8</sup> Sonja Zweegman,<sup>9</sup> Evangelos Terpos,<sup>3</sup> Faith Davies,<sup>10</sup> Christoph Driessen,<sup>11</sup> Peter Gimsing,<sup>12</sup> Martin Gramatzki,<sup>13</sup> Roman Hájek,<sup>14</sup> Hans E. Johnsen,<sup>15</sup> Fernando Leal Da Costa,<sup>16</sup> Orhan Sezer,<sup>17</sup> Andrew Spencer,<sup>18</sup> Meral Beksac,<sup>19</sup> Gareth Morgan,<sup>10</sup> Hermann Einsele,<sup>20</sup> Jesus F. San Miguel,<sup>5</sup> and Pieter Sonneveld<sup>21</sup>

**Most patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) are aged > 65 years with 30% aged > 75 years. Many elderly patients are also vulnerable because of comorbidities that complicate the management of MM. The prevalence of MM is expected to rise over time because of an aging population. Most elderly patients with MM are ineligible for autologous transplantation, and the standard treatment has, until recently, been melphalan plus prednisone. The introduction of novel agents, such as thalidomide, bortezomib, and lenalidomide, has improved outcomes; however, elderly patients with MM are more susceptible to side effects and are often unable to tolerate full drug doses. For these patients, lower-dose-intensity regimens improve the safety profile and thus optimize treatment outcome.**

## Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy – Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA)

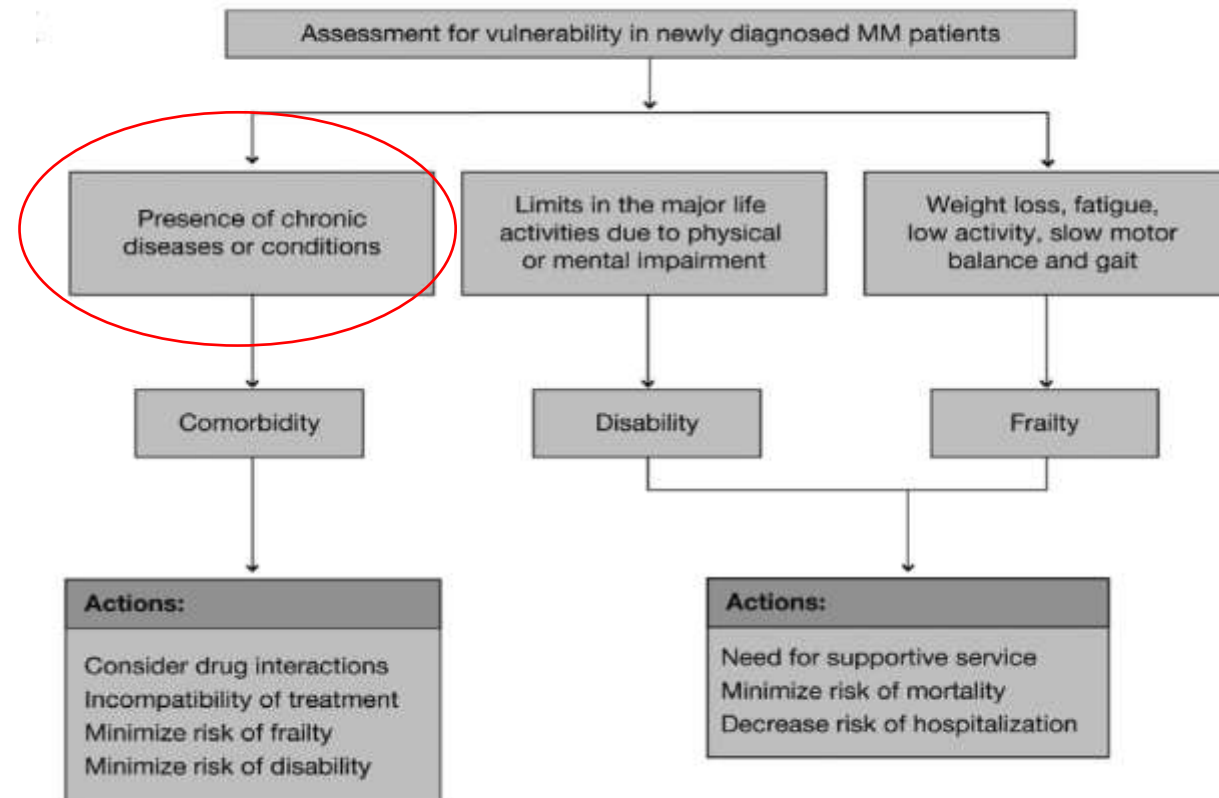
Sara Bringhen,<sup>1</sup> Alberto Milan,<sup>2</sup> Claudio Ferri,<sup>3</sup> Ralph Wäsch,<sup>4</sup> Francesca Gay,<sup>1</sup> Alessandra Larocca,<sup>1</sup> Marco Salvini,<sup>1</sup> Evangelos Terpos,<sup>5</sup> Hartmut Goldschmidt,<sup>6</sup> Michele Cavo,<sup>7</sup> Maria Teresa Petrucci,<sup>8</sup> Heinz Ludwig,<sup>9</sup> Holger W. Auner,<sup>20</sup> Jo Caers,<sup>11</sup> Martin Gramatzki,<sup>12</sup> Mario Boccadoro,<sup>1</sup> Hermann Einsele,<sup>13</sup> Pieter Sonneveld<sup>14</sup> and Monika Engelhardt<sup>4</sup> on behalf of the European Hematology Association, the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension

**Haematologica** 2018  
Volume 103(9):1422-1432

# Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN)

Antonio Palumbo,<sup>1</sup> Sara Brinchen,<sup>1</sup> Heinz Ludwig,<sup>2</sup> Meletios A. Dimopoulos,<sup>3</sup> Joan Bladé,<sup>4</sup> Maria V. Mateos,<sup>5</sup> Laura Rosiñol,<sup>6</sup> Mario Boccadoro,<sup>1</sup> Michele Cavo,<sup>7</sup> Henk Lokhorst,<sup>8</sup> Sonja Zweegman,<sup>9</sup> Evangelos Terpos,<sup>3</sup> Faith Davies,<sup>10</sup> Christoph Driessen,<sup>11</sup> Peter Gimsing,<sup>12</sup> Martin Gramatzki,<sup>13</sup> Roman Hájek,<sup>14</sup> Hans E. Johnsen,<sup>15</sup> Fernando Leal Da Costa,<sup>16</sup> Orhan Sezer,<sup>17</sup> Andrew Spencer,<sup>18</sup> Meral Beksac,<sup>19</sup> Gareth Morgan,<sup>10</sup> Hermann Einsele,<sup>20</sup> Jesus F. San Miguel,<sup>5</sup> and Pieter Sonneveld<sup>21</sup>

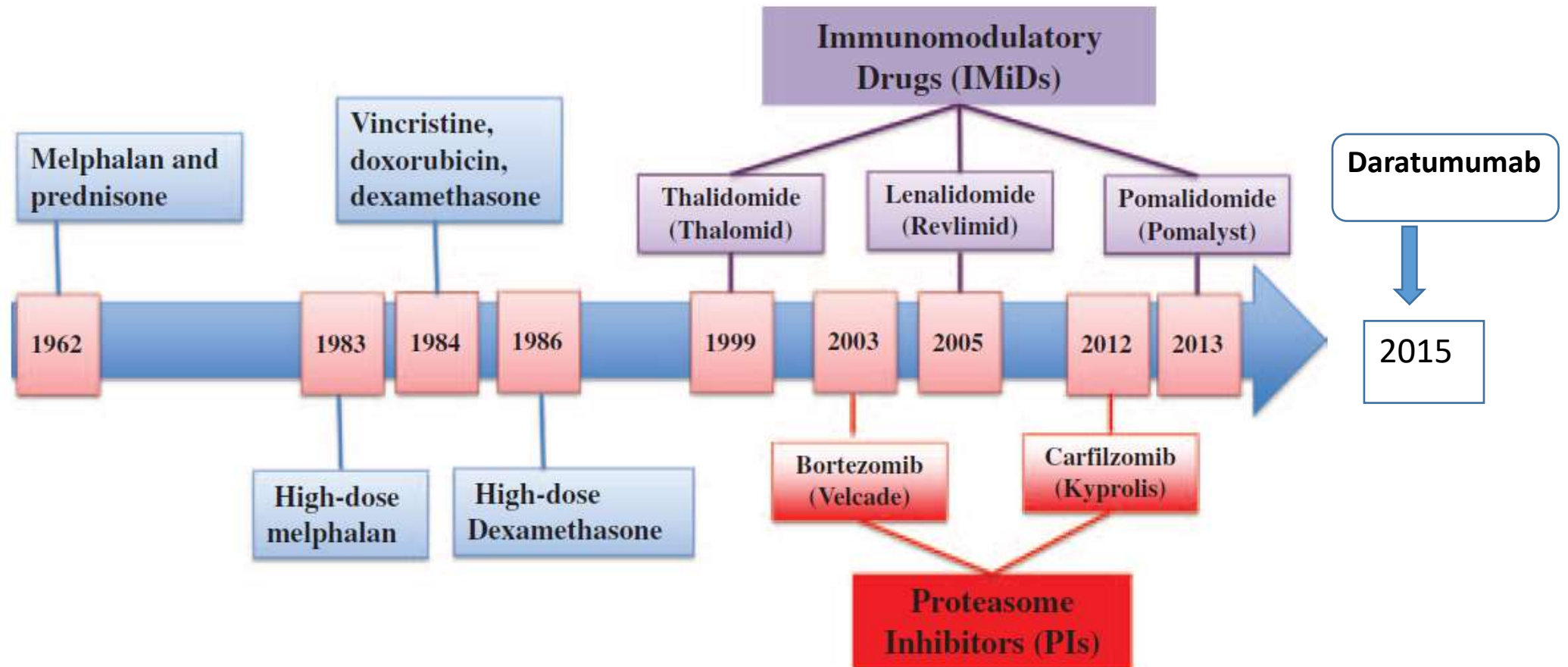
No data are available that assess screening for vulnerability before choosing and starting therapy for MM. However, although no data are available specifically for patients with MM because of the underrepresentation in clinical trials of elderly adults and patients with comorbidities, it is reasonable to translate data on elderly general population to the MM population. We can, there-



