



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ**



*«Ο ρόλος της αναστολής του πρωτεασώματος στη
μηχανική του μυοκαρδίου σε ανθρώπους»*

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ
ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΣΤ. ΜΑΚΡΗ**

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2024

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 21/12/2017

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

Μαρία Γαβριατοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια (επιβλέπουσα)

Κίμων Σταματελόπουλος, Καθηγητής

Ιγνάτιος Οικονομίδης, Καθηγητής

Ημερομηνία ορισμού θέματος διατριβής: 02/03/2018

Ημερομηνίες κατάθεσης προόδων: 1^η 12/07/2019, 2^η 04/01/2022, 3^η 14/02/2024

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 01/11/2024

Μέλη επταμελούς επιτροπής:

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής

Ιγνάτιος Οικονομίδης, Καθηγητής

Ευστάθιος Καστρίτης, Καθηγητής

Κίμων Σταματελόπουλος, Καθηγητής

Μαρία Γαβριατοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

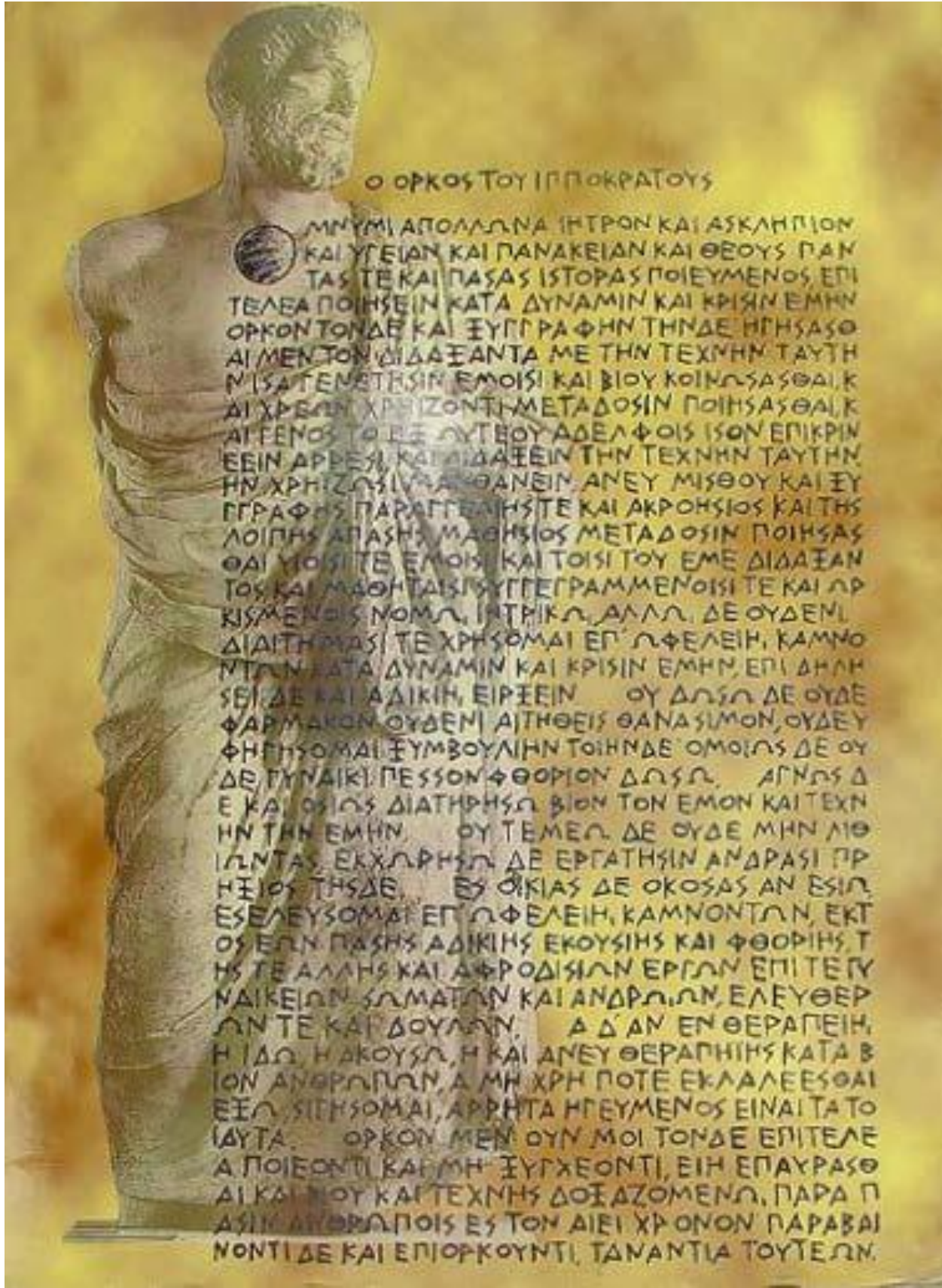
Αλέξανδρος Μπριασούλης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Γεώργιος Γεωργιόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής

Ημερομηνία υποστήριξης της διατριβής: 26/11/2024

Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διατριβή : Άριστα

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα
(Νόμος 5543/1932, άρθρον 202, παράγραφος 2)



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
 Ν ΙΣΑ ΤΕ ΜΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ Κ
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΣΙΖΟΝΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ Κ
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΘΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΙΝ ΑΡΡΕΣΤΟ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
 ΗΝ ΧΡΗΣΙΖΟΥΝ ΑΝΘΩΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΗΣΙΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΜΟΙΣΙΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΑΡ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ
 ΔΙΔΙΤΗΝΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΓ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΨΕΙΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΜΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥ ΤΕ ΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΛΩΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΨΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
 ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΓ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΛΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
 Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΩΡΩΝΩΝ Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙ ΤΕΛΕ
 Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ Π
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2004: Απολυτήριο Λυκείου από το 4^ο Ενιαίο Λύκειο Κέρκυρας. Βαθμός: Άριστα
2004-2010: Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.
Βαθμός: Λίαν Καλώς
2017-σήμερα: Υποψήφιος διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Γνωστικό αντικείμενο διατριβής: Ο ρόλος της αναστολής του πρωτεασώματος στη μηχανική του μυοκαρδίου σε ανθρώπους.
Επιβλέπουσα Γαβριατοπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2012-2013: Αγροτικός Ιατρός στο ΠΙ Ερείκουσας, Κέρκυρα
2013-2015: Ειδικευόμενος Παθολογίας στο Γ.Ν. Κέρκυρας
2015-Μάιος 2019: Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στη Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ Αλεξάνδρα
Μάιος 2019: Λήψη τίτλου ειδικότητας Καρδιολογίας
Ιούνιος 2019-Δεκέμβριος 2019: Παρατασιακός ειδικευόμενος με τίτλο ειδικότητας Καρδιολογίας στη Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ Αλεξάνδρα
Δεκέμβριος 2019-Δεκέμβριος 2021: Ακαδημαϊκός Υπότροφος και Επιστημονικός συνεργάτης της ομάδας ηλεκτροφυσιολογίας της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝΑ Αττικών.
Ιανουάριος 2022-Νοέμβριος 2023: Post-CCT Senior Clinical Fellow in Cardiac Electrophysiology, Lancashire Cardiac Centre, Blackpool Teaching Hospitals, NHS Foundation Trust, Blackpool, UK
Ιανουάριος 2024-Σήμερα: Καρδιολόγος – Ηλεκτροφυσιολόγος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, Αιμοδυναμική Μονάδα, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Vernadakis S, Moris D, Bankfalvi A, **Makris N**, Sotiropoulos GC. Metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) of pancreas and breast: a unique case. *World J Surg Oncol*. 2013 Oct 7;11:261.
2. Lambrinouadaki I, Georgiopoulos GA, Athanasouli F, Armeni E, Rizos D, Augoulea A, Chatzidou S, Koutli E, **Makris N**, Kanakakis I, Stamatelopoulos K. Free androgen index as a determinant of arterial stiffness in menopause: a mediation analysis. *Menopause*. 2017 Jun;24(6):635-644.
3. Tampakis K, **Makris N**, Kontogiannis C, Spartalis M, Repasos E, Spartalis E, Anninos H, Paraskevaidis I. Late T-wave inversion following resolution of non-ischemic acute pulmonary edema. *Clin Case Rep*. 2018 Nov 12;7(1):224-226.
4. Kastritis E, Laina A, Georgiopoulos G, Gavriatopoulou M, Papanagnou ED, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Kanellias N, Dialoupi I, **Makris N**, Manios E, Migkou M, Roussou M, Kotsopoulou M, Stellos K, Terpos E, Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA. Carfilzomib-induced endothelial dysfunction, recovery of proteasome activity, and prediction of cardiovascular complications: a prospective study. *Leukemia*. 2021 May;35(5):1418-1427.
5. Terpos E, Stamatelopoulos K, **Makris N**, Georgiopoulos G, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Laina A, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Kanellias N, Malandrakis P, Delialis D, Andreadou I, Kastritis E, Dimopoulos MA. Daratumumab May Attenuate Cardiac Dysfunction Related to Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 9;13(20):5057
6. **Makris N**, Georgiopoulos G, Laina A, Tselegkidi ME, Fotiou D, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, Migkou M, Papanagnou ED, Katogiannis K, Petropoulos I, Anninos H, Bampatsias D, Maneta E, Samouilidou E, Nikas D, Ciliberti G, Stellos K, Terpos E, Gavriatopoulou M, Trougakos IP, Ikonomidis I, Dimopoulos MA, Kastritis E, Stamatelopoulos K. Cardiac mechanics in response to proteasome inhibition: a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023 Apr 24;24(5):643-652.
7. Georgiopoulos G, **Makris N**, Laina A, Theodorakakou F, Briasoulis A, Trougakos IP, Dimopoulos MA, Kastritis E, Stamatelopoulos K. Cardiovascular Toxicity of Proteasome Inhibitors: Underlying Mechanisms and Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2023 Feb 21;5(1):1-21.
8. Briasoulis A, Bampatsias D, Petropoulos I, Rempakos A, Patras R, Theodorakakou F, **Makris N**, Dimopoulos MA, Stamatelopoulos K, Kastritis E. Left Ventricular Myocardial Work Improves in Response to Treatment and is Associated with Survival Among Patients with Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2024;25(5):698-707.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΜΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΜΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Makris N**, Kotsialou Z, Gall S. Origin and regulation of the normal heartbeat. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, (2024), 215-218, 25(3)
2. Kotsialou Z, **Makris N**, Gall S. Fundamentals of the electrocardiogram and common cardiac arrhythmias. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, (2024), 219-222, 25(3)
3. **Ν.Σ. Μακρής**, Π.Κ. Μητσικόστας, Δ.Ν. Μώρης, Δ.Α. Καφετζής Υπάρχει θεραπεία στη νόσο με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου; Σύγχρονα δεδομένα και προοπτικές. *Ιατρική* 2010, 97(3):237-244
4. Δ.-Π. Ν. Μώρης, Α. Ν. Μανώλη, **Ν. Σ. Μακρής**, Π. Κ. Μητσικόστας, Γ. Θ. Τσίμπρης, Φ. Κ. Σιγάλα, Κ. Α. Φίλης, Ι. Π. Μπράμης Παρακάμψεις κάτω από το βουβονικό σύνδεσμο – Διαλείπουσα Χωλότητα. *Καρδιά και Αγγεία*. Σεπτέμβριος-Οκτώβριος 2009, Τόμος XIV, Τεύχος 5

