

TERAPIA

# FARMACI USATI IN EMATOLOGIA CHE IMPATTANO SU METABOLISMO LIPIDICO E/O ATEROSCLEROSI

## Drugs used in haematology that impact lipid metabolism and/or atherosclerosis

**ARCANGELO IANNUZZI<sup>1</sup>, ALFONSO SCHIAVO<sup>2</sup>, MARIO ANNUNZIATA<sup>3</sup>,  
RAIMONDO CAVALLARO<sup>1</sup>, ANTONIO PARRELLA<sup>1</sup>, FRANCESCO LIONELLO<sup>1</sup>, GABRIELLA IANNUZZO<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento Medico Polispecialistico, UOC Medicina Interna 2, AORN Cardarelli, Napoli;

<sup>2</sup>Dipartimento Scienze Mediche, UOC Medicina Interna, P.O. SS Trinità Sora, AUSL Frosinone;

<sup>3</sup>Dipartimento integrato oncoematologico e toraco-polmonare, UOC Ematologia, AORN Cardarelli, Napoli;

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

### SUMMARY

Many new drugs used in the therapy of hematologic diseases, especially in the field of oncology, have important side effects and sometimes promote the development of atherosclerosis, even in individuals without major cardiovascular risk factors. In some cases, progression of atherosclerotic disease is related to interference of these drugs with lipid metabolism. The purpose of this paper is to review the major hematologic drugs implicated in the genesis and/or progression of atherosclerosis and to identify, when possible, the pathogenetic mechanisms responsible for this important side effect that is sometimes responsible for severe clinical diseases. Many patients with leukemia die from cardiovascular atherosclerotic disease. Special attention will be paid to the interaction of these drugs with lipid metabolism and the possibility of treatment of these drug-induced dyslipidemias.

**Keywords:** Hematology, leukemia, myelofibrosis, lipids, cholesterol, triglycerides, atherosclerosis, vasculopathy.

### Introduzione

È bagaglio consolidato della scienza medica che anche i farmaci possono essere implicati nella patogenesi dell'aterosclerosi, soprattutto a causa dell'interferenza col metabolismo dei

lipidi, dando luogo a quadri severi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia. Già circa 50 anni orsono, nel 1987, il prof. Rodolfo Paoletti curò l'edizione dei "Conference Proceedings" su "Drugs affecting lipid metabolism" in cui i maggiori esperti del settore lipidologico di quei

*Indirizzo per la corrispondenza*

Arcangelo Iannuzzi  
[lelliann@libero.it](mailto:lelliann@libero.it)

tempi pubblicarono gli effetti di dieta e farmaci sul metabolismo dei lipidi, almeno limitatamente alle nozioni che si avevano in quegli anni. Da allora molti progressi sono stati fatti nella conoscenza sempre più approfondita del metabolismo lipidico e molti nuovi farmaci implicati nella progressione/regressione dell'aterosclerosi e delle dislipidemie sono stati immessi in commercio. In particolare, alcuni farmaci di interesse ematologico sono stati segnalati come responsabili dell'insorgenza o della progressione della malattia aterosclerotica e/o del peggioramento di alcune forme di dislipidemia e sempre più frequentemente i medici esperti nella terapia delle iperlipidemie vengono consultati dai colleghi ematologi per gestire gli effetti collaterali sui lipidi dei farmaci usati per la terapia di leucemie ed altre malattie di pertinenza ematologica (1). Scopo di questa review è di passare in rassegna i principali farmaci usati in ambiente ematologico che sono stati segnalati in letteratura come implicati in quadri clinici di aterosclerosi accelerata e/o di iperlipidemia.

### **Farmaci ematologici implicati direttamente nella genesi e/o peggioramento dell'aterosclerosi**

#### *Nilotinib e Ponatinib (Inibitori della tirosin-kinasi)*

La terapia della leucemia mieloide cronica (LMC) è stata rivoluzionata dall'avvento dei farmaci inibitori della tirosin-kinasi. Dopo l'approvazione di questi farmaci per il trattamento della LMC la sopravvivenza di questi pazienti è aumentata di oltre il 70% (2). L'aumentata durata e qualità di vita di questi soggetti giustifica la crescente attenzione che bisogna porre nel sorvegliare la salute cardiovascolare di questi ammalati. Non tutti i farmaci inibitori della tirosin-kinasi hanno un effetto negativo sull'aterosclerosi. L'imatinib (un inibitore di prima generazione), ad esempio, può avere addirittura un effetto anti-aterogeno riducendo in taluni soggetti LDL-colesterolo ed addirittura normaliz-