# Minimi cenni di fisiopatologia

- Rapida proliferazione di plasmacellule maligne -> Ig e frammenti di Ig nel sangue -> deposizione in cuore fegato e reni
- **Catene leggere amiloidi AL** nei pazienti affetti da MM
  - > amiloidosi clinica nel **12-15%**
    - di cui circa 50% **amiloidosi cardiaca**
    - > depositi amiloidi subclinici >30%
- Segni **CRAB** (hyper**C**alcemia, **R**enal failure, **A**nemia, **B**one lesions)
  - iperCa++ aritmie
  - IRC aumento rischio CV x2-4 vv
  - anemia e deficit marziale fatt rischio indipendente CV: aritmia, cardiopatia, CHF

# Storia della terapia..



# Esposizione a molteplici classi di farmaci e schemi di trattamento

## Patients newly diagnosed with MM

### Patients eligible for SCT

#### Induction therapy

- Proteasome inhibitors
  - Bortezomib
- Corticosteroids
  - Dexamethasone
- Alkylating agents
  - Melphalan, cyclophosphamide, bendamustine
- Anthracyclines
  - Doxorubicin



### Patients not eligible for SCT

#### High-dose therapy

- Immunomodulators
  - Lenalidomide, thalidomide
- Proteasome inhibitors
  - Bortezomib
- Corticosteroids
  - Prednisone
- Alkylating agents
  - Melphalan, bendamustine
- Anthracyclines
  - Doxorubicin



## Patients with relapsed and/or refractory MM

- Immunomodulators
  - Lenalidomide, pomalidomide
- Proteasome inhibitors
  - Bortezomib, carfilzomib, ixazomib
- Corticosteroids
  - Dexamethasone
- Monoclonal antibodies
  - Daratumumab, elotuzumab
- Histone deacetylase inhibitors
  - Panobinostat



+ trapianto cellule staminali

+ radioterapia 

# Doxorubicina

- Cardiotossicità ben nota e fattore limitante

> **doxorubicina HCl** (non.-PEGilata) dose limite CUMULATIVA «lifetime» di 450-550 mg/m<sup>2</sup>

controindicata in pregresso IMA, aritmie gravi, CHF, miocardiopatie

meccanismi tossicità: produzione di reactive oxygen species (ROS) inibizione sintesi acidi nucleici attivazione via protein kinasi

> **doxorubicina PEG** (Caelix<sup>®</sup>, Myocet<sup>®</sup>) (polyethylene glycol liposomal formulation) dose cumulativa 240 mg/m<sup>2</sup>



# Agenti alchilanti

- **melphalan e bendamustina** tp di prima linea in NON candidati a SCT
- **Ciclofosfamide** + bortezomib +dex tp prima linea sia SCT che non

Danno citotossico diretto, danno endoteliale.