ΒΡΑΒΕΙΑ – ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

1^ο βραβείο στην 14^η Ολυμπιάδα Ιατρικής Γνώσης, 16^ο επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδος, Αθήνα 2010

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **European Society of Cardiology (ESC) congress, 2023 Amsterdam** ZAP (Zero-Fluoro - ALARA Procedures) EP: A UK Tertiary Centre Safety and Efficiency Evaluation **N Makris**, Z Kotsialou, N Elbanhawy, J Ariyaratnam, S Chalil, S Gall, G Chu, A Arujuna
2. **KHRS 2023: The 15th Annual Scientific Session of the Korean Heart Rhythm Society, Seoul 2023** Beyond Signals in the EP Lab: Intracardiac Echo Navigation to Improve Ventricular Ablation Efficacy and Safety A. Arujuna, Z. Kotsialou, **N. Makris**, G. Chu, S. Gall, S. Chalil
3. **European Society of Cardiology (ESC) congress, 2021 The digital experience** Global deterioration of cardiovascular mechanics by carfilzomib treatment is associated with

proteasome activity in patients with relapsed multiple myeloma **N. Makris**, A. Laina, G. Georgiopoulos, M. Gavriatopoulou, E.D. Papanagnou, E. Eleutherakis-Papaiakovou, D. Fotiou, I. Dialoupi, M. Migkou, M. Roussou, E. Terpos, I.P. Trougakos, M.A Dimopoulos, E. Kastritis, K. Stamatelopoulos

4. **European Society of Cardiology (ESC) congress, 2021 The digital experience** Aortic hemodynamic parameters as predictors of incident or deteriorating hypertension during carfilzomib therapy in patients with relapsed multiple myeloma A. Laina, G. Georgiopoulos, **N. Makris**, M. Gavriatopoulou, E. Papanagnou, E. Eleutherakis-Papaiakovou, D. Fotiou, I. Dialoupi, M. Migkou, M. Roussou, E. Terpos, I. Trougakos, M.A. Dimopoulos, E. Kastritis, K. Stamatelopoulos
5. **62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, 2020** Protective Effects of Daratumumab on Carfilzomib- Related Cardiac Dysfunction in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: Results from an Observational Study. E Terpos, K Stamatelopoulos, **N Makris**, A Laina, M Gavriatopoulou, G Georgiopoulos, E Eleutherakis-Papaiakovou, D Fotiou, N Kanellias, I Dialoupi, D Delialis, E Manios, M Migkou, M Roussou, A-M Papanota, E-D Papanagnou, M Kotsopoulou, I P Trougakos, M A Dimopoulos, E Kastritis
6. **Heart Failure Congress (ESC), Athens 2019** Small tolerated enalapril doses before ARNI administration predicts adverse events during ARNI uptitration. A Ntalianis, IP Petropoulous, I Stamoulopoulos, E Repasos, G Maglaras, A Mareti, M Kondylis, N Zografos, A Koen, K Tampakis, A Misegiannidis, E Venieri, **N Makris**, I Kanakakis, I Paraskevaidis
7. **24th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam 2019** Flow-Mediated dilatation and Aortic Blood Pressure predict Cardiovascular Adverse Events during Carfilzomib Treatment: A Prospective Study in Patients with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma E. Kastritis, A. Laina, M. Gavriatopoulou, G. Georgiopoulos, **N. Makris**, E. Eleutherakis-Papaiakovou, D. Fotiou, N. Kanellias, I. Dialoupi, E. Manios, M. Migkou, D. C. Ziogas, M. Roussou, A.-M. Papanota, E.-D. Papanagnou, M. Kotsopoulou, A. Pouli, E. Terpos, I. P. Trougakos, K. Stamatelopoulos, M. A. Dimopoulos
8. **17th International Myeloma Workshop, Boston 2019** Flow-Mediated Dilatation (FMD) and Aortic Blood Pressure May Predict Cardiovascular Adverse Events During Carfilzomib Therapy: A Prospective Study in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients E Kastritis, A Laina, M Gavriatopoulou, G Georgiopoulos, D Fotiou, E Eleutherakis-Papaiakovou, **N Makris**, A-M Papanota, I P. Trougakos, M Kotsopoulou, M Migkou, I Ntanas-Stathopoulos, E Terpos, K Stamatelopoulos, M A. Dimopoulos
9. **5rd World Congress on Acute Heart Failure (ESC), Vienna 2018** Hypertrophic cardiomyopathy or light chain cardiac amyloidosis? A Ntalianis, E Repasos, E Tseliou, E Kastritis, D Ziogas, E Papadopoulou, M Tselegkidi, Z Tsoumani, A Koutsoukis, **N Makris**, I Stamoulopoulos, A Cohen, MA Dimopoulos, S Toumanidiss, I Paraskevaidis

10. **5rd World Congress on Acute Heart Failure (ESC), Vienna 2018** Intracoronary stem cell life saving infusion in a patient with chronic decompensated heart failure dependent on intraaortic balloon pump. A Ntalianis, A Repasos, E Papadopoulou, **N Makris**, E Anninos, I Stamoulopoulos, N Zografos, M Kondilis, A Cohen, A Koutsoukis, A Mareti, S Sventzouri, K Tambakis, I Kanakakis, I Paraskevaïdis.
11. **5rd World Congress on Acute Heart Failure (ESC), Vienna 2018** Safety and efficacy of valsartan sacubitril in a cohort of patients with symptomatic heart failure receiving small doses of ACE. I Stamoulopoulos, A Ntalianis, E Papadopoulou, E Tseliou, S Sventzouri, K Tampakis, A Koutsoukis, **N Makris**, C Kontogiannis, A Koen, I Kanakakis, K Stamatelopoulos, I Paraskevaïdis.
12. **European Society of Cardiology (ESC) congress, Munich 2018** A noninvasive vascular multimarker approach for the detection of coronary artery disease and future adverse events in high cardiovascular risk patients. G. Georgiopoulos, M. Lavda, T. Papaioannou, A. Laina, S. Georgiou, A. Mareti, I. Mavroëidis, E. Samouilidou, D. Bampatsias, L. Karapanou, I. Kanakakis, **N. Makris**, C. Papamichael, D. Tousoulis, K. Stamatelopoulos.
13. **European Society of Cardiology (ESC) congress, Munich 2018** Age dependent associations of carotid to femoral pulse wave velocity with coronary artery disease, cardiovascular risk and myocardial aging in high risk patients. A. Laina, T. Papaioannou, G. Georgiopoulos, N. Magkas, A. Mareti, I. Mavroëidis, S. Georgiou, E. Samouilidou, L. Karapanou, D. Bampatsias, **N. Makris**, C. Papamichael, D. Tousoulis, I. Kanakakis, K. Stamatelopoulos.
14. **60th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Diego 2018** Carfilzomib Induces Acute Endothelial Dysfunction Which Correlates with the Occurrence of Cardiovascular Events E Kastritis, A Laina, M Gavriatopoulou, G Georgiopoulos, E Eleutherakis-Papaiakovou, D Fotiou, N Kanellias, I Dialoupi, **N Makris**, E Manios, M Migkou, D C. Ziogas, M Roussou, A-M Papanota, E-D Papanagnou, E Terpos, I P. Trougakos, K Stamatelopoulos, M A Dimopoulos
15. **European Society of Cardiology (ESC) congress, Rome 2016** Prolactin as a predictor of vascular aging in apparently healthy postmenopausal women. G. Georgiopoulos, J. Kanakakis, I. Lambrinoukaki, E. Armeni, A. Mareti, N. Oikonomidis, **N. Makris**, A. Kolyviras, C. Papamichael, K. Stamatelopoulos.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Προοπτική αξιολόγηση των μεταβολών της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα υπό θεραπεία με καρφιλζομίμη. **N. Μακρής**, E. Καστρίτης, A. Λαϊνά, M. Γαβριατοπούλου, Γ. Γεωργιόπουλος, E. Ελευθεράκης-

Παπαϊακώβου, Δ. Φωτίου, Δ. Δελιαλής, Ε. Μανιός, Μ. Μίγκου, Ε.Δ. Παπανάγνου, Ε. Τέρπος, Ι. Τρουγάκος, Μ.Α. Δημόπουλος, Κ. Σταματελόπουλος **Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2020**

2. Καταγραφή των χρονικών διαστημάτων από την έναρξη του πόνου μέχρι την επαναιμάτωση στο STEMI και πως επηρεάζονται από τα ατομικά χαρακτηριστικά και το ιστορικό των ασθενών **N. Μακρής, Μ. Ειρήνη Τσελεγκίδη, Κ. Ταμπάκης, Α. Νταλιάνης, Ε. Τσαγάλου, Φ. Κατσαρός, Π. Καστάνης, Ι. Κανακάκης Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2018**
3. Η επίδραση της ηλικίας στη συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και της στεφανιαίας νόσου, του καρδιαγγειακού κινδύνου και της γήρανσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Γ. Γεωργιόπουλος, Θ. Παπαϊωάννου, Ν. Μάγκας, Α. Λαϊνά, Α. Μαρέτη, Ι. Μαυροειδής, Σ. Γεωργίου, Ε. Σαμουηλίδου, Λ. Καραπάνου, Δ. Μπαμπατσιάς, **N. Μακρής, Χ. Παπαμιχαήλ, Δ. Τούσουλης, Ι. Κανακάκης, Κ. Σταματελόπουλος Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2018**
4. Η επίδραση της σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης στο συνδυασμένο μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου θνητότητας MAGGIC σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως. Ι. Σταμουλόπουλος, Α. Νταλιάνης, Ε. Ρεπάσος, Α. Μαρέτη, Ι. Πετρόπουλος, Μ. Κονδύλης, Γ. Μαγκλάρας, Αμ. Κοέν, Ν. Ζωγράφος, Αθ. Κουτσούκης, **N. Μακρής, Κ. Ταμπάκης, Ι. Κανακάκης, Σ. Τουμανίδης, Ι. Παρασκευαΐδης Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2018**
5. Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ARNI σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ι. Σταμουλόπουλος, Α. Νταλιάνης, Ε. Ρεπάσος, Η. Παπαδοπούλου, Ε. Τσέλιου, Σ. Σβεντζούρη, Κ. Ταμπάκης, Α. Κουτσούκης, **N. Μακρής, Α. Κοέν, Ι. Κανακάκης, Κ. Σταματελόπουλος, Ι. Παρασκευαΐδης, Σ. Τουμανίδης Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα 2018**
6. Χρονική καθυστέρηση του συστήματος υγείας σε ασθενείς με STEMI (system delay), σε νοσοκομείο με δυνατότητα πρωτογενούς αγγειοπλαστικής, ανάλογα με τον τύπο προσέλευσής τους. **N. Μακρής, Κ. Ταμπάκης, Α. Νταλιάνης, Ε. Τσαγάλου, Φ. Κατσαρός, Π. Καστάνης, Ι. Κανακάκης Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2017**
7. Νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου. Σύγχρονα δεδομένα και θεραπευτική προσέγγιση. **Μακρής Ν, Μητσικόστας Π, Μώρης Δ, Στεφανίδης Κ, Καφετζής Δ. 16^ο Επιστημονικό Συνέδριο φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Αθήνα 2010**

ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

1. Πότε θα συστήσω καρδιοπροστασία; **N. Μακρής 5^η Διημερίδα Καρδιο-ογκολογίας / Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα 2020**

2. Αντιαιμοπεταλιακά και ειδικές ομάδες ασθενών **Ν. Μακρής** 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Κέρκυρα 2019

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΕΣ

1. A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients (RELAX-AHF-EU)
2. COOL-AMI EU Case Series Clinical Study: A single-Center Case Series Clinical Study to Assess the Feasibility of Integrating Therapeutic Hypothermia using the ZOLL IVTM System as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial infarction.
3. EORP: ACS STEMI Registry

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

1. Χατζίδου Σ., **Μακρής Ν.** Εξελίξεις στην αντιμετώπιση των καρδιακών αρρυθμιών. Θεραπευτικές εξελίξεις 2024, τεσσαρακοστός ένατος τόμος. Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, σελίδες 43-49
2. **Μακρής Ν.**, Μπριασούλης Α. Κυκλοφορικό σύστημα: Καρδιο-ογκολογία. Θεραπευτικές εξελίξεις 2022, τεσσαρακοστός έβδομος τόμος. Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, σελίδες 97-102
3. **Μακρής Ν.**, Παρασκευαΐδης Ι. Νοσήματα κυκλοφορικού συστήματος: Καρδιο-ογκολογία. Θεραπευτικές εξελίξεις 2021, τεσσαρακοστός έκτος τόμος, σελίδες 90-95
4. **Μακρής Ν.**, Παρασκευαΐδης Ι. Νοσήματα κυκλοφορικού συστήματος: Μυοκαρδιοπάθειες -Μυοκαρδίτιδες. Θεραπευτικές εξελίξεις 2020, τεσσαρακοστός πέμπτος τόμος, σελίδες 27-30
5. Κανακάκης Ι., **Μακρής Ν.** Νοσήματα κυκλοφορικού: Επεμβατική καρδιολογία. Θεραπευτικές εξελίξεις 2017, τεσσαρακοστός δεύτερος τόμος. Εκδόσεις ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, σελίδες 35-41

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

➤ CMR Level 1, Αθήνα 2017

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Ελληνική: Μητρική

Αγγλική: Certificate Of Proficiency in English, University of Michigan

Γερμανική: Zertifikat auf Deutsch, Goethe Institut

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με αφορμή την παρουσίαση της διδακτορικής μου διατριβής με θέμα «*Ο ρόλος της αναστολής του πρωτεασώματος στη μηχανική του μυοκαρδίου σε ανθρώπους*» θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στους Καθηγητές μου, στους συναδέλφους και συνεργάτες, καθώς και σε όλο το προσωπικό της Θεραπευτικής Κλινική του Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα.

Ειδικότερα:

Στον Καθηγητή κ. Κίμωνα Σταματελόπουλο, ο οποίος υπήρξε μέντορας και καθοδηγητής μου στην ενασχόληση μου με την ερευνητική μέθοδο και τη συγγραφή, διδάσκοντας μου τις αξίες της εργατικότητας, της συνέπειας και της ακρίβειας. Παράλληλα, προσέφερε απλόχερα την πολύτιμη βοήθειά του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της παρούσας διατριβής και με ενθάρρυνε να συνεχίσω παρά τις όποιες αντιξοότητες.

Στην αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Μαρία Γαβριατοπούλου και τον Καθηγητή κ. Ιγνάτιο Οικονομίδη για την καθοδήγηση, τις συμβουλές τους και την ηθική τους συμπαράσταση.

Σε όλη την ομάδα του Αγγειολογικού Εργαστηρίου της Θεραπευτικής κλινικής του ΕΚΠΑ για την συνεργασία τους και ιδιαίτερα στον Γεώργιο Γεωργιόπουλο και στην Αγγελική Λαϊνά για την καθοριστική συμβολή στην αξιολόγηση και ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Ολοκληρώνοντας, θα ήθελα να εκφράσω την βαθιά ευγνωμοσύνη μου στους ανθρώπους της οικογένειάς μου στους οποίους αφιερώνω την παρούσα μελέτη: Στον πατέρα μου Σταμάτιο Μακρή, στην μητέρα μου Βασιλική Ραφαήλ, στη σύζυγό μου Άννα Μαρία Κοντολάτη και τον αδελφό μου Αθανάσιο Μακρή.

Περιεχόμενα

<u>Περίληψη</u>	1
<u>Abstract</u>	3
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	5
1. Εισαγωγή	6
2. Μηχανισμοί δράσης του συστήματος του πρωτεασώματος	7
2.1. Φυσιολογική λειτουργία του συστήματος του πρωτεασώματος.....	7
2.2. Ρόλος του πρωτεασώματος στη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία.....	10
2.3. Ο ρόλος του πρωτεασώματος και της πρωτεοτοξικότητας στα καρδιακά νοσήματα.....	11
3. Η αναστολή του πρωτεασώματος ως θεραπευτική παρέμβαση και ως μοντέλο εκτίμησης του κλινικού ρόλου του συστήματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	12
3.1. Βασικές αρχές της αναστολής του πρωτεασώματος ως θεραπευτική προσέγγιση..	12
3.2. Πολλαπλό μνέλωμα.....	15
3.2.1. Bortezomib	15
3.2.2. Carfilzomib	15
3.2.3. Ixazomib	17
3.3. Άλλες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και αιματολογικές κακοήθειες	18
3.4. Νεότεροι αναστολείς πρωτεασώματος υπό διερεύνηση	20
4. Μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας των αναστολέων πρωτεασώματος	21
4.1. Εισαγωγή	21
4.2. Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες	22

4.2.1. Καρδιακή ανεπάρκεια - συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	22
4.2.1.1. Βασικοί μηχανισμοί	23
4.2.1.2. Επιδημιολογία και συσχέτιση με τα εγκεκριμένα φάρμακα	27
4.2.1.3. Παράγοντες κινδύνου, πρόληψη και προληπτικός έλεγχος	34
4.2.1.4. Καρδιοπροστασία σε υψηλού κινδύνου ασθενείς και σε υποκλινική καρδιοτοξικότητα	42
4.2.1.5. Αντιμετώπιση των επιπλοκών της θεραπείας	43
4.2.1.6. Τρέχοντα επιστημονικά ευρήματα	45
4.2.2. Ισχαιμική καρδιακή νόσος	46
4.2.3. Αρρυθμίες	47
4.3. Αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες	49
4.3.1. Αρτηριακή υπέρταση	49
4.3.1.1. Βασικοί μηχανισμοί	49
4.3.1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία για κάθε αναστολέα πρωτεασώματος	49
4.3.1.3. Παρακολούθηση και πρόληψη	50
4.3.1.4. Αντιμετώπιση των υπερτασικών επιπλοκών της θεραπείας	51
4.3.1.5. Τρέχοντα επιστημονικά ευρήματα	52
4.3.2. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	53
4.3.2.1. Βασικοί μηχανισμοί	53
4.3.2.2. Επιδημιολογικά στοιχεία για τους αναστολείς πρωτεασώματος	54
4.3.2.3. Τρέχοντα επιστημονικά ευρήματα	55
4.3.3. Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	56
4.3.4. Πνευμονική υπέρταση	56

5. Κενά στα δεδομένα - Μελλοντικές προοπτικές	57
6. Χρήση των αναστολέων πρωτεασώματος ως μοντέλο μελέτης της επίδρασης του πρωτεασώματος στη μηχανική του μυοκαρδίου	58
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	60
7. Εισαγωγή	61
8. Μέθοδοι	62
8.1. Σχεδιασμός διατριβής, πληθυσμός και μέθοδοι	62
8.2. Κλασική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη	67
8.3. Εξέταση της μηχανικής του μυοκαρδίου με τη χρήση της τεχνικής speckle tracking	68
8.4. Λοιπές μετρήσεις	69
8.5. Επαναληψιμότητα	70
8.6. Αναλύσεις των μετρήσεων από τα δείγματα αίματος	71
8.7. Στατιστική Ανάλυση	72
9. Αποτελέσματα	74
9.1. Βασικά χαρακτηριστικά	75
9.2. Πρότυπα υπερηχογραφικών μεταβολών κατά τη θεραπεία με carfilzomib	79
9.2.1. Συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας	79
9.2.2. Διαστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας – Αριστερός κόλπος	87
9.2.3. Συστολική λειτουργία δεξιάς κοιλίας	89
9.3. Σύγκριση με την ομάδα ελέγχου καρδιοτοξικότητας με πολλαπλό μυέλωμα	89

9.4. Συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με τις μεταβολές στη ενεργότητα του πρωτεασώματος και τους δείκτες φλεγμονής και μυοκαρδιακής βλάβης	91
9.5. Συσχέτιση των υπερηχογραφικών δεικτών προ της θεραπείας με carfilzomib και των υπερτασικών συμβαμάτων κατά της διάρκεια της θεραπείας	97
10. Συζήτηση	100
11. Συμπέρασμα	105
12. Περιορισμοί της διατριβής	106
Βιβλιογραφία	108

Περίληψη

Εισαγωγή: Το σύστημα ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος είναι κομβικό για τη φυσιολογική λειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων. Σε πειραματικά μοντέλα, η αναστολή του πρωτεασώματος έχει βρεθεί να επηρεάζει τη λειτουργία του μυοκαρδιακού κυττάρου, αλλά ο ακριβής κλινικός ρόλος του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος στην καρδιακή λειτουργία δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί.

Σκοπός και μέθοδοι: Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η εξέταση της μηχανικής του μυοκαρδίου σε ανθρώπους μετά από αναστολή του πρωτεασώματος. Έτσι, συμπεριλάβαμε προοπτικά 48 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και ένδειξη να λάβουν carfilzomib, το οποίο είναι ένας μη αναστρέψιμος αναστολέας πρωτεασώματος. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μια αρχική εξέταση και σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με ανάλυση με την τεχνική speckle tracking για την εκτίμηση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης. Το carfilzomib χορηγήθηκε σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο Kd. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επαναληπτικές υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες στον 3^ο και 6^ο μήνα από την έναρξη του carfilzomib. Η ενεργότητα του πρωτεασώματος (PrA) μετρήθηκε σε περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος στα προαναφερθέντα χρονικά σημεία. Επίσης, σε αυτά τα χρονικά σημεία μετρήθηκαν βιοδείκτες φλεγμονής και μυοκαρδιακής βλάβης, παράλληλα με ταχύτητα σφυγμικού κύματος, εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, και παράμετροι αρτηριακής πίεσης. Μια άλλη ομάδα ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που δεν λάμβαναν carfilzomib λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου καρδιοτοξικότητας.

Αποτελέσματα: Παρατηρήσαμε πως στους 3 μήνες θεραπείας υπήρξε μια πρόιμη επιδείνωση της τμηματικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και της δομής και λειτουργίας του αριστερού κόλπου, η οποία ήταν σταθερή και πιο έντονη από αυτήν που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου καρδιοτοξικότητας. Στους 6 μήνες θεραπείας παρατηρήσαμε επιπρόσθετα διάχυτη έκπτωση της λειτουργικότητας αριστερής και δεξιάς κοιλίας ($p < 0.05$ για όλα). Οι μεταβολές αυτές των παραμέτρων της μηχανικής του μυοκαρδίου ήταν ανεξάρτητες της αρτηριακής πίεσης, της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της φλεγμονής και των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης. Ακόμη, οι μεταβολές στη συνολική επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (GLS), της τμηματικής παραμόρφωσης και των παραμέτρων του αριστερού κόλπου σχετίστηκαν με μεταβολές της PrA ($p < 0.05$ για όλα). Τέλος, παρατηρήσαμε πως οι ασθενείς με αρχικές τιμές $GLS < -18\%$ ή ρυθμού παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου > 1.71 σχετίστηκαν με μηδενική επίπτωση υπερτασικών συμβαμάτων.

Συμπέρασμα: Η αναστολή του συστήματος του πρωτεασώματος προκάλεσε, σε κλινικό επίπεδο, σφαιρική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.

Abstract

Background: Ubiquitin-Proteasome System (UPS) is crucial for the normal function of the myocardial cells. In experimental settings, the inhibition of UPS has been found to affect the myocardial cell's function, but the exact clinical role of UPS inhibition on the cardiac function has not been elucidated.

Aim and methods: The aim of this thesis was to gain insight into myocardial mechanics in humans following proteasome inhibition. Consequently, we prospectively included 48 patients with multiple myeloma and an indication to receive carfilzomib, which is an irreversible proteasome inhibitor. All patients underwent an initial evaluation and echocardiographic study with speckle tracking analysis to assess myocardial deformation. Carfilzomib was administered according to Kd treatment protocol. Patients underwent follow-up echocardiography at the 3rd and 6th month after carfilzomib initiation. Proteasome activity (PrA) was measured in peripheral blood mononuclear cells at the aforementioned timepoints. Also, inflammation and cardiac injury biomarkers were measured at the timepoints, alongside with pulse wave velocity, flow-mediated dilation and blood pressure parameters. Another cohort of patients with multiple myeloma who were not treated with carfilzomib was used as a cardiotoxicity control group.

Results: We observed that at 3 months after treatment there was an early deterioration of the left ventricular (LV) segmental strain and deterioration of left atrial (LA) structure and function, which was sustained and more pronounced than that observed in a cardiotoxicity control group. At 6 months, we additionally observed global LV and right ventricular function depression ($p < 0.05$ for all). The changes of these cardiac mechanics indices were independent of blood pressure,

endothelial function, inflammation and cardiac injury levels. Further, changes in GLS, segmental LV strain and LA indices were associated with changes in PrA ($p < 0.05$ for all). Finally, we observed that patients with baseline $GLS < -18\%$ or $LA \text{ strain rate} > 1.71$ were associated with null hypertension events.

Conclusion: Inhibition of the UPS system in a clinical setting induced a global cardiac deterioration.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Οι αναστολείς πρωτεασώματος (proteasome inhibitors, PIs) έχουν αλλάξει τα δεδομένα στην αντιμετώπιση των ασθενών με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, βελτιώνοντας τη συνολική τους επιβίωση. Το πολλαπλό μυέλωμα είναι η συχνότερη πλασματοκυτταρική δυσκρασία και η δεύτερη συχνότερη αιματολογική κακοήθεια (1). Οι αναστολείς πρωτεασώματος στοχεύουν τις πεπτιδάσες του 20S βασικού πρωτεασώματος και του 20s ανοσοπρωτεασώματος. Με αυτόν τον τρόπο θεωρούνται η ραχοκοκαλιά των συνδυαστικών θεραπειών για τους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ή ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα (relapsed or refractory multiple myeloma, RRMM). Οι αναστολείς πρωτεασώματος χρησιμοποιούνται ευρέως σε συνδυασμό με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (immunomodulatory drugs, IMiDs), μονοκλωνικά αντισώματα και άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κατά συνέπεια, η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία των σχετιζόμενων με τους αναστολείς πρωτεασώματος ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ουσιώδους σημασίας για την αύξηση του οφέλους που λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς και την βελτίωση της πρόγνωσης τους. Τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν αναστολείς πρωτεασώματος σχετίζονται με καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν κυρίως αρτηριακή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και ισχαιμική καρδιακή νόσο. Έτσι, η αυξημένη χρήση τους καθιστά κλινική πρόκληση την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρά την προφανή ανάγκη για συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες σε αυτόν τον τομέα, η εξαγωγή δεδομένων για τον βαθμό καρδιοτοξικότητας αυτών των φαρμάκων δυσκολεύει εξαιτίας της σημαντικής ετερογένειας στον καθορισμό των καρδιοτοξικών συμβαμάτων, του αποκλεισμού των ασθενών με αυξημένο

καρδιαγγειακό κίνδυνο από τις κλινικές μελέτες και των διαφορετικών προσεγγίσεων στη διάγνωση και στη θεραπεία των ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα ακολουθήσει η παρουσίαση των δεδομένων σχετικά με τη φαρμακολογία των αναστολέων πρωτεασώματος και τους υπεύθυνους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην καρδιοτοξικότητα. Θα παρουσιαστούν επίσης στρατηγικές για την πρόληψη, τη έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων που σχετίζονται με τους αναστολείς πρωτεασώματος (2).

2. Μηχανισμοί δράσης του συστήματος του πρωτεασώματος

2.1. Φυσιολογική λειτουργία του συστήματος του πρωτεασώματος

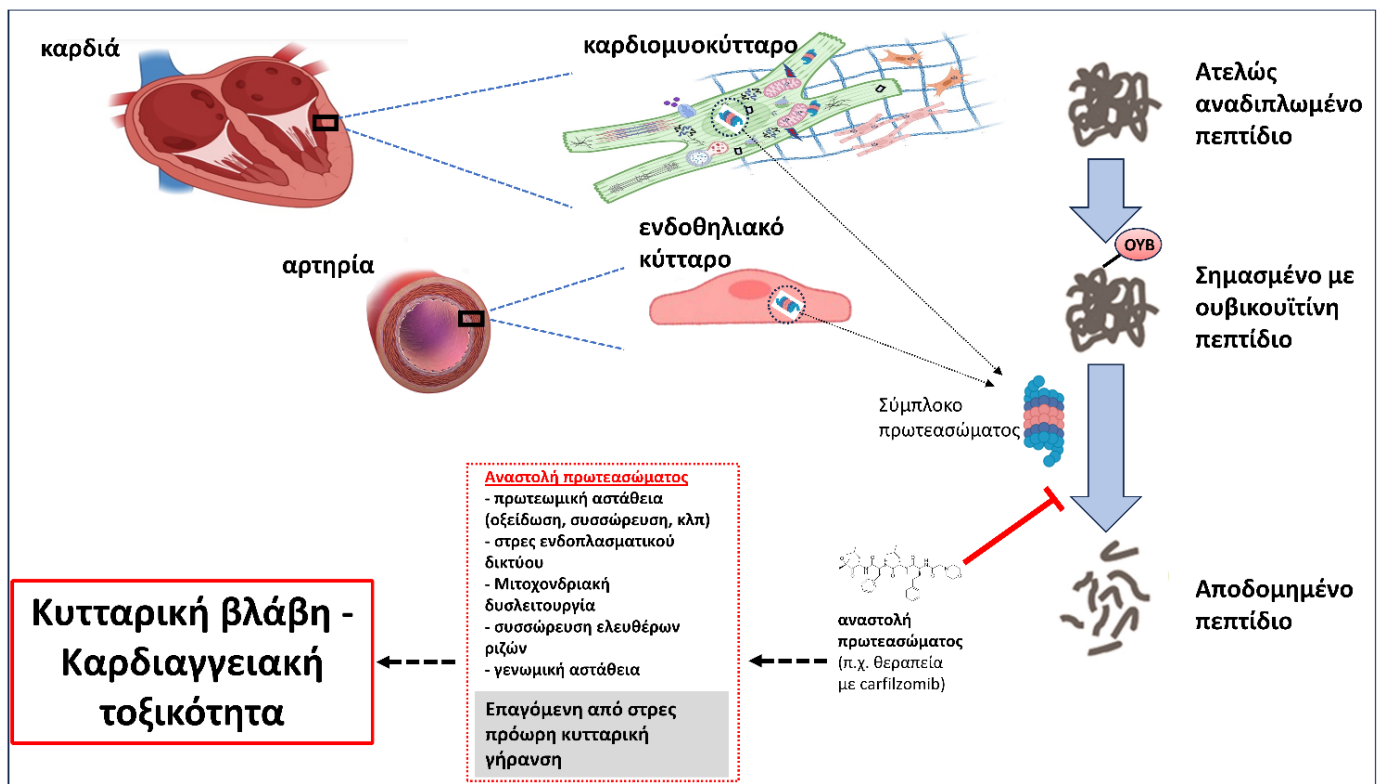
Η πρωτεόσταση (proteostasis) είναι ένα κρίσιμο κομμάτι της κυτταρικής πρωτεωμικής σταθερότητας και κατά συνέπεια της βέλτιστης κυτταρικής λειτουργίας και επιβίωσης (3). Στα περισσότερα κύτταρα θηλαστικών, το σύστημα ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος (ubiquitin proteasome pathway, UPP) είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση μέχρι και του 80-90% των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, και θεωρείται κατά συνέπεια το μεγαλύτερο πρωτεολυτικό μονοπάτι (4) (**Εικόνα 1**). Τα συστατικά του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος είναι τα ένζυμα που επάγουν την ουβικουϊτίνωση και το πρωτεάσωμα, που συνιστά έναν πολύπλοκο μοριακό μηχανισμό με πολλές υπομονάδες, υπεύθυνο για την απομάκρυνση των βραχύβιων ουβικουιτινωμένων φυσιολογικών πρωτεϊνών, αλλά και των μη επανορθώσιμων ατελώς αναδιπλωμένων πολυπεπτιδίων (5).

Το 2004 απονεμήθηκε βραβείο Νόμπελ Χημείας στους Aaron Ciechanover, Avram Hershko και Irvine Rose για την πρωτότυπη περιγραφή τους στην αποικοδόμηση των πρωτεϊνών μέσω του συμπλόκου ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος (6). Η διαδικασία της ουβικουϊτίνωσης των πρωτεϊνών διεξάγεται σε δύο διαδοχικά στάδια με τη βοήθεια ενζυμικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν τα ένζυμα E1, E2 και E3 για την ενεργοποίηση, τη μεταφορά και την πρόσδεση των μορίων ουβικουϊτίνης στις πρωτεΐνες-στόχους αντίστοιχα. Ακολουθεί η αποικοδόμηση της πρωτεΐνης που έχει σημανθεί με την πολυουβικουϊτινική αλυσίδα από το πρωτεάσωμα 26S, μία πρωτεάση που αποτελείται από έναν καταλυτικό πυρήνα 20S και δύο ρυθμιστικές περιοχές 19S (7,8). Ο δεσμός μεταξύ του συμπλόκου και της πρωτεΐνης-στόχου μπορεί να αναστραφεί με τη βοήθεια ενζύμων αποουβικουϊτίνωσης (deubiquitinating enzymes, DUBs). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ουβικουϊτίνη μπορεί να ενεργοποιεί και να απενεργοποιεί πρωτεΐνες-στόχους συνεχώς, και ο ρυθμός με τον οποίο αποικοδομούνται καθορίζεται από το πόσο ενεργό είναι ένα συγκεκριμένο ένζυμο αποουβικουϊτίνωσης (9).

Το σύστημα ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος πέρα από την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών εμπλέκεται σε μία πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών, όπως η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, η έκφραση γονιδίων, η μεταγραφή και επιδιόρθωση του DNA, η ανοσολογική απόκριση και φλεγμονή, η απάντηση στο stress, η αντιγονική επεξεργασία και η αγγειογένεση (10). Στόχοι του συστήματος αποτελούν ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης και διάφοροι μεταγραφικοί παράγοντες οι οποίοι παίζουν κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση ισορροπίας όσον αφορά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, τη μετάδοση σημάτων και την κυτταρική απάντηση στο stress. Πολλές από αυτές τις διαδικασίες εμπλέκονται στην έναρξη, την πρόοδο και τις επιλοκές της αθηρωμάτωσης. Έτσι, η μειωμένη ενεργότητα του πρωτεασώματος (proteasome activity, PrA) έχει ως αποτέλεσμα την σταδιακά αυξανόμενη πρωτεωμική αστάθεια

που πυροδοτεί την επαγόμενη από stress πρόωμη κυτταρική γήρανση, αναστολή του κυτταρικού κύκλου και τελικά απόπτωση (11).

Εικόνα 1. Η φυσιολογική λειτουργία του πρωτεασώματος στα καρδιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα κύτταρα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη λειτουργία του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος για την απομάκρυνση των ατελώς αναδιπλωμένων πρωτεϊνών. Η παρεμπόδιση της λειτουργίας αυτού του συστήματος οδηγεί σε κυτταρική τοξικότητα και σε κυτταρικό θάνατο.



2.2. Ρόλος του πρωτεασώματος στη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία

Η λειτουργία του καρδιακού μυ εξαρτάται από τη φυσιολογική λειτουργία των δομικών στοιχείων του, των μυοκαρδιακών κυττάρων. Αυτά με τη σειρά τους αποτελούνται από σύμπλοκα συστατικά υπεύθυνα για την αποθήκευση και την απελευθέρωση της ενέργειας που απαιτεί το καρδιακό μυοκύτταρο, και σαν τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα έχουν πολύ περιορισμένο ρυθμό ανανέωσης (12). Έτσι, οι κυτταρικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την εποπτεία και την αντικατάσταση δυσλειτουργικών πρωτεϊνών είναι κριτικής σημασίας για την επιβίωση του καρδιακού μυοκυττάρου που εξαρτάται από τη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ σύνθεσης και αποδόμησης των πρωτεϊνών (13).

Το σύστημα της ουβικουΐτινης-πρωτεασώματος είναι ένα από τα δύο συστήματα, μαζί με τη διαδικασία της αυτοφαγίας, τα οποία είναι υπεύθυνα για την απομάκρυνση των ατελώς αναδιπλωμένων και δυσλειτουργικών πρωτεϊνών στα καρδιακά κύτταρα (13) (**Εικόνα 1**). Για να διασφαλιστεί ο ποιοτικός έλεγχος των πρωτεϊνών στα καρδιακά κύτταρα το σύστημα της ουβικουΐτινης-πρωτεασώματος συνεργάζεται με το σύστημα των «μοριακών συνοδών» (molecular chaperone system). Οι μοριακοί αυτοί συνοδοί επιχειρούν αρχικά να διορθώσουν αναδιπλώνοντας ξανά πρωτεΐνες του σαρκομερίου που έχουν υποστεί είτε μηχανική είτε οξειδωτική βλάβη (14). Εάν η διαδικασία αυτή αποτύχει, ακολουθεί η διαδικασία της ουβικουΐτινώσεως και η αποδόμηση της πρωτεΐνης από το πρωτεάσωμα. Αξίζει να σημειωθεί πως οι μοριακοί συνοδοί συμμετέχουν και στην αναδίπλωση των νέων πρωτεϊνών που θα αντικαταστήσουν τις φθαρμένες (14). Εξειδικευμένα μόρια σήμανσης για διάφορα μοριακά

υποστρώματα του μυοκαρδιακού κυττάρου, τα οποία ονομάζονται λιγάσες ουβικουϊτίνης (ubiquitin ligases), έχουν αναγνωριστεί και μελετάται ο ρόλος τους σε καρδιακά νοσήματα (15).

2.3. Ο ρόλος του πρωτεασώματος και της πρωτεοτοξικότητας στα καρδιακά νοσήματα

Η παρουσία ατελώς αναδιπλωμένων πρωτεϊνών στο κύτταρο οδηγεί στη συσσώρευσή τους με τη μορφή ολιγομερών. Τέτοια ολιγομερή έχουν τοξική επίδραση στο κύτταρο και το οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο, μια διαδικασία που ονομάζεται πρωτεοτοξικότητα (proteotoxicity) (13). Η πρωτεοτοξικότητα εμπλέκεται στη παθογένεση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων όπως οι νόσοι των Alzheimer, Parkinson και Huntington (16).

Η παρουσία τέτοιων πρωτεϊνικών συσσωμάτων έχει συσχετιστεί και με καρδιακά νοσήματα. Διαλυτά ολιγομερή έχουν βρεθεί σε μυοκαρδιακά κύτταρα ασθενών με διατακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και μυϊκή δυστροφία του Becker, αλλά όχι σε κύτταρα υγιών (17). Προκλινικές μελέτες έχουν υποστηρίξει την παρουσία των πρωτεϊνικών ολιγομερών σε καταστάσεις καρδιακού στρες. Έτσι, η πρόκληση υπερτροφίας σε ποντίκια με αύξηση του μεταφορτίου συνοδεύτηκε από σχηματισμό συσσωμάτων από ατελώς αναδιπλωμένες πρωτεΐνες, ενδεικτικό είτε της δυσλειτουργίας, είτε της εξάντλησης του μηχανισμού αποδόμησής τους (18). Ακόμη, η αναστολή του πρωτεασώματος σε απομονωμένα μυοκαρδιακά κύτταρα ποντικών οδήγησε στη συσσώρευση πρωτεϊνών σημασμένων με ουβικουϊτίνη, προκαλώντας αντιρροπιστική αύξηση της δραστηριότητας του μηχανισμού της αυτοφαγίας (18). Επιπλέον, η γενετικής αιτιολογίας μυοκαρδιοπάθεια που σχετίζεται με τη δεσμίνη (desmin-related cardiomyopathy) αποτελεί ένα

άριστο μοντέλο για τη συσχέτιση της συσσώρευσης ατελώς αναδιπλωμένων πρωτεϊνών και της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας (17). Προκαλείται από μεταλλάξεις των γονιδίων της δεσμίνης και του κυτταρικού συνοδού της CryAB, με αποτέλεσμα την συσσώρευση τους στο μυοκαρδιακό κύτταρο και την επακόλουθη δυσλειτουργία του πρωτεασώματος με εμφάνιση καρδιακής δυσλειτουργίας (17). Τέλος, η πειραματική τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων για εξειδικευμένες λιγάσες ουβικουϊτίνης που ελέγχουν τις πρωτεΐνες του καρδιακού σαρκομερίου αποκάλυψε συσχέτισή τους με καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή υπερτροφία (19,20). Τα παραπάνω δεδομένα αποτελούν ισχυρές ενδείξεις του ρόλου του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος στη παθοφυσιολογία σε κυτταρικό επίπεδο της καρδιακής δυσλειτουργίας.

3. Η αναστολή του πρωτεασώματος ως θεραπευτική παρέμβαση και ως μοντέλο εκτίμησης του κλινικού ρόλου του συστήματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα

3.1. Βασικές αρχές της αναστολής του πρωτεασώματος ως θεραπευτική προσέγγιση

Δεδομένου ότι τα μυελωματικά πλασματοκύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες ανοσοσφαιρινών που προκαλούν σημαντικό κυτταρικό stress, είναι φυσικό τα κύτταρα αυτά να εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ενεργότητα του πρωτεασώματος για την επιβίωση τους και καθίστανται εξαιρετικά ευαίσθητα στους αναστολείς πρωτεασώματος. Η αποτελεσματική αναστολή του πρωτεασώματος οδηγεί σε υψηλά επίπεδα πρωτεοτοξικότητας και οξειδωτικού stress στα μυελωματικά κύτταρα και τελικά, μέσω πολύπλοκων αλληλουχιών, σε αναστολή της αγγειογένεσης και στον εκλεκτικό κυτταρικό θάνατο (5). Τα τελευταία χρόνια οι αναστολείς

πρωτεασώματος έχουν ανακύψει ως η πρωταρχική θεραπευτική επιλογή για πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και λεμφώματα (21). Όλοι οι εγκεκριμένοι από τον FDA αναστολείς πρωτεασώματος (carfilzomib, bortezomib και ixazomib) στοχεύουν στη δραστικότητα χυμοθρυψίνης της υπομονάδας 20S του πρωτεασώματος. Οι σύγχρονες ογκολογικές ενδείξεις ανά αναστολέα πρωτεασώματος ξεχωριστά και ανά πάθηση παρουσιάζονται παρακάτω και συνοψίζονται στον

Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αναστολείς πρωτεασώματος εγκεκριμένοι για κλινική χρήση και πειραματικοί παράγοντες

<u>Αναστολέας πρωτεασώματος</u>	<u>Είδος πρόσδεσης</u>	<u>Έγκριση</u>	<u>Εγκεκριμένοι συνδυασμοί</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότερες)</u>
Bortezomib	Baronate (αναστρέψιμη)	NDMM (κατάλληλοι και μη για μεταμόσχευση), RRMM, MCL, AL αμυλοείδωση	Vd ή VTd VMP ή Dara- VMP V+PLD, Dara- Vd, Pan-Vd Dara-CyBorD VR-CAP	Υποδόρια	PN, ναυτία, έμετοι, δυσκοιλιότητα, κυτταροπενίες, λοιμώξεις
Carfilzomib	Epoxyketone (μη αναστρέψιμη))	RRMM	Kd, KRd, Dara- Kd	Ενδοφλέβια	HF, HTN, CAD, AKI, TMA (συμπεριλαμβανομένου TTP/HUS), κυτταροπενίες
Ixazomib	Baronate (αναστρέψιμη)	RRMM	IRd	Από του στόματος	Ναυτία, έμετοι και διάρροια, PN, οίδημα, κυτταροπενίες
Oprozomib (ONX0912)	Epoxyketone (αναστρέψιμη)	-		Από του στόματος	Ναυτία, έμετοι και διάρροια
Marizomib (NPI-0052)	B-lactone (αναστρέψιμη)	-		Ενδοφλέβια	Κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι και διάρροια, ζάλη
Delanzomib (CEP-18770)	Baronate (αναστρέψιμη)	-		Ενδοφλέβια, από του στόματος	Ναυτία, έμετοι, ανορεξία, κόπωση, πυρετός, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, PN

AKI; οξεία νεφρική ανεπάρκεια (acute kidney injury), CAD; στεφανιαία νόσος (coronary artery disease), Dara-CyBorD; daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide και dexamethasone, Dara-Kd; daratumumab, carfilzomib και dexamethasone, Dara-Vd; daratumumab, bortezomib και dexamethasone, Dara-VMP; daratumumab, bortezomib, melphalan και prednisone, HF; καρδιακή ανεπάρκεια (heart failure), HTN; Αρτηριακή υπέρταση (hypertension), IRd; ixazomib, lenalidomide και dexamethasone, Kd; carfilzomib και dexamethasone, KRd; carfilzomib, lenalidomide και dexamethasone, MCL; Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (mantle cell lymphoma), NDMM; Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα (newly diagnosed multiple myeloma), Pan-Vd; Panobinostat, bortezomib και dexamethasone, PN; περιφερική νευροπάθεια (peripheral neuropathy), RRMM; υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα (relapsed/refractory multiple myeloma), TMA; θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (thrombotic microangiopathy), V+PLD; bortezomib και πεγκυλιωμένη λιποσωμική doxorubicin, Vd; bortezomib και dexamethasone, VMP; bortezomib, melphalan και prednisone, VR-CAP; bortezomib, cyclophosphamide, doxorubicin και dexamethasone, VTd; bortezomib, thalidomide και dexamethasone, WM; μακροσφαιριναιμία Waldenstrom

3.2. Πολλαπλό μυέλωμα

3.2.1. Bortezomib

Το bortezomib εγκρίθηκε πλήρως το 2005 για τη θεραπεία του ανθεκτικού ή υποτροπιάζοντος πολλαπλού μυελώματος. Ο συνδυασμός του bortezomib με lenalidomide και dexamethasone (VRD) σαν εισαγωγική θεραπεία πριν από αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων (autologous stem cell transplantation, ASCT) είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη πρώτης γραμμής θεραπεία σε Ευρώπη και ΗΠΑ. Τα εισαγωγικά θεραπευτικά σχήματα με βάση το bortezomib είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην απόκριση στη θεραπεία και στην συνολική επιβίωση/επιβίωση ελεύθερης προόδου (overall survival/progression-free survival, OS/PFS), παρά τα υψηλότερα ποσοστά περιφερικής νευροπάθειας (22).

Το bortezomib επίσης ενδείκνυται σε συνδυασμό με melphalan και prednisone (VMP) για τη θεραπεία ασθενών με νέα διάγνωση πολλαπλού μυελώματος, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση. Το bortezomib επίσης, σε συνδυασμό με IMiDs και ειδικότερα με lenalidomide, βελτίωσε και συνολική επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερης προόδου σαν εισαγωγική θεραπεία για ασθενείς που δεν ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση (23). Επιπλέον, το bortezomib σαν θεραπεία συντήρησης μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση βελτίωσε το μέγεθος της απόκρισης των ασθενών και τη συνολική επιβίωση/επιβίωση ελεύθερης προόδου (24).

Τέλος, οι συνδυασμοί με βάση το bortezomib παραμένουν μια σημαντική επιλογή για ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο (25).

3.2.2. Carfilzomib

Το carfilzomib είναι ένας νεότερης γενιάς μη αναστρέψιμος αναστολέας πρωτεασώματος, ο οποίος έλαβε έγκριση το 2012 για τη θεραπεία του ανθεκτικού ή υποτροπιάζοντος πολλαπλού μυελώματος (26). Λόγω της ιδιότητας της μη αναστρέψιμης πρόσδεσης του στο σύστημα του πρωτεασώματος, το carfilzomib έχει πιο ισχυρές θεραπευτικές δράσεις σε σχέση με το bortezomib. Η τυχαιοποιημένη φάσης 3 κλινική μελέτη ENDEAVOR συνέκρινε τον συνδυασμό bortezomib και dexamethasone (Vd) με τον συνδυασμό carfilzomib και dexamethasone (Kd) σε ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα και έδειξε σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης/επιβίωσης ελεύθερης προόδου (27). Ακόμη, ο συνδυασμός carfilzomib με lenalidomide και dexamethasone (KRD) έδειξε σημαντικά βελτιωμένη συνολική επιβίωση/επιβίωση ελεύθερης προόδου στο ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα (28). Το carfilzomib επίσης εγκρίθηκε σε συνδυασμό με το daratumumab (αντι-CD38 μονοκλωνικό αντίσωμα) και dexamethasone (KdD), καθώς έδειξε σημαντική βελτίωση της μέσης επιβίωσης ελεύθερης προόδου, χωρίς νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα του σχήματος KdD (29). Έτσι, οι θεραπευτικοί συνδυασμοί με βάση το carfilzomib αποτελούν πλέον την κύρια επιλογή σχημάτων με αναστολείς πρωτεασώματος για τους ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα, ακόμα και για αυτούς που είναι ανθεκτικοί στο bortezomib.

Αντίθετα, οι συνδυασμοί με βάση το carfilzomib δεν έδειξαν σημαντικό όφελος συγκρινόμενοι με τους συνδυασμούς με βάση το bortezomib σε ασθενείς με νέα διάγνωση πολλαπλού μυελώματος που δεν ήταν υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση (30,31). Μεγάλο ρόλο στην ελάττωση του οφέλους σε όρους προόδου της νόσου και συνολικής επιβίωσης σε αυτήν την κατηγορία ασθενών έπαιξε η αυξημένη καρδιακή και νεφρική τοξικότητα των συνδυασμών με carfilzomib. Η τελευταία φαίνεται πως επηρέαζε περισσότερο τους μεγαλύτερους σε ηλικία

ασθενείς. Τα σχήματα με carfilzomib έχουν δοκιμαστεί σε νεότερους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση με πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα (32).

3.2.3. *Ixazomib*

Το ixazomib είναι ο πρώτος εγκεκριμένος από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας πρωτεασώματος. Αναπτύχθηκε για να ξεπεραστεί η ανάγκη για χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε περιβάλλον νοσοκομείου και για να παρακαμφθεί η αντίσταση στο bortezomib καθώς και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειές του. Έλαβε έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα σε συνδυασμό με lenalidomide και dexamethasone (Rd) (33).

Επιπλέον, σε ασθενείς με νέα διάγνωση πολλαπλού μυελώματος που δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση, ο συνδυασμός ixazomib με cyclophosphamide και dexamethasone (ICd) είναι μία δόκιμη πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή με αποδεκτό προφίλ τοξικότητας (34). Το ixazomib είναι κατάλληλη επιλογή για θεραπεία συντήρησης. Η φάσης 3 κλινική μελέτη TOURMALINE-MM3 σε ασθενείς μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση έδειξε ότι το ixazomib ελάττωσε τον κίνδυνο προόδου της νόσου ή θανάτου κατά 28% (35). Σε μια ακόμα φάσης 3 κλινική μελέτη, την TOURMALINE-MM4 που συμπεριέλαβε ασθενείς ακατάλληλους για μεταμόσχευση, το ixazomib σαν θεραπεία συντήρησης μείωσε κατά 34.1% τον κίνδυνο θανάτου ή προόδου της νόσου (36).

3.3. Άλλες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και αιματολογικές κακοήθειες

Στην AL αμυλοείδωση, η οποία αποτελεί μια σπάνια πλασματοκυτταρική δυσκρασία, τα κλωνικά πλασματοκύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες τοξικών ελεύθερων ελαφρών αλύσων ανοσοσφαιρινών οι οποίες αναδιπλώνονται ατελώς και σχηματίζουν ινίδια αμυλοειδούς και συσσωματώματα και καθιζάνουν στους ιστούς. Η αναστολή του πρωτεασώματος αποτρέπει την αποδόμηση των ατελώς αναδιπλωμένων πρωτεϊνών με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια συσσώρευσή τους και την κυτταρική απόπτωση. Το bortezomib θεωρείται ο θεμέλιος λίθος της θεραπείας της AL αμυλοείδωσης, με τον συνδυασμό bortezomib με cyclophosphamide και dexamethasone (CyBorD) να έχει καθιερωθεί σαν θεραπεία πρώτης γραμμής (37). Πρόσφατα, η μελέτη ANDROMEDA έδειξε πως η προσθήκη του daratumumab στο θεραπευτικό σχήμα CyBorD βελτίωσε περαιτέρω τα ποσοστά απόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση που δεν είχαν λάβει άλλη θεραπεία στο παρελθόν (38). Τα ποσοστά συνολικής (μερικής ή ολικής) απόκρισης στη θεραπεία (overall response rate, ORR) ήταν υψηλότερα στους ασθενείς χωρίς προχωρημένη καρδιακή συμμετοχή (σταδίου IIIb). Έτσι, ασθενείς με AL αμυλοείδωση με προχωρημένη καρδιακή συμμετοχή είναι πιθανό να μην ανεχτούν την καθιερωμένη δοσολογία bortezomib και συνήθως συστήνονται τροποποιημένα δοσολογικά σχήματα (39).

Στην μακροσφαιριναιμία του Waldenström (Waldenström's macroglobulinemia, WM), παρόλο που οι αναστολείς πρωτεασώματος έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί (40), δεν είναι εγκεκριμένοι για τη θεραπεία της.

Εκτός από τις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, το bortezomib έχει επίσης εγκριθεί και για τη θεραπεία του νεοδιαγνωσμένου ή ανθεκτικού/υποτροπιάζοντος λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα (41,42).

Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαθέσιμων αναστολέων πρωτεασώματος παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των κλινικά διαθέσιμων αναστολέων πρωτεασώματος		
<u>Αναστολέας πρωτεασώματος</u>	<u>Πλεονεκτήματα</u>	<u>Μειονεκτήματα και ανεπιθύμητες ενέργειες</u>
Bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> • Υποδόρια χορήγηση • Δεν χρειάζεται προσαρμογή δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια • Περιορισμένη μυελοτοξικότητα • Μεγάλη κλινική εμπειρία σε μεγάλο εύρος νοσημάτων (ακόμα και εκτός μυελώματος) • Σχετικά χαμηλός κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων 	<ul style="list-style-type: none"> • Περιφερική νευροπάθεια • Συμπτώματα από το γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, δυσκοιλιότητα) • Παροδική θρομβοπενία • Λοιμώξεις (υψηλός κίνδυνος για ενεργοποίηση λοίμωξης από VZV, απαιτείται προφύλαξη)
Carfilzomib	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλός κίνδυνος περιφερικής νευροπάθειας • Δεν χρειάζεται προσαρμογή δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (αντ' αυτού συστήνεται στενή παρακολούθηση) • Ισχυρότερος αναστολέας πρωτεασώματος από το bortezomib στο ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυελώμα 	<ul style="list-style-type: none"> • Μέτριος κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα (καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, στεφανιαία νόσος) • Ενδοφλέβια χορήγηση (2 φορές ή 1 φορά εβδομαδιαίως) • Οξεία νεφρική βλάβη • Κίνδυνος φαρμακευτικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας • Αύξηση επιπέδων αμυλάσης • Παροδική θρομβοπενία • Λοιμώξεις (υψηλός κίνδυνος για ενεργοποίηση λοίμωξης από VZV, απαιτείται προφύλαξη)
Ixazomib	<ul style="list-style-type: none"> • Από του στόματος χορήγηση • Δεν χρειάζεται προσαρμογή δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια 	<ul style="list-style-type: none"> • Συμπτώματα από το γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, διάρροια) • Χρειάζεται προσαρμογή δοσολογίας για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (περιορισμένα δεδομένα)

-
- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Σχετικά χαμηλός κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων | <ul style="list-style-type: none">• Μέτριος κίνδυνος περιφερικής νευροπάθειας• Περιφερικό οίδημα• Κυτταροπενίες (κυρίως θρομβοπενία)• Λοιμώξεις (υψηλός κίνδυνος για ενεργοποίηση λοίμωξης από VZV, απαιτείται προφύλαξη) |
|--|--|
-

VZV; ίος ανεμευλογιάς – έρπητα ζωστήρα (varicella-zoster virus)

3.4. Νεότεροι αναστολείς πρωτεασώματος υπό διερεύνηση

Νεότεροι αναστολείς πρωτεασώματος με αυξημένη δραστηριότητα, είτε ευνοϊκότερες φαρμακοδυναμικές ή φαρμακοκινητικές ιδιότητες, είτε ευνοϊκότερη οδό χορήγησης είναι υπό διερεύνηση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των νεότερων φαρμάκων δεν είναι από το καρδιαγγειακό. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες με τους υπάρχοντες αναστολείς πρωτεασώματος για να προσδιοριστεί το προφίλ καρδιοτοξικότητάς τους. Το oprozomib (ONX 0912) προκάλεσε σταθερές θεραπευτικές απαντήσεις σε ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα ή μακροσφαιριναιμία του Waldenström σαν μονήρης παράγοντας, ακόμα και σε ασθενείς ανθεκτικούς στο bortezomib ή το carfilzomib, σε μία φάσης 1b/2 μελέτη για προσαρμογή της δοσολογίας (43). Επίσης εξετάστηκε σε συνδυαστικά σχήματα (με romalidomide και dexamethasone) σε ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα με υποσχόμενα αποτελέσματα (44). Το marizomib (NPI 0052) σαν μονήρης παράγοντας ήταν καλά ανεκτός και φαίνεται να είναι και αποτελεσματικός για το ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα (45). Δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα για τη αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του delanzomib (CEP 18770) σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

4. Μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας των αναστολέων πρωτεασώματος

4.1. Εισαγωγή

Οι αναστολείς πρωτεασώματος και ιδιαίτερα το carfilzomib παρουσιάζουν μια ευρεία γκάμα καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η σε βάθος κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών (**Εικόνα 1**), αλλά και των ενδογενών αντισταθμιστικών μηχανισμών που σχετίζονται με την καρδιοτοξικότητά τους είναι καίριας σημασίας για την σχεδίαση στρατηγικών πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας των υψηλού κινδύνου ασθενών, με απώτερο στόχο την συνέχιση μιας δυνητικά σωτήριας χημειοθεραπευτικής αγωγής. Η διάμεση ηλικία των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα την στιγμή της διάγνωσης είναι 66 έτη, με 54% να είναι 65 και πάνω κατά τη διάγνωση (46). Η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με μειωμένη ενεργότητα του συστήματος ουβικουΐτινης-πρωτεασώματος και με αυξημένη αστάθειά του. Δύο καταστάσεις προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής τοξικότητας από τους αναστολείς πρωτεασώματος. Αρχικά, στους ηλικιωμένους υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση των παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (47) και οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ειδικότερα παρουσιάζουν συχνά ιστορικό έκθεσης σε άλλους δυνητικά καρδιοτοξικούς παράγοντες όπως οι ανθρακυκλίνες και/ή ακτινοθεραπεία στο θώρακα, οι οποίοι αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας (48). Κατά δεύτερον, η γήρανση επάγει αστάθεια του συστήματος πρωτεασώματος σε όλους τους κυτταρικούς τύπους και σχετίζεται με μειωμένη δραστικότητα του συστήματος σύζευξης της ουβικουΐτινης, καθώς επίσης και του

πρωτεασώματος και της λειτουργικότητας του μεταφραστικού παράγοντα (transcription factor) NRF1/NRF2 (μεταφραστικός τροποποιητής των αντιοξειδωτικών/πρωτεοστατικών γονιδίων) (49–51). Κατά συνέπεια, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους αναστολείς πρωτεασώματος είναι λογικό να είναι συχνότερες και πιο έντονες στους ηλικιωμένους.

Το carfilzomib με τις μη αναστρέψιμες ιδιότητες αναστολής πρωτεασώματος σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση υπέρτασης (9-27%) (27,52), καρδιακής ανεπάρκειας/συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (4.1-16.2%) (53)(52), ισχαιμικής καρδιακής νόσου (1.8-17.6%) (53)(52) και αρρυθμιών (2.4-7%) (53)(54). Το bortezomib σχετίζεται επίσης με καρδιαγγειακή τοξικότητα (55)(56)(57), όμως όχι στο βαθμό του carfilzomib. Από την άλλη, ο από του στόματος αναστολέας πρωτεασώματος ixazomib δε σχετίζεται σε γενικές γραμμές με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής τοξικότητας, εκτός από διάσπαρτα δεδομένα (58). Και οι 3 εγκεκριμένοι αναστολείς πρωτεασώματος έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (thrombotic microangiopathy, TMA) (59–61). Παρακάτω θα περιγραφούν οι συχνότερες καρδιακές και αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων πρωτεασώματος.

4.2. Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

4.2.1. Καρδιακή ανεπάρκεια - συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

4.2.1.1. Βασικοί μηχανισμοί

Η ενεργότητα του πρωτεασώματος είναι αυξημένη στην καρδιά σε σύγκριση με άλλους ιστούς (62). Τα μυοκαρδιοκύτταρα είναι τελικά διαφοροποιημένα μετά-μιτωτικά κύτταρα και συνεπώς είναι ευαίσθητα στην αναστολή του πρωτεασώματος (63). Επιπλέον, οι υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις της καρδιάς συνεπάγονται μεγαλύτερους ρυθμούς οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και μεγαλύτερη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που καθιστούν την ρύθμιση της πρωτεϊνικής ισορροπίας απαιτητική (64) (**Εικόνα 1**). Η δυσλειτουργία του πρωτεασώματος υφίσταται σαν εύρημα στην καρδιαγγειακή νόσο (51). Σε διάφορες μορφές μυοκαρδιοπάθειας στον άνθρωπο, όπως η υπερτροφική, η διατακτική και οι σχετιζόμενες με τη δεσμίνη έχουν ανευρεθεί πρωτεϊνικά συσσωματώματα (17), ενώ σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα ανεπαρκουσών καρδιών και σε δείγματα μυεκτομής από καρδιές με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχει παρατηρηθεί σημαντική δυσλειτουργία του πρωτεασώματος (65). Έτσι, η φαρμακολογική αναστολή του πρωτεασώματος είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για την καρδιά, ειδικά όταν συνυπάρχουν καρδιακή δυσλειτουργία και γήρας.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα βασισμένα σε πειράματα σε ζώα στα οποία η αναστολή του πρωτεασώματος οδήγησε σε μυοκαρδιακή δυσλειτουργία (66–68). Οι παθολογοανατομικές εξετάσεις έδειξαν διογκωμένα και κενοδοπιώδη μυοκαρδιακά κύτταρα, πολύμορφα μιτοχόνδρια καθώς και περιαγγειακή και διάμεση ίνωση. Διαπιστώθηκαν επιπλέον διαταραχές στον μεταβολισμό του μυοκαρδιακού κυττάρου καθώς και στην λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων (69). Ο υποθετικός μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για να εξηγήσει την κυτταρική βλάβη που προέκυψε από την αναστολή του πρωτεασώματος είναι η επαγωγή της απόπτωσης λόγω της

συσσώρευσης στο κύτταρο προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών. Για παράδειγμα, η αναστολή του πρωτεασώματος αποτρέπει την αποδόμηση του IκB, του αναστολέα του ΝΚ-κΒ, προκαλώντας μείωση της δραστηριότητας του ΝΚ-κΒ και προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (70,71). Σε μύγες *Drosophila* η στοχευμένη στην καρδιά γενετική αναστολή (knock down) του πρωτεασώματος οδήγησε σε επηρεασμένη καρδιακή συσταλτικότητα και μειωμένη επιβίωση (72). Η αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 2Α (protein phosphatase 2A, PP2A) και η διατάραξη της αυτοφαγίας μέσω της αναστολής του AMPKα και των υπολοίπων αυτοφαγικών στόχων, μπορεί να συμβάλλει ουσιωδώς στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που προκαλείται από το carfilzomib σε ποντίκια (73). Πάλι σε ποντίκια, η μετρίου βαθμού τοπική αναστολή του πρωτεασώματος βρέθηκε να επιδεινώνει την μυοκαρδιακή ισχαιμία / βλάβη εξ επαναιμάτωσης (74), ερχόμενη σε αντίθεση με προηγούμενα δεδομένα που έδειχναν μια προστατευτική επίδραση της συστηματικής αναστολής του πρωτεασώματος στον άξονα ισχαιμίας/επαναιμάτωσης της καρδιάς [ischemia/reperfusion (I/R) hearts] (75) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Πειραματικές μελέτες της επίδρασης της αναστολής του πρωτεασώματος σε μυοκαρδιακά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, T λεμφοκύτταρα και αιμοπετάλια

<u>Πειραματικό μοντέλο</u>	<u>Αναστολέας πρωτεασώματος</u>	<u>Δόση</u>	<u>Διάρκεια αναστολής</u>	<u>Μηχανισμός</u>	<u>Αποτελέσματα</u>
Ενδοθήλιο					
<i>In vitro</i>					
Αορτικοί δακτύλιοι αρουραίων (76,77)	MG132	100–250 nM (χαμηλή δόση)	48h	Αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα του eNOS Αύξηση της έκφρασης αντιοξειδωτικών ενζύμων	Ενισχυμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή προκαλούμενη από την ACh
		50–100 nM (χαμηλή δόση)	72h		
Αορτικοί δακτύλιοι αρουραίων (78)	MG132	50–100 nM (χαμηλή δόση)	48h	Ελαττωμένη παραγωγή υπεροξειδίου και μειωμένα επίπεδα ενδοθηλίνης	Αποτροπή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που επάγεται από τον TNFα

Αορτικά τεμάχια κουνελιών (79)	CFZ	$(10^{-9}$ – 10^{-7} mol/L)			Αυξημένος μυϊκός τόνος, επηρεασμένη αγγειοδιασταλτική απάντηση σε επαγόμενη από NTG, NFP και Ach ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή
<i>Ex vivo</i>					
Υπερχοληστερολαιμικοί χοίροι (80)	MLN-273	0.08 mg/kg s.c. δις εβδομαδιαίως*	12 εβδομάδες	Αποσυσχέτιση από το eNOS	Μειωμένη επαγόμενη από Ach ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων
<i>In vivo</i>					
Υπερχοληστερολαιμικοί χοίροι (81)	MLN-273	0.08 mg/kg s.c. δις εβδομαδιαίως*	12 εβδομάδες	Ελαττωμένη νεφρική ενδοθηλίνη και NFκB και αυξημένη έκφραση eNOS	Βελτιωμένη νεφρική επαγόμενη από Ach ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή
Καρδιά					
<i>In vitro</i>					
Καρδιομυοβλαστικά κύτταρα αρουραίων (68)	BTZ	5-10 nmol/L**	48h ή 72 h	Αυξημένο ER στρες	Κυτταροτοξικότητα και μειωμένη επιβίωση
Μυοκαρδιοκύτταρα νεογέννητων αρουραίων (82)	MG132	0.05 to 0.1 μmol/L (χαμηλή δόση)	24h ή 48h	Μειωμένη έκφραση των Akt1 και erk1/2	Καταστολή της υπερτροφικής ανάπτυξης
<i>In vivo</i>					
Αρουραίοι (68)	BTZ	0.2 mg/kg τρις εβδομαδιαίως	1-3 εβδομάδες	Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και εξάντληση του ATP	Σημαντική μείωση LVEF
Μοντέλα ποντικών με TAC (67)	BTZ	1 mg/kg κάθε 2 ημέρες		Μονοπάτι καλσινευρίνης–NFAT	Καρδιακή υπερτροφία (ψεύτικο χειρουργείο) Διάταση και δυσλειτουργία LV (ομάδα TAC)
Ποντίκια (73)	CFZ	8 mg/kg	2 δόσεις κάθε 48h για 6 ημέρες	Αυξημένη δραστικότητα του PP2A και αναστολή του AMPKα	Επιδείνωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας
Μοντέλα ποντικών με CR-PSMI (74)				Κατεσταλμένη ενεργοποίηση κινάσης Akt και PKCε	Επιδεινώνει τη βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης
Μοντέλα αρουραίων ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (75)	PR-39	10 nmol/kg	Στην αρχή της επαναιμάτωσης	Μειωμένη ενεργοποίηση NFκB, έκφραση ICAM-1 και VCAM-1, διήθηση από ουδετερόφιλα και ενεργότητα μυελοϋπεροξειδάσης	Ελάττωση εμφραγματικής περιοχής

Μοντέλα ποντικών χρόνιας υπερφόρτισης πίεσης (83)	Eroxomicin	0.5 mg/kg/day (μη τοξικά)	5 ημέρες		Αποτροπή υπερτροφίας
Μοντέλα ποντικών με αορτική στένωση (84)	Eroxomicin	0.5 mg/kg (μη τοξικά)		Κατεσταλμένη ενεργοποίηση NFκB	Αποτροπή υπερτροφίας
Αρουραίοι ευαίσθητοι σε Dahl-salt (82)	BTZ	50 μg/kg (χαμηλή δόση)	8 εβδομάδες		Σημαντική μείωση καρδιακής μάζας και λόγου καρδιακής μάζας/μήκος κνήμης
Ποντίκια με επαγόμενη από isoprenaline υπερτροφία (85)	PS-519	1 mg/kg/ημέρα	1 εβδομάδα	Κατεσταλμένη ενεργοποίηση NFκB	Αποτροπή υπερτροφίας στις 7 ημέρες
Μοντέλα γενετικά τροποποιημένων ποντικών με HCM (84)	Eroxomicin	0.5 mg/kg/ημέρα (μη τοξικά)	1 εβδομάδα		Βελτίωση τμηματικής βράχυνσης
T λεμφοκύτταρα					
Tonsilar T cells (86)	Lactacystin	10 μM			Κατεσταλμένος πολλαπλασιασμός T λεμφοκυττάρων
Ποντίκια (87)	Bortezomib	0.75 mg/kg	Δις εβδομαδιαίως 4 ημέρες	Κατεσταλμένη ενεργοποίηση NFκB	Απόπτωση T λεμφοκυττάρων
Αιμοπετάλια					
Ποντίκια (88)	MG132	30 μM			Καταστολή σχηματισμού αποφρακτικού θρόμβου σε καρωτίδες

*μέγιστος βαθμός αναστολής 60% to 80% 1 ώρα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου

**στο εύρος κυτταροστατικής/κυτταροτοξικής επίδρασης στα ανθρώπινα κύτταρα όγκου

Ach; ακετυλοχολίνη, BTZ; bortezomib, CFZ; carfilzomib, CR-PSMI; μυοκαρδιακή αναστολή πρωτεασώματος (cardiomyocyte restricted proteasome inhibition), eNOS; συνθάση ενδοθηλιακού μονοξειδίου αζώτου (endothelial nitric oxide synthase), ER; ενδοπλασματικό δίκτυο, HCM; υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, I/R; ισχαιμία/επαναιμάτωση, LVEF; κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction), NFκB; πυρηνικός παράγοντας κάππα (nuclear factor kappa B), NFP; νιφεδιτίνη, NTG; νιτρογλυκερίνη, TAC; εγκάρσια αορτική συρρίκνωση (transverse aortic constriction), TNF-a; παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα (tumor necrosis factor alpha)

Έχει ενδιαφέρον το γεγονός πως, κάτω από στρεσογόνες συνθήκες, η βραχείας διάρκειας αναστολή του πρωτεασώματος μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση κυρίως στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μειώνοντας την έκταση της, αλλά και αποτρέποντάς την σε μοντέλα ποντικών ευαίσθητα σε Dahl-salt και με χρόνια υπερφόρτιση πίεσης σε υπερτασικά ποντίκια (82) (Πίνακας 3). Το κατά πόσο αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις είναι άμεσες ή έμμεσες μέσω αντισταθμιστικών μηχανισμών στην αναστολή του πρωτεασώματος χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Σε σύγκριση με το bortezomib, το carfilzomib έχει μη αντιστρεπτή σύνδεση με την β-υποομάδα του 20S πρωτεασώματος και στοχεύει πιο ειδικά την καταλυτική ομάδα της χυμοθρυψίνης. Αυτές οι βιοχημικές διαφοροποιήσεις μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα διαφορετική φαρμακοδυναμική σε επίπεδο ιστού, κάτι που υποστηρίζεται από τα διαφορετικά προφίλ τοξικότητας που παρατηρούνται κλινικά ανάμεσα στα δύο φάρμακα. Επιπλέον, η μη αναστρέψιμη πρόσδεση του carfilzomib έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του βαθμού και της διάρκειας αναστολής του πρωτεασώματος σε απύρρηνα ερυθρά αιμοσφαίρια σε σχέση με το bortezomib (89,90). Σε εμπύρρηνα κύτταρα από την άλλη ο κυριότερος παράγων της διάρκειας της αναστολής του πρωτεασώματος είναι ο ρυθμός σύνθεσης νέων πρωτεασωμάτων, που πρακτικά κάνει κάθε αναστολή του πρωτεασώματος σ' αυτά τα κύτταρα αναστρέψιμη. Η ειδική επίδραση της αναστολής του πρωτεασώματος στην καρδιακή δομή και λειτουργία εξαρτάται από τη διάρκεια και το βαθμό της αναστολής λαμβάνοντας υπόψιν την επίδραση των λοιπών παραγόντων πάνω στο μυοκάρδιο (66,67).

4.2.1.2. Επιδημιολογία και συσχέτιση με τα εγκεκριμένα φάρμακα

Το carfilzomib έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τους άλλους αναστολείς πρωτεασώματος (91) (**Πίνακας 4**). Παρόλο που οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τις εκλεκτικές ως προς το φάρμακο και ως προς το όργανο ανεπιθύμητες ενέργειες παραμένουν αδιευκρίνιστοι, η καρδιαγγειