



**AZIENDA
SANITARIA
OSPEDALIERA
S. CROCE E
CARLE
CUNEO**

Ipertensione arteriosa e Ponatinib

GALLIANO ROBERTO

MEDICINA INTERNA S.CROCE E CARLE (CUNEO)

Caso clinico R.R.

► Anamnesi

Maschio 60 anni

Non familiarità per ipertensione, Ex fumatore, Ipercolesterolemia, Ipotiroidismo subclinico

LMC in terapia con Ponatinib

► Terapia domiciliare

CardioASA, Pravastatina 20mg, Ponatinib 15mg

► Anamnesi patologica prossima

Da circa 10 mesi valori pressori medi domiciliari 165/105 mmHg in corso di trattamento con Ponatinib. Tentativi precedenti, del medico curante, di normalizzazione dei valori pressori sono risultati infruttuosi per intolleranza o scarsa efficacia dei farmaci



Caso clinico R.R.

► Esame obiettivo

Vigile orientato, Eupnoico in AA, Loggia tiroidea nei limiti

EOC toni ritmici EOP respiro aspro diffuso EOA piano trattabile non dolente non dolorabile

Non soffi periombelicali, Non soffi carotidei, Non edemi arti inferiori, Polsi periferici presenti

PAOD clinostatismo 146/102 mmHg, PAOD ortostatismo 148/93 mmHg, PAOS 146/105 mmHg

► Conclusioni

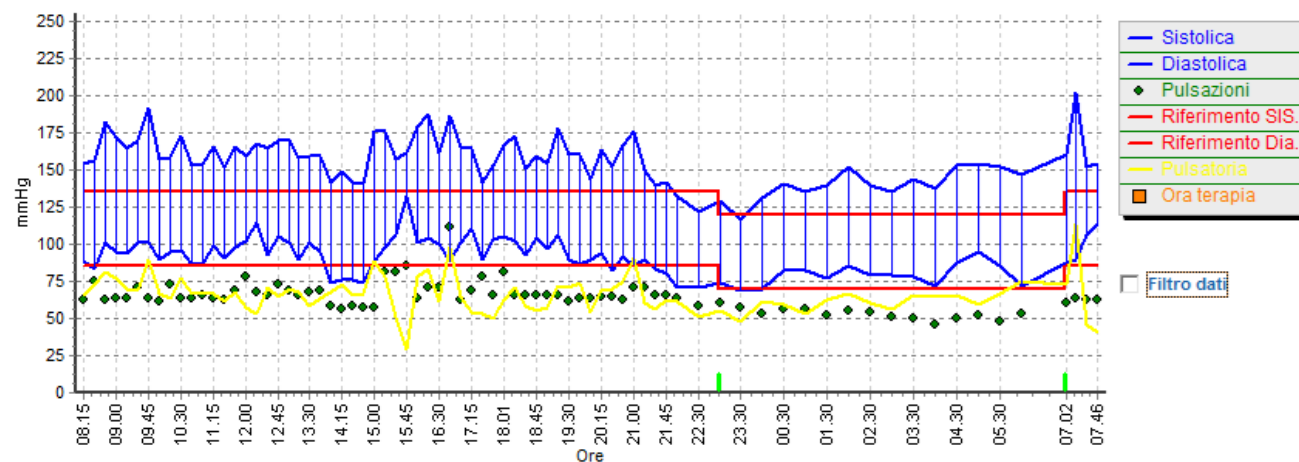
Ipertensione arteriosa di grado II. Possibile ipertensione in parte favorita da Ponatinib. Non noto danno d'organo. Si consiglia ECHO (risultato poi di norma) e ABPM

► Terapia consigliata

Olmesartan/Amlodipina 40/10 mg , se pressione non controllata Nebivololo 5mg 1/2co



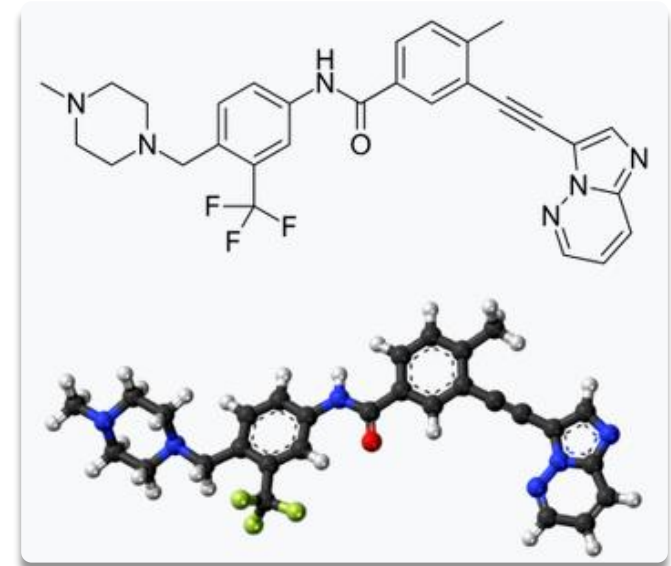
ABPM



	Media		% > vn	
	Sis	Dia	Sis	Dia
Pressione 24h (vn<130/80)	156	91	96	79
Pressione diurna (vn<135/85)	160	94	97	82
Pressione notturna (vn<120/70)	140	79	93	87

Ponatinib

- ▶ *Inibitore BCL-ABL III gen.*
- ▶ *Orale*
- ▶ *LMC BCR-ABL1 + con mutazione T315I o refrattari/intolleranti a TKIs delle generazioni precedenti*
- ▶ *LLA BCR-ABL1 + con mutazione T315I o refrattari/intolleranti a TKIs delle generazioni precedenti*
- ▶ *Gravato (come altri TKIs di gen. successive alla prima) da un profilo di sicurezza CV inferiore all'Imatinib*



Profilo di rischio CV Ponatinib

	LMC-FC		Totale	
	N° 270		N° 449	
	EA	Gravi EA	EA	Gravi EA
Pz con eventi ischemici arteriosi N° (%)	84 (31)	69 (26)	111 (25)	90 (20)
-Cardiovascolari	42 (16)	33 (12)	59 (13)	44 (10)
-Cerebrovascolari	35 (13)	28 (10)	41 (9)	33 (7)
-Periferici	38 (14)	31 (11)	48 (11)	38 (8)
-Incidenza cumulativa annua per 100 pazienti	14.1	10.9	13.8	10.6
Pz con eventi tromboembolici venosi N° (%)	15 (6)	13 (5)	27 (6)	23 (5)
-Incidenza cumulativa annua per 100 pazienti	2.1	1.8	2.8	2.4

Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial.
Cortes JE, et al.

Meccanismo fisiopatologico

In modelli murini Nilotinib:

- *effetto pro-aterogenico a livello delle cellule endoteliali.*
- *alterazione del metabolismo con un aumento dei livelli di colesterolo e di glucosio*

Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site.
Hadzijušević E et al.

In modelli murini Ponatinib:

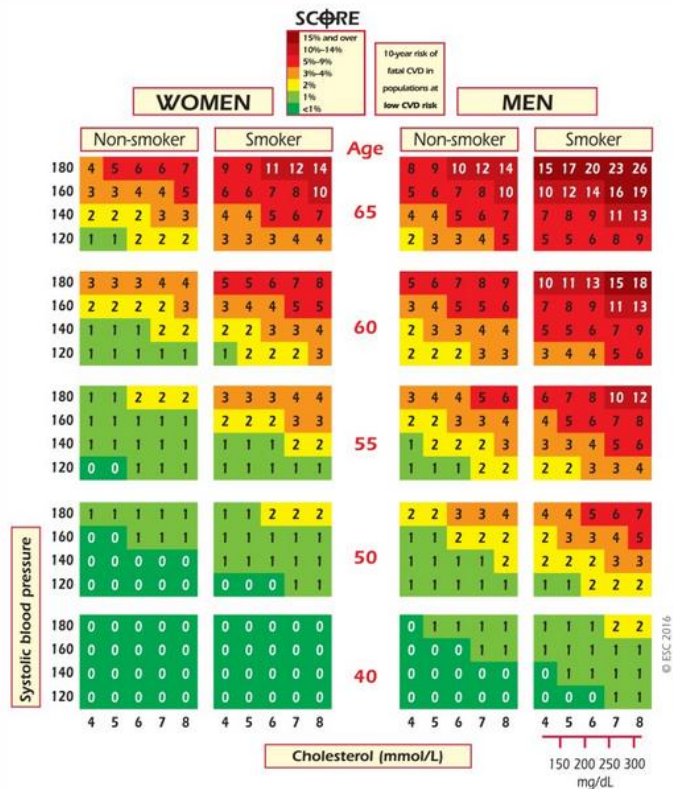
- *Riduce la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali dopo danno endoteliale*
- *Riduce i processi di rigenerazione vascolare*
- *Episodi di vasospasmo a livello dell'endotelio danneggiato (Ca-anta?)*

In modelli di zebrafish Ponatinib:

- *Inibisce la via di segnale AKT/ERK causando apoptosi dei miocardiociti (Neuregulina-1?)*

Ponatinib Inhibits Endothelial Function, Induces Vaso-constriction and Effects Blood Flow Recovery in the Hindlimb Ischemia Model.
Kirchmair R et al.

Stratificazione del paziente



ESC-SCORE semplificato:

- Rischio basso o moderato: <5%
- Rischio alto: 5-9%
- Rischio molto alto >10%

Rischio basso o moderato

- ESC-SCORE <5%
- Many middle-aged subjects belong in this category; strongly influenced by obesity, total cholesterol and triglycerides, familiar history of coronary disease.

Use of ponatinib possible

Risk factor modification and lifestyle changes based on guidelines; consider statin therapy (e.g., atorvastatin) to keep (fasting) LDL-C <115 mg/dL (<3 mmol/L)^a

Monitoring:

- History-taking and clinical examination, lab tests including diabetes and serum lipid profile (every 3 months in year 1, then every 6–12 months)
- BP monitoring (every 3 months in year 1, then semiannually); self-monitoring with documentation as appropriate (20–30% incidence of hypertension during ponatinib treatment)
- ECG (semiannually); ABI, stress ECG/alternative stress test (annually)

Rischio alto

Subjects with any of the following:

- ESC-SCORE between 5% and <10%
- Markedly elevated single risk factors, such as cholesterol >310 mg/dL (8 mmol/L) or severe hypertension ($\geq 180/110$ mm Hg)
- Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min)

Use of ponatinib possible; alternative TKIs should be considered (benefit–risk assessment)

Prospective dose reduction;

Risk factor modification and lifestyle changes based on guidelines; consider statin therapy (e.g., atorvastatin) to keep (fasting) LDL-C <100 mg/dL (<2.6 mmol/L)

Intensified monitoring: As indicated for low-/moderate-risk group, plus:

- Regular blood pressure self-monitoring (documentation),
- History-taking and clinical examination, lab tests including diabetes and lipid profile (quarterly)
- ABI (semiannually)

Rischio molto alto

Subjects with any of the following:

- ESC-SCORE $\geq 10\%$
- Documented CVD (previous AMI, ACS, coronary revascularization, stroke, TIA or PAD)
- DM with target organ damage, for example, proteinuria or with a major risk factor (smoking, hypertension, high cholesterol)
- Severe CKD (GFR < 30 mL/min)

Ponatinib should be used only if strictly indicated; use of alternative TKI when possible

Prospective dose reduction; risk factor modification and lifestyle changes; more aggressive treatment of dyslipidemia with target (fasting) LDL < 70 mg/dL (< 1.8 mmol/L)

Intensified monitoring: as indicated for high-risk group

Ipertensione

- ▶ *Effetto collaterale frequente (circa 20-30% dei pazienti trattati)*
- ▶ *Deve essere normalizzata prima dell'inizio del trattamento*
- ▶ *Target <140/90(85 se DM)*
- ▶ *Va monitorata al domicilio regolarmente anche nei pazienti a basso rischio CV*
- ▶ *Ove possibile utilizzare un Ca^{++} antagonista (possibile riduzione vasospasmo indotto da Ponatinib)*
- ▶ *Se non controllata può rendere necessaria la riduzione del dosaggio del Ponatinib (o la sua sospensione) sulla base del rapporto rischio-beneficio*

Take home message

- ▶ *Il Ponatinib è un farmaco con indicazioni sempre maggiori nelle leucemie BCR-ABL +*
- ▶ *È gravato, però, da un importante profilo di rischio cardiovascolare secondario al danno endoteliale da lui stesso provocato*
- ▶ *La stratificazione del rischio cardiovascolare è mandatoria nei pazienti candidati a tale trattamento*
- ▶ *Risulta essenziale il controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare*
- ▶ *L'ipertensione è un effetto collaterale frequente (circa 25% dei trattati) e va ottimizzata prima dell'inizio del Ponatinib e monitorata e corretta in corso di terapia*