Cardiotossicità con **Ciclofosfamide** : scompenso cardiaco nel 7-28% (soprattutto ad alte dosi)

Rischio maggiore con dosi piu' alte e fattori di rischio sottostanti (ed età)

**Bendamustina** → scompenso cardiaco e IMA, aritmie

**Melphalan** -> nel trattamento ad alte dosi per SCT → aritmie sopraventricolari

# Inibitori del proteasoma

- Bortezomib (Velcade<sup>®</sup>)
- Carfilzomib ( Kyprolis<sup>®</sup>) Inibitore irreversibile
- Ixazomib (Ninlaro<sup>®</sup>)
- Il sistema ubiquitina-proteasoma è responsabile della degradazione delle proteine intracellulari e dell'omeostasi proteica intracellulare
- Inibizione → accumulo di proteine aggregate → tossicità cellulare → apoptosi
- CUORE: elevata attività metabolica. Miociti **sensibili** all'inibizione del proteasoma ->(inibisce turnover proteine sarcomero, disfunzione NO sintasi, altre... → CHF
  - durante ischemia cardiaca si ha disfunzione del sistema ubiquitina-proteasoma
  - eventi avversi cardiaci (effetto «di classe» ma >>con Carfilzomib – **ipertensione 14,3-25% - dispnea 15-19.4%**

Rischio se >75 aa, CHF, CAD, malattia valvolare, CMP, pretrattamento con antracicline

# Immunomodulatori (IMiDs)

- 1st generation: lenalidomide (Revlimid®) e talidomide
- 2° generation : pomalidomide (Imnovid®)

Meccanismo antineoplastico: inibizione neoangiogenesi + ?

Altri farmaci che interagiscono con neoangiogenesi (sorafenib, bevacizumab) sono associati con eventi avversi CV

Soprattutto in uso combinato con corticosteroidi e altri chemioterapici causano

**aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV)**

Meccanismo: danno endoteliale, aumento aggregazione PLT, > vWF

aritmie (bradi-, blocchi AV)

# Anticorpi monoclonali

- Recentemente entrati nel panorama di trattamento del MM
- Elotuzumab (Empliciti®)+ lenalidomide+ desametasone
- **Daratumumab (Darzalex®):** target CD38+ (monotp o combinazione)

CD38 proteina multifunzionale

proprietà enzimatiche -> catalisi ADP-riboso e acido nicotinico

attività di segnale e adesione

Espressa su plasmacellule normali e superficie cellule mielomatose ma anche molte altre cellule, tra cui eritrociti e **miocardiociti**

*in vitro: perdita CD38 da eritrociti -> no emolisi*

*anti CD38 : inibizione adesione linfociti ad endotelio*

# Corticosteroidi

- Desametasone e Prednisone sono largamente utilizzati nella terapia del MM
- Non hanno tossicità CV diretta ma in uso prolungato:

- Ritenzione idrosalina
- Diabete mellito tipo 2
- Ipertensione arteriosa



eventi cardiovascolari

Studio di fase III lenalidomide +desametasone alta o bassa dose in NDMM

Alta > rischio TEV ed EP 26%

Bassa < rischio TEV ed EP 12%

# Radioterapia

- 30% dei pazienti affetti da MM, nel corso di malattia
- Vertebre toraciche sito piu' comune di irradiazione
- Schedulazione piu' frequentemente usata : 30 Gy frazionata in 10 sedute
- Dati di tossicità limitati
  - estrapolazione da pz con tumore mammario (40 Gy/15 sedute): RR di eventi CV fatali 1-2,2 rispetto ai non RT
- Fattori di rischio per danno CV correlato a radiazioni:
  - dose totale >30-35, dose per seduta > 2 Gy, età
  - presenza di fattori di rischio CV (ipertensione DM obesità, fumo)

# Gestione del rischio CV in pazienti affetti da MM

## Valutazione alla baseline

Consultazione linee guida ESMO ed ESC

Raccomandazione di valutazione per fattori di rischio CV prima di iniziare farmaci cardi tossici

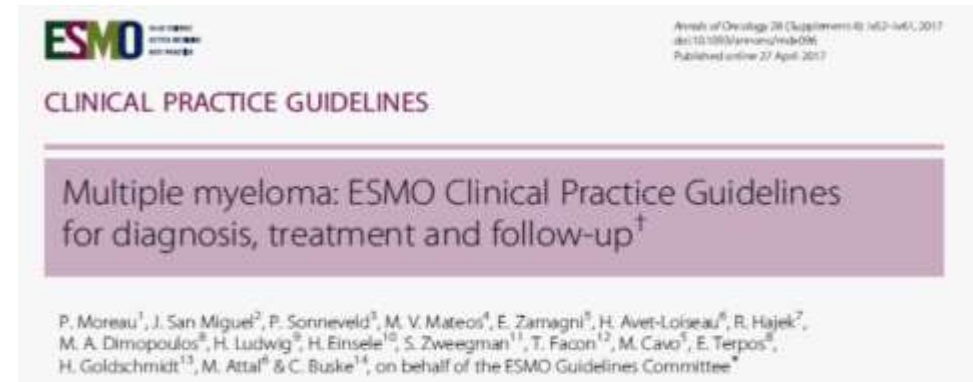
Esame clinico

ECG

Ecocardio

BNP / NT-proBNP

Misurazione PA



REVIEW ARTICLE

Open Access

## Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma

Chris Plummer<sup>1</sup>, Christoph Driessen<sup>2</sup>, Zsolt Szabo<sup>3</sup> and Maria-Victoria Mateos<sup>4</sup>

Plummer et al. *Blood Cancer Journal* (2019)9:26  
<https://doi.org/10.1038/s41408-019-0183-y>

# Gestione del rischio CV in pazienti affetti da MM

- **Monitoraggio CV durante la terapia**

Sorveglianza segni e sintomi CV (dispnea, edemi, astenia, dolore toracico)

Monitoraggio ECG ed ecocardio : se riduzione EF >10% rispetto al normale, valutare terapia scempenso e sospensione farmaci cardiotossici (su valutazione individuale)

Nel caso del carfilzomib EMN (European Myeloma Network) suggerisce sospensione e ripristino a dosaggio ridotto. Riduzione EF con carfilzomib e bortezomib è reversibile (ENDEAVOR trial)



# Scompenso cardiaco congestizio

- Alla diagnosi, 63% dei pazienti ha comorbidità CV, 70% durante trattamento
- **Doxorubicina**, in particolare non-PEG (frequente) precoce e tardivo: valutazione pre e post trattamento soprattutto se previsti altri trattamenti
- **IMiDs** (lena e poma, talidomide)
- IP **carfilzomib** (comune) . Monitorare sovraccarico volume – valutazione cardiologica
- Raro con bortezomib

**Amiloidosi cardiaca:** segni e sintomi di scompenso, ipotensione,

Coronarie angiograficamente normali, ECG bassi voltaggi, BAV, bradicardia, aritmie, ritardi conduzione, ispessimento parete per infiltrazione, disfunzione diastolica, > cTnT, > BNP o NTproBNP

Diuretici, ACEi, anti AT2 mal tollerati per ipotensione

# TROMBOEMBOLISMO VENOSO

RR di TEV nel cancro 7-10 x (Trousseau, 1868)

RR in tumori ematologici (MM compreso) fino a 28 x

Incidenza di TEV in pazienti con MM è 15-20%, influenzato da baseline, malattia e trattamento

**Immunomodulatori (IMiDs)** aumentano molto rischio TEV

lenalidomide >10% talidomide e pomalidomide 1-9.9%

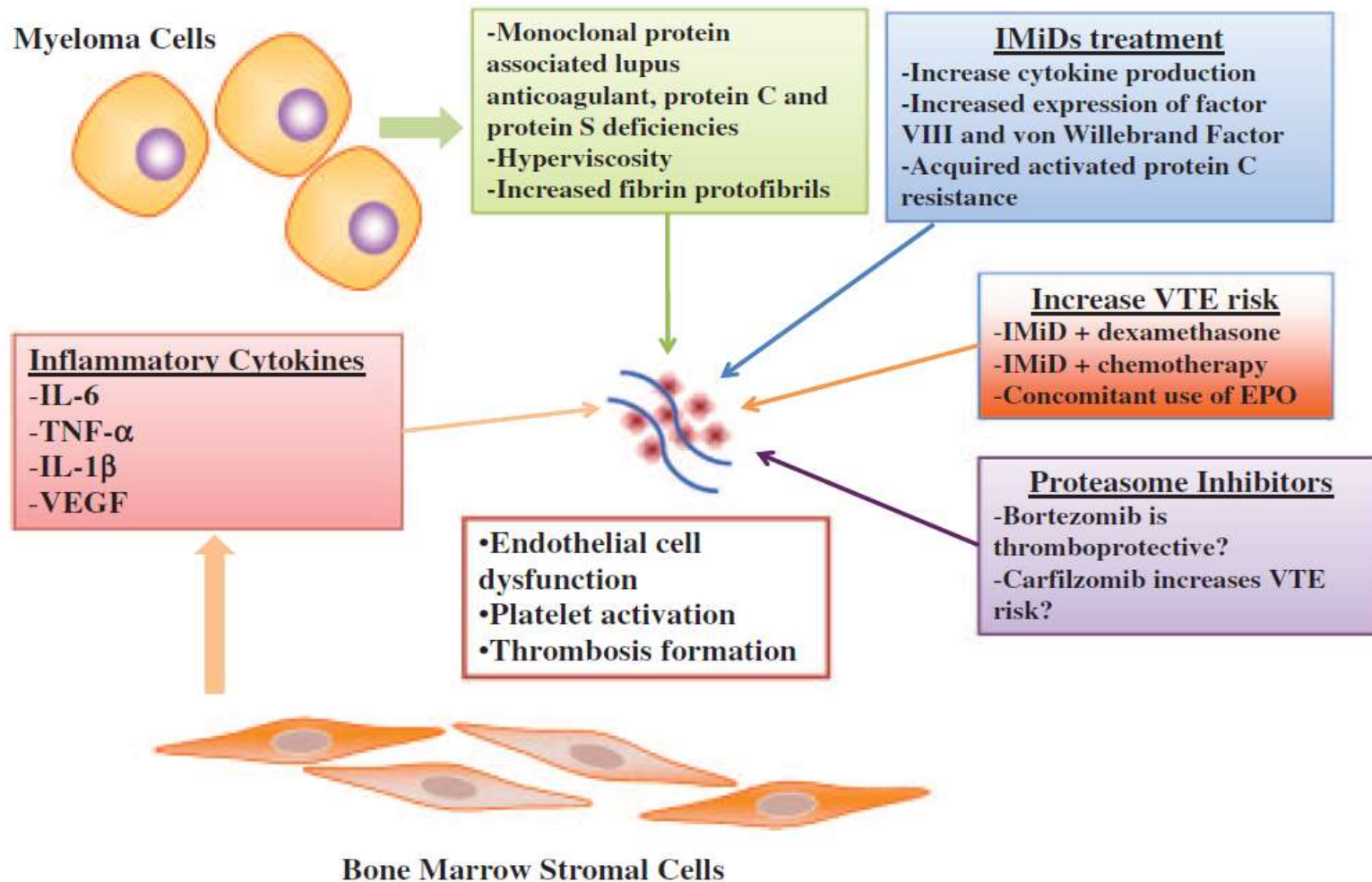
Inibitori del proteasoma (IP)

non comuni con bortezomib **comune con carfilzomib**

In particolare associato a lenalidomide + desametasone

Tromboembolismo arterioso è raro (antracicline)

# Meccanismi TEV nel MM



# Profilassi antitrombotica



- Individual Risk Factors**
- Obesity (Body Mass Index  $\geq 30$ )
  - Previous VTE
  - Central venous catheter
  - Inherited thrombophilia
  - Immobilization
  - Surgery
  - Cigarette smoking
  - Co-morbidities:
    - Cardiac disease
    - Diabetes mellitus
    - Chronic renal disease
    - Acute infection



- Myeloma-related Risk Factors**
- Disease Status
  - Hyperviscosity



- Therapy-related Risk Factors**
- High-dose dexamethasone ( $\geq 480\text{mg/month}$ )
  - Concomitant use of erythropoietin
  - Use of IMiDs (thalidomide, lenalidomide, or pomalidomide)
  - Combination IMiDs with high-dose dexamethasone or doxorubicin or multiagent chemotherapy

- Recommendations**
- Aspirin 81-325mg once daily should only be recommended for low-risk patients ( $\leq 1$  individual or myeloma-related risk factor)
  - LMWH (equivalent of enoxaparin 40mg once daily) or full-dose warfarin (target INR 2-3) should be recommended in the presence of  $\geq 2$  individual or myeloma-related risk factors
  - LMWH or full-dose warfarin should be considered in all patients who receive high-dose dexamethasone or doxorubicin or multiagent chemotherapy, independent of the presence of additional risk factors
  - The dose of LMWH should be adjusted according to renal function. LMWH is generally not recommended for patients with creatinine clearance  $< 30\text{ml/minute}$
  - Thromboprophylaxis should be provided for the first 4 to 6 months of treatment, until disease control is achieved or as long as the risk of VTE remains high

**Table 1. VTE Risk Assessment and Prophylaxis for Multiple Myeloma Patients**


Risk Factors	Recommendation
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> History of VTE CVA device or pacemaker Comorbidities: heart disease, kidney disease, diabetes mellitus, infection, immobilization Surgery Erythropoietin use Clotting disorder	$\leq 1$ risk factor: aspirin 81-325 mg daily $\geq 2$ risk factors: LMWH (enoxaparin 40 mg once daily) or full-dose warfarin (target INR 2-3)
Thalidomide or lenalidomide in combination with HD dexamethasone ( $\geq 480$ mg/month), doxorubicin, multiagent chemotherapy	LMWH (enoxaparin 40 mg once daily) or full-dose warfarin (target INR 2-3)

*BMI: body-mass index; CVA: central venous access; HD: high-dose; INR: international normalized ratio; LMWH: low-molecular-weight heparin; VTE: venous thromboembolism. Source: Reference 1.*

DOACs

Research Paper

## Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents

Robert F. Cornell , Samuel Z. Goldhaber, Brian G. Engelhardt, Javid Moslehi, Madan Jagasia, Shelton Harrell, Samuel M. Rubinstein, Robert Hall, Houston Wyatt, Gregory Piazza

First published: 21 April 2020 | <https://doi.org/10.1111/bjh.16653> | Citations: 1

### 4. Thromboprophylaxis: To DOAC or Not To DOAC?

Current recommendations propose the use of aspirin and LMWH. However, DOACs are becoming increasingly popular. Their profile is favorable, as secondary to safety and efficacy, they are administered orally and do not require routine monitoring. They are currently licensed for use in the treatment



Review

### Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools

Despina Fotiou, Maria Gavriatopoulou and Evangelos Terpos \*

Department of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, 11528 Athens, Greece; [desfotiou@med.uoa.gr](mailto:desfotiou@med.uoa.gr) (D.F.); [mariagabria@gmail.com](mailto:mariagabria@gmail.com) (M.G.)

\* Correspondence: [eterpos@med.uoa.gr](mailto:eterpos@med.uoa.gr)

Received: 26 December 2019; Accepted: 10 January 2020; Published: 13 January 2020



# Ipertensione arteriosa

- NDMM 38% storia di ipertensione
- Relativamente comune in pz trattati con Inibitori del Proteasoma  
comune con Bortezomib, molto comune con Carfilzomib
- Frequente con Daratumumab (5%), se associato a Bortezomib e desametasone a bassa dose 6,6%

## **EMA SmPC (summary of product characteristics)**

Carfilzomib -> misurazione PA prima e durante, valutazione sovraccarico liquidi, controllo ottimale PA

# Conclusioni

Sempre maggior importanza della gestione del rischio CV

a causa di

Maggior aspettativa di vita

Comorbidità preesistente correlata alla malattia

Effetti collaterali di nuove classi farmacologiche

Necessità di

Attenta valutazione del rischio, identificazione, prevenzione e gestione complicanze

Evitare di limitare inappropriatamente le opzioni terapeutiche

Approccio multidisciplinare Ematologico-Internistico-Cardiovascolare

Consapevolezza che i Trials clinici mal valutano gli aspetti del rischio CV e comunque sono differenti dalla *real life*



San Remo, 7 Ottobre 2020

Dopo 18 anni di Ospedale Santa Corona ...

A panoramic view of San Remo, Italy, at night. The city is illuminated with numerous lights, creating a vibrant scene. The sea is visible on the right side of the image. The sky is dark, and a bright light source, possibly the moon or a low sun, is visible on the left side of the horizon. The overall atmosphere is serene and picturesque.