zando i livelli di ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia in soggetti dislipidemici (3). Perché allora ricorrere ad altri inibitori di tirosin-kinasi nella terapia dei pazienti affetti da LMC? Imatinib ha altri effetti collaterali che in taluni pazienti rendono insopportabile il prosieguo della terapia. In particolare spesso determina edemi del volto (soprattutto periorbitali) che sono esteticamente sgradevoli; inoltre può dare dolori muscolo-scheletrici, crampi, diarrea, edemi periferici. In altre situazioni i pazienti LMC risultano resistenti e/o non rispondono alla terapia con imatinib. Anche per questi motivi la ricerca è andata avanti alla ricerca di nuove molecole, più efficaci e con minori effetti collaterali. Tra questi nuovi farmaci un posto di rilievo nella terapia della LMC è stato conquistato dal *nilotinib*, un inibitore delle tirosin-kinasi di seconda generazione, con una maggior potenza ed affinità per l'oncoproteina BCR-ABL1 rispetto all'imatinib. Nello studio ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients) in cui sono stati confrontati gli effetti di nilotinib vs imatinib con un follow-up di 10 anni si è visto che con il nilotinib si aveva una minore incidenza di progressione di malattia, una minore mortalità legata alla LMC ed una migliore percentuale di risposta cumulativa molecolare, per cui il suo uso è stato approvato dalla FDA. Nello stesso studio, peraltro, si osservava una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari (16.5% in quelli che assumevano nilotinib 300 mg 2 volte al dì e 23.5% in quelli che ne assumevano 400 mg 2 volte al dì) a fronte della bassissima incidenza di eventi cardiovascolari in coloro che prendevano imatinib (3.6%). Tali differenze erano ancora più significative nei pazienti di età superiore ai 60 anni (4). La terapia con nilotinib era associata non solo ad un'aumentata incidenza di arteriopatía periferica degli arti ma anche a più frequenti episodi di malattia coronarica e cerebrovascolare in studi sia retrospettivi che di descrizione di casi clinici (5). Bondon et al. hanno segnalato che l'incidenza di arteriopatía periferica

nei pazienti trattati con nilotinib era più frequente dopo i 60 anni di età con una media di durata di terapia di circa 2 anni, laddove nei rari casi di soggetti più giovani che manifestavano arteriopatia periferica solitamente bastavano pochi mesi per la comparsa di questo effetto collaterale (6). In uno studio di Kim et al. su 129 pazienti con LMC in terapia con inibitori di tirosin-kinasi l'incidenza di arteriopatia periferica era del 35% nei pazienti in terapia con nilotinib come seconda linea di terapia, del 26% in quelli con nilotinib in prima linea e solo del 6% nei pazienti trattati con imatinib (7). Una difficoltà nel confrontare i numerosi studi e le multiple segnalazioni sull'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari in corso di terapia con inibitori di tirosin-kinasi nella terapia della LMC risiede nella diversa terminologia usata nei differenti studi per indicare le complicanze cardiovascolari: in alcuni studi infatti venivano prese in esame tutte le patologie cardiovascolari mentre in altri studi, più specificatamente venivano considerati solo gli eventi aterotrombotici di nuova insorgenza.

Il meccanismo con il quale il nilotinib esercita la sua azione vasculo-tossica non è stato completamente chiarito (8). È necessario sottolineare che, fortunatamente, manifestazioni cliniche di aterotrombosi in pazienti in terapia con nilotinib non sono frequenti e la maggior parte dei pazienti tollera benissimo questa terapia che rappresenta senza dubbio un superamento rispetto ad imatinib, con risultati clinici migliori sotto tutti i punti di vista. Più ipotesi sono state avanzate per spiegare gli effetti vascolari negativi del nilotinib. In primo luogo è necessario separare le manifestazioni cliniche di aterotrombosi di nuova insorgenza in soggetti spesso giovani e senza nessun precedente né di vasculopatia né di fattori di rischio cardiovascolare dalle manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare in pazienti più anziani e con fattori di rischio cardiovascolare presenti (fumo di sigaretta, iperlipidemia, diabete, etc.). Nei primi soggetti è verosimile ipotizzare un'a-

zione diretta di tipo "tossico" del farmaco sui vasi sanguigni. In uno studio su topi apo E<sup>-/-</sup> il nilotinib promuoveva aterosclerosi della parete aortica andando ad inibire una serie di kinasi coinvolte nella riparazione del danno vascolare stress-indotto ed esercitando un'azione pro-aterogena sulle cellule endoteliali grazie alla sovra-regolazione delle molecole di adesione ICAM-1, VCAM-1, E-selectina (9). In altre parole il nilotinib eserciterebbe la sua azione pro-aterogena sia promuovendo la stenosi vascolare sia impedendone la sua ricanalizzazione e riparazione. L'aumentata espressione di queste molecole di adesione potrebbe essere legata ad una diminuzione dei livelli di miR-3121-3p, che a sua volta comporta sovraregolazione di IL-1 $\beta$ . È stato proposto che un'azione focalizzata sull'asse miR-3121-3p/IL-1 $\beta$  potrebbe rappresentare un bersaglio per prevenire vasculopatie in soggetti LMC predisposti ad eventi vascolari (10). Altro fattore che potrebbe giustificare l'effetto vasculopatico del nilotinib è la capacità di generare vasospasmo come testimoniato da casi di MINOCA [Myocardial Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease] associati all'uso di questo farmaco (11). Nei pazienti LMC più anziani e/o con problemi di smetabolici possiamo ritenere verosimile un'azione pro-aterogena diretta a peggiorare i fattori di rischio cardiovascolare. Sono stati condotti studi sulla influenza del nilotinib sul metabolismo del colesterolo. In uno studio di Rea et al. l'ipercolesterolemia descritta come effetto collaterale della terapia con nilotinib in pazienti LMC, era correlata all'arteriopatia periferica ed era associata all'età più avanzata, alla durata della terapia e al pre-esistente rischio cardiometabolico (12). Uno studio italiano ha valutato i livelli di LDL-colesterolo unitamente ad eventuali eventi vascolari ostruttivi in 369 pazienti LMC trattati con nilotinib documentando un aumento statisticamente significativo delle concentrazioni di LDL-colesterolo; nei soggetti diventati ipercolesterolemici vi era un'aumentata incidenza di arteriopatia periferica (13).

Uno studio retrospettivo cross-sezionale in 110 pazienti LMC ha documentato una predisposizione atero-trombotica genetica in soggetti che sviluppavano un evento vascolare: vi era un'associazione con l'allele G (sfavorevole) del polimorfismo del gene OLR1 (oxzyzed low density lipoprotein receptor 1) il quale codifica per il recettore 1 delle LDL ossidate di tipo lectina. In questi pazienti le analisi biochimiche mostravano un'aumentata concentrazione di LDL-ossidate (14). Un successivo studio prospettico (KIARO Study) con un follow-up medio di 2 anni condotto in pazienti LMC in terapia con TKI di 1° o 2° generazione (imatinib, nilotinib, dasatinib) ha mostrato un'incidenza di eventi vascolari occlusivi del 5%, la metà dei quali attribuibili al nilotinib. Solo il gruppo in terapia con nilotinib mostrava un significativo aumento dei valori di LDL-C e delle LDL-ossidate dopo un anno di trattamento (15). Il meccanismo biochimico alla base dell'aumento del colesterolo in alcuni pazienti LMC in terapia con nilotinib non è stato ancora completamente chiarito, anche se vi sono alcune segnalazioni in letteratura di un'aumentata produzione di PCSK9 in corso di terapia con tale farmaco (16).

Altri studi hanno indagato gli effetti del nilotinib sul metabolismo glicidico: lavori scientifici pubblicati sul nilotinib documentavano iperglicemia e sviluppo di "prediabete" o peggioramento del controllo glicemico in alcuni soggetti trattati con tale farmaco (17, 18). La buona notizia è che la sospensione del nilotinib comporta una riduzione significativa dei livelli di LDL-C (19). L'altro inibitore della tirosin kinasi di seconda generazione frequentemente usato nella terapia della LMC, il dasatinib, raramente è associato all'insorgenza di fenomeni vaso-occlusivi, mentre più spesso è implicato nella genesi di versamenti pleurici, pericardici e, raramente, di ipertensione polmonare. Nonostante gli ottimi risultati a lungo termine con nilotinib e dasatinib un significativo numero di pazienti sperimenta un fallimento o una intolleranza a questi TKI di 2° generazione e alcuni di loro sono ob-

bligati a passare ad un TKI di 3° generazione come il *ponatinib*. Il caso più eclatante è quello della mutazione T315I in cui vi è la sostituzione di treonina per isoleucina in un punto chiave per l'azione dell'inibizione della tirosin-kinasi da parte di nilotinib nel clone leucemico (20). Il ponatinib ha dimostrato di essere efficace anche nell'eventualità di questa mutazione così come in altre mutazioni di ABL1 kinasi e per tale motivo fu approvato dalla FDA nel 2012 (21). Un anno dopo la sua immissione in commercio, però, l'autorizzazione fu temporaneamente sospesa perché erano stati segnalati molteplici casi di tossicità cardiovascolare del farmaco. Una più attenta valutazione retrospettiva del trial PACE con ponatinib nel quale dopo 1 anno di terapia con ponatinib erano stati segnalati eventi coronarici nel 6% dei pazienti, arteriopatia periferiche nel 4% e eventi cerebrovascolari nel 3%, evidenziò come gli eventi fossero più frequenti nei pazienti con rischio CV più alto ed in quelli trattati con dosi più alte. Pertanto, dopo opportune modifiche in scheda tecnica, il farmaco è stato re-immesso in commercio. Queste osservazioni hanno peraltro portato la FDA e la comunità scientifica a raccomandare un adeguato screening per preesistenti malattie cardiovascolari e/o fattori di rischio CV nei pazienti per i quali era programmata una terapia con TKI di 2° o 3° generazione. In particolare, è importante fare almeno una determinazione dell'indice caviglia/braccio con metodica Doppler, in quanto un indice inferiore al 95% è testimonianza non solo di un'arteriopatia periferica degli arti, ma anche di una malattia vascolare polidistrettuale. La tossicità vascolare del ponatinib non è del tutto assimilabile a quella del nilotinib, in quanto tale farmaco ha una promiscuità di azione su più kinasi ed è, ad esempio, un potente inibitore dei recettori VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) con conseguente aumento della pressione arteriosa (22). Inoltre il ponatinib esercita un diretto effetto pro-trombotico aumentando attivazione ed adesività piastrinica in studi sperimentali sui topi (23). In

conclusione, la salute cardiovascolare dei pazienti con LMC è diventata un imperativo categorico per questi malati in cui la terapia con TKI ha comportato nella massima parte dei casi una vita di durata e qualità equiparabile a quella della popolazione generale.

### Farmaci ematologici associati a dislipidemia

#### *Ruxolitinib (Janus Associated Kinase (JAK) Inhibitors)*

In ambiente ematologico il ruxolitinib (JAK1/JAK2 inibitore) viene utilizzato soprattutto per la terapia della mielofibrosi, una neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL-1 negativa, e della policitemia vera. In particolare, il ruxolitinib è stato il primo JAK inibitore dimostratosi efficace nella terapia della splenomegalia e dei sintomi costituzionali correlati alla mielofibrosi. Successivamente sono stati approvati per la terapia altri JAK inibitori (fedratinib, pacritinib e momelotinib) ed altri farmaci sono in via di sperimentazione (24). La terapia veramente efficace per la mielofibrosi è il trapianto allogenico, ma tale terapia è confinata solo ad un numero limitato di pazienti con mielofibrosi a rischio elevato o intermedio. Il ruxolitinib solitamente si associa ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo, ma, paradossalmente, questo effetto collaterale è benefico in questi pazienti nei quali solitamente si osserva una cachessia con riduzione della colesterolemia, la quale è associata ad una prognosi peggiore (25). Altro effetto collaterale della terapia con ruxolitinib è un aumento della concentrazione dei trigliceridi plasmatici. Solitamente si tratta di una ipertrigliceridemia contenuta, che non crea problemi, ma raramente si possono avere quadri di grave ipertrigliceridemia, soprattutto se il ruxolitinib viene usato in combinazione con il sirolimus come avviene quando l'inibitore di JAK viene utilizzato per la GvHD (Graft versus Host Disease) cronica dopo un trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche. In

letteratura sono stati descritti più casi in cui in corso di questa associazione ruxolitinib/sirolimus i valori di trigliceridemia (TG) hanno raggiunto valori molto elevati. In un caso i TG hanno raggiunto i 3.000 mg/dL per cui è stato necessario sospendere il JAK inibitore, in un altro caso si è arrivati a 4.000 mg/dL con associato episodio di pancreatite ed anche in questo caso si è sospeso il ruxolitinib (26, 27). Recentemente in un ragazzo di 10 anni con una GvHD cronica dopo trapianto allogenico per leucemia linfoblastica acuta, fu praticata questa associazione con 2.5 mg di ruxolitinib 2 volte al dì e 0.5 mg di sirolimus 1 volta al dì ed i valori di TG raggiunsero i 6.000 mg/dL e quelli di colesterolemia 2.900 mg/dL. Considerato lo scarso risultato alla terapia con insulina/destrosio per la frequente comparsa di crisi ipoglicemiche, l'impossibilità di usare fibrati e statine per una concomitante insufficienza renale ed epatica, la difficoltà ad effettuare un'afèresi terapeutica per la mancanza di una linea venosa centrale che potesse garantire un adeguato flusso durante afèresi, è stata effettuata terapia off-label con evinacumab, un anticorpo monoclonale che inibisce l'angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) e commercializzato per la terapia dell'ipercolesterolemia familiare omozigote negli adulti >12 anni, che ha portato a risoluzione della sintomatologia (28).

#### *PEG-Asparaginasi*

L'asparaginasi è un enzima terapeutico utilizzato da circa 50 anni per la terapia della leucemia linfoblastica acuta (LLA), soprattutto del bambino. Il meccanismo di azione si fonda principalmente sulla scissione enzimatica dell'amminoacido L-asparagina in acido aspartico ed ammoniaca. La deplezione di L-asparagina nel siero comporta l'inibizione della sintesi proteica, di DNA e RNA e, considerata l'impossibilità da parte dei blasti leucemici di sintetizzare L-asparagina, la loro conseguente apoptosi. Al contrario, le cellule normali sono capaci di sintetizzare L-asparagina e risentono molto

meno della deplezione sierica di tale aminoacido da parte della L-asparaginasi. Un racconto interessante della lunga storia della L-asparaginasi, sia quella derivata dall'*Escherichia coli* che dalla *Erwinia Chrysanthemi*, sia delle varie formulazioni farmaceutiche, con una più lunga durata di azione nella forma peghilata e nella forma a lunghissima durata di azione chiamata calaspargase pegol-mknl, viene offerto da Tong e Rizzari nel loro articolo pubblicato recentemente su *Haematologica* (29). Tra gli effetti collaterali della L-asparaginasi spiccano quelli sul metabolismo lipidico, e soprattutto l'ipertrigliceridemia. Un articolo pubblicato 10 anni orsono documentava una dislipidemia in circa il 50% dei pazienti trattati con L-asparaginasi e steroidi, sebbene raramente ciò comportasse una ripercussione clinicamente rilevante. Altro elemento interessante di questa ricerca era la normalizzazione dei parametri lipidici dopo sospensione della terapia con L-asparaginasi (30). L'ipertrigliceridemia da L-asparaginasi è stata confermata anche in altri lavori scientifici, in cui talvolta i valori di trigliceridemia superavano 1.000 mg/dL (31, 32). I meccanismi patogenetici della ipertrigliceridemia indotta da L-asparaginasi non sono mai stati completamente chiariti. Molto verosimilmente vi è un'aumentata produzione epatica di VLDL (Very Low Density Lipoproteins). Un altro meccanismo possibile è il ridotto catabolismo da parte delle lipasi delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL: Triglyceride Rich Lipoproteins) che sono principalmente Chilomicroni, VLDL, IDL (Intermediate Density Lipoproteins) e Remnants. La combinazione di un'aumentata sintesi di VLDL e di un ridotto catabolismo delle TRL sembra entrare in gioco soprattutto in corso di terapia combinata con L-asparaginasi e steroidi (33, 34). Recentemente è stato ipotizzato dal nostro gruppo che, almeno in parte, l'aumento della trigliceridemia a valori molto alti solo in alcuni individui in terapia con L-asparaginasi e non in tutti i pazienti, potesse essere legato ad una componente ge-

netica. In particolare, in un paziente in terapia con L-asparaginasi che aveva raggiunto valori di trigliceridemia >1.700 mg/dl e valori di colesterolemia >400 mg/dL è stata riscontrata la presenza di una rara variante missenso [c.11 G > A-p(arg4Gin] nel gene dell'apoC3 e di 4 altri polimorfismi in apoC3 ed apoA5 [SNPs; c.\*40 C > G in APOCIII e c.\*158 T > C; c.162-43 G > A; c.-3 A > G in ApoA5] (35).

L'ipertrigliceridemia raramente assume rilevanza clinica in quanto è transitoria, legata all'uso del farmaco e tende a regredire con la sospensione dello stesso. Ciò nonostante spesso comporta la richiesta da parte dell'ematologo di una consulenza lipidologica, soprattutto quando i valori lipidici superano concentrazioni particolarmente elevate. In questi casi, soprattutto nelle ipertrigliceridemie severe, l'uso di fibrati, di omega 3, di statine (quando vi sia una concomitante ipercolesterolemia) unitamente alla dieta personalizzata solitamente ha dato buoni risultati. Ovviamente bisogna tenere conto della funzionalità epatica e renale prima di prescrivere questi farmaci. Inoltre è necessario tenere presente che il più delle volte la sospensione del farmaco colpevole della dislipidemia ed eventualmente la sua sostituzione con altro farmaco comporta la normalizzazione del quadro lipidico. Nei casi più severi di ipertrigliceridemia e/o in presenza di pancreatite la somministrazione di destrosio+insulina o l'aferesi terapeutica si sono dimostrate metodiche sicure ed efficaci (36).

#### *All-TransRetinoic Acid (ATRA)*

La leucemia promielocitica acuta (LPA), il sottotipo M3 della leucemia mieloide acuta, era la forma più aggressiva di leucemia, storicamente associata con una mortalità molto elevata ed in tempi brevi. L'attuale miglioramento delle conoscenze cliniche, fisiopatologiche e terapeutiche di questa forma di leucemia ha fatto sì che attualmente sia la forma più curabile e la combinazione ATRA/ATO (All Transretinoic

Acid/Arsenic TriOxide) ha comportato la possibilità di curare in maniera efficace oltre il 97% dei pazienti (37). Nonostante ciò la percentuale di mortalità nel primo mese dopo la diagnosi rimane relativamente alta. Il principale imputato nella genesi di LPA è la proteina di fusione oncogenica PML/RAR $\alpha$  (promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor- $\alpha$ ) generata dalla translocazione 15;17. PPAR $\alpha$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha) è un fattore di trascrizione regolato dagli acidi grassi ed è il principale regolatore del metabolismo lipidico nel fegato. Studi meccanicistici hanno dimostrato che nell'analisi "genome wide" PPAR $\alpha$  e PML/RAR $\alpha$  coesistono in una regione "super-enhancer" deputata alla promozione della proliferazione cellulare. I pazienti con LPA spesso, già alla diagnosi, sono in sovrappeso o obesi e

talora presentano una dislipidemia; in particolare la ipertrigliceridemia è un fattore di rischio per mortalità prematura in questi pazienti (38). La terapia con ATRA spesso induce o aggrava la ipertrigliceridemia in questi pazienti LPA: i meccanismi proposti per questa dislipidemia ATRA-indotta sono molteplici: aumentata lipogenesi epatica VLDL (39, 40); ridotta attività lipolitica della lipoprotein-lipasi sulle VLDL (41) e/o aumentata espressività epatica di apoC3 che rallenta il catabolismo delle TRL (42, 43). Solitamente l'ipertrigliceridemia associata a terapia con ATRA non è clinicamente rilevante e solo raramente richiede la sospensione della terapia. In uno studio su pazienti LPA in terapia con ATRA 18% dei pazienti svilupparono ipercolesterolemia [9% lieve e 9% modesta] ed il 50% ipertrigliceridemia [17% lieve, 29% moderata, 4% severa] (44).

**Tabella 1** - Principali farmaci ematologici associati a vasculopatia o dislipidemia.

Nome del farmaco	Malattie ematologiche in cui viene usato	Meccanismo di azione	Principali effetto su lipidi o vasculopatia	Patogenesi	Terapia (in aggiunta a modifiche dello stile di vita)
Nilotinib	LMC	Inibitore tirosin Kinasi di 2° generazione	↑↑ Vasculopatia ↑ LDL- colesterolo	Effetto protrombotico	Sospensione del farmaco Farmaci vasoattivi Statine
Ponatinib	LMC	Inibitore tirosin Kinasi di 3° generazione	↑↑ Vasculopatia	Effetto protrombotico non completamente chiarito	Sospensione del farmaco Farmaci vasoattivi Statine
Ruxolitinib	Mielofibrosi	Inibitore JAK1/2	↑↑ TG (insieme al sirolimus)	Possibile azione sul recettore leptina	Se iperTG severa: Sospensione del farmaco Plasma exchange
PEG-asparaginasi	LLA	Deplezione dell'aminoacido L-asparagina	↑↑ TG (insieme ai cortisonici)	↑ VLDL ↓ LPL	Omega 3 Fibrati Se iperTG severa: Sospensione del farmaco Plasma exchange
ATRA	LPA	Agente antineoplastico	↑↑ TG	↑ sintesi epatica VLDL ↑ apo CIII	Omega-3 Fibrati Sospensione del farmaco

### Abbreviazioni

<b>LMC:</b> Leucemia Mieloide Cronica	<b>TG:</b> Trigliceridi
<b>LDL-C:</b> Low Density Lipoprotein Cholesterol	<b>ANGPTL3:</b> Angiopoietin-like Protein 3
<b>BCR-ABL1:</b> Cromosoma Philadelphia	<b>LLA:</b> Leucemia Linfoblastica Acuta
<b>FDA:</b> Food and Drug Administration	<b>VLDL:</b> Very Low Density Lipoproteins
<b>JAK:</b> Janus Associated Kinase	<b>TRL:</b> Triglyceride Rich Lipoproteins
<b>ICAM-1:</b> Intercellular Adhesion Molecule 1	<b>IDL:</b> Intermediate Density Lipoproteins
<b>VCAM-1:</b> Vascular Cell Adhesion Molecule 1	<b>apoC3:</b> apolipoproteina C3
<b>miR:</b> MicroRNA	<b>apoA5:</b> apolipoproteina A5
<b>IL:</b> Interleuchina	<b>SNP:</b> Single-Nucleotide Polymorphism
<b>OLR1:</b> Oxyzed Low Density Lipoprotein Receptor 1	<b>ATRA:</b> All-TransRetinoic Acid
<b>TKI:</b> Inibitori delle tirosin-chinasi	<b>LPA:</b> Leucemia Promielocitica Acuta
<b>PCSK9:</b> Proproteina Convertasi Subtilisina/Kexina tipo 9	<b>ATO:</b> Arsenic TriOxide
<b>CV:</b> CardioVascolare	<b>PML/RAR<math>\alpha</math>:</b> Promyelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor- $\alpha$
<b>VEGF:</b> Vascular Endothelial Growth Factor	<b>PPAR<math>\alpha</math>:</b> Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha
<b>GvHD:</b> Graft versus Host Disease	

### Conclusioni

La presente review riporta le complicanze aterosclerotiche e dislipidemiche che si verificano in corso di terapie ematologiche. La *Tabella 1* sintetizza questi effetti collaterali con i meccanismi di azione, la patogenesi e l'eventuale terapia. Non vengono riportati in questa review gli effetti sul metabolismo lipidico di altri farmaci usati in ambito ematologico che pure impattano sulle dislipidemie, in quanto

tali farmaci (soprattutto quelli anti-rigetto e post-trapianto) vengono utilizzati anche in altre situazioni assistenziali. La conoscenza di questi effetti collaterali è particolarmente importante in questo periodo in cui molti ammalati affetti da gravi patologie ematologiche, grazie al miglioramento delle terapie ed alla approfondita conoscenza dei meccanismi molecolari, non muore più per la malattia ematologica ma per le complicanze aterosclerotiche cardio-vascolari.

### RIASSUNTO

Molti nuovi farmaci utilizzati nella terapia delle malattie ematologiche, soprattutto in campo oncologico, hanno importanti effetti collaterali e talvolta favoriscono lo sviluppo dell'aterosclerosi, anche in soggetti privi di importanti fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni casi, la progressione della malattia aterosclerotica è legata all'interferenza di questi farmaci con il metabolismo lipidico. Lo scopo di questo articolo è di passare in rassegna i principali farmaci ematologici implicati nella genesi e/o nella progressione dell'aterosclerosi e di identificare, quando possibile, i meccanismi patogenetici responsabili di questo importante effetto collaterale, talvolta responsabile di gravi patologie cliniche. Molti pazienti affetti da leucemia muoiono a causa della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Particolare attenzione sarà rivolta all'interazione di questi farmaci con il metabolismo lipidico e alla possibilità di trattamento di queste dislipidemie indotte dai farmaci.

**Parole chiave:** Ematologia, leucemia, mielofibrosi, lipidi, colesterolo, trigliceridi, aterosclerosi, vasculopatia.

## Bibliografia

1. Parrella A, Iannuzzi A, Annunziata M, Covetti G, Cavallaro R, Aliberti E, et al. Haematological Drugs Affecting Lipid Metabolism and Vascular Health. *Bio-medicines*. 2022; 10: 1935.
2. Mauro MJ. Lifelong TKI therapy: how to manage cardiovascular and other risks. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; 2021: 113-121.
3. Gottardi M, Manzato E, Gherlinzoni F. Imatinib and hyperlipidemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2722-2723.
4. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021; 35: 440-453.
5. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, Dombret H, Trawinska MM, Herndlhofer S, et al. Severe Peripheral Arterial Disease During Nilotinib Therapy. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 1347-1348.
6. Bondon-Guitton E, Combret S, Pérault-Pochat MC, Stève-Dumont M, Bagheri H, Huguet F, et al. Cardiovascular risk profile of patients with peripheral arterial occlusive disease during nilotinib therapy. *Target. Oncol.* 2016; 11: 549-552.
7. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013; 27: 1316-1321.
8. Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, Aday AW, Lindner JR, Moslehi J. Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events: From Mechanism to Patient Care. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40: 301-308.
9. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, Hermann G, Grebien F, Eisenwort G, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia*. 2017; 31: 2388-2397.
10. Sukegawa M, Wang X, Nishioka C, Pan B, Xu K, Ohkawara H, Hamasaki Y, et al. The BCR/ABL tyrosine kinase inhibitor, nilotinib, stimulates expression of IL-1 in vascular endothelium in association with downregulation of miR-3p. *Leuk Res.* 2017; 58: 83-90.
11. Chen W, Du B, Liu K, Yu Z, Wang X, Yang P. Nilotinib related acute myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022; 22: 46.
12. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Gautier JF, Guilhot F, Dombret H, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014; 99: 1197-1203.
13. Caocci G, Mulas O, Capodanno I, Bonifacio M, Annunziata M, et al. Low-density lipoprotein (LDL) levels and risk of arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Ann. Hematol.* 2021; 100: 2005-2014.
14. Bocchia M, Galimberti S, Aprile L, Sicuranza A, Gozzini A, Santilli F, et al. Genetic Predisposition and Induced Pro-Inflammatory/Pro-Oxidative Status may Play a Role in Increased Atherothrombotic Events in Nilotinib Treated Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Oncotarget*. 2016; 7: 72311-72321.
15. Sicuranza A, Ferrigno I, Abruzzese E, Iurlo A, Galimberti S, Gozzini A, et al. Pro-Inflammatory and Pro-Oxidative Changes During Nilotinib Treatment in CML Patients: Results of a Prospective Multicenter Front-Line TKIs Study (KIARO Study). *Front Oncol.* 2022; 12: 835563.
16. Abumiya M, Akamine Y, Sato S, Takahashi S, Yoshioaka T, Kameoka Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and nilotinib plasma concentrations on nilotinib-induced hypercholesterolemia in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46: 382-387.
17. Ito Y, Miyamoto T, Chong Y, Maki T, Akashi K, Kamimura T. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. *Int J Hematol.* 2013; 97: 135-138.
18. Racil Z, Koritakova E, Sacha T, Klamova H, Belohlavkova P, Faber E, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. *Am J Hematol.* 2018; 93: E342-E345.
19. Roa-Chamorro R, Puerta-Puerta JM, Torres-Quintero L, Jaén-Águila F, González-Bustos P, Rodríguez-Gil MA, et al. Concentration of low-density lipoproteins (LDL) is significantly reduced after nilotinib discontinuation. *Sci Rep.* 2023; 13: 11781.
20. Lamontanara AJ, Gencer EB, Kuzyk O, Hantschel O. Mechanisms of resistance to BCR-ABL and other kinase inhibitors. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2013; 1834: 1449-1459.
21. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med.* 2012 Nov 29; 367: 2075-2088.
22. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018; 71: e1-e8.
23. Jacob F, Yonis AY, Cuello F, Luther P, Schulze T, Eder A, et al. Analysis of tyrosine kinase inhibitor-mediated decline in contractile force in rat engineered heart tissue. *PLoS One.* 2016; 11: 1-18.
24. Tiribelli M, Morelli G, Bonifacio M. Advances in pharmacotherapy for myelofibrosis: what is the current state of play? *Expert Opin Pharmacother.* 2024; 14: 1-12.

25. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas JO, Atallah E, Burn T, et al. Effects of Ruxolitinib Treatment on Metabolic and Nutritional Parameters in Patients With Myelofibrosis From COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15: 214-221.e1.
26. Watson AP, Brunstein CG, Holtan SG. Life-Threatening Hypertriglyceridemia in a Patient on Ruxolitinib and Sirolimus for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Case Rep Transplant*. 2018; 2018: 4539757, 36.
27. Bauters T, Bordon V, Laureys G, Dhooge C. Combined use of ruxolitinib and sirolimus: increased monitoring of triglycerides required. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54: 1372-1373.
28. Fachin A, De Carlo C, Maestro A, Zanon D, Barbi E, Maximova N. Rapid Resolution of Life-Threatening Hypertriglyceridemia after Evinacumab Administration in a Pediatric HSCT Recipient: A Case Report. *Pharmaceuticals*. 2023; 16: 1069.
29. Tong WH, Rizzari C. Back to the future: the amazing journey of the therapeutic anti-leukemia enzyme asparaginase *Erwinia chrysanthemi*. *Haematologica*. 2023; 108: 2606-2615.
30. Tong WH, Pieters R, de Groot-Kruseman HA, Hop WC, Boos J, Tissing WJ, et al. The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or *Erwinia* asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia. *Haematologica*. 2014; 99: 1716-1721.
31. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, Kuhlman C, Young ML, Donnelly M, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;89:1886-1895.
32. Finch ER, Smith CA, Yang W, Liu Y, Kornegay NM, Panetta JC. et al. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2019; 67: e28040.
33. Hoogerbrugge N, Jansen H, Hoogerbrugge PM. Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. *Leukemia*. 1997; 11: 1377-1379.
34. Cremer P, Lakomek M, Beck W, Prindull G. The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukaemia. *Eur. J. Pediatr*. 1988; 147: 64-67.
35. Iannuzzi A, Annunziata M, Fortunato G, Giacobbe C, Palma D, Bresciani A, et al. Case Report: Genetic Analysis of PEG-Asparaginase Induced Severe Hypertriglyceridemia in an Adult With Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Front. Genet*. 2022; 13: 832890.
36. Ridola V, Buonomo PS, Maurizi P, Putzulu R, Annunziata ML, Pietrini D, et al. Severe acute hypertriglyceridemia during acute lymphoblastic leukemia induction successfully treated with plasmapheresis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 378-380.
37. Bercier P, de Thé H. History of Developing Acute Promyelocytic Leukemia Treatment and Role of Promyelocytic Leukemia Bodies. *Cancers*. 2024; 16: 1351.
38. Wu S, Li S, Jin P, Zhang Y, Chen L, Jin W, et al. Interplay between hypertriglyceridemia and acute promyelocytic leukemia mediated by the cooperation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  with the PML/RAR  $\alpha$  fusion protein on super-enhancers. *Haematologica*. 2022; 107: 2589-2600.
39. Lalloyer F, Pedersen TA, Gross B, Lestavel S, Yous S, Vallez E, et al. Rexinoid bexarotene modulates triglyceride but not cholesterol metabolism via gene-specific permissivity of the RXR/LXR heterodimer in the liver. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 1488-1495.
40. Gerber LE, Erdman JW Jr. Changes in lipid metabolism during retinoid administration. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 6: 664-674.
41. Davies PJ, Berry SA, Shipley GL, Eckel RH, Hennuyer N, Crombie DL, et al. Metabolic effects of rexinoids: tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity. *Mol Pharmacol*. 2001; 59: 170-176.
42. Vu-Dac N, Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Kosykh V, Kooistra T, et al. Retinoids increase human apo C-III expression at the transcriptional level via the retinoid X receptor. Contribution to the hypertriglyceridemic action of retinoids. *J Clin Invest*. 1998; 102: 625-632.
43. Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: S158-S167.
44. Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Murakami H, Asou N, Kobayashi T, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood*. 1995; 85: 1202-1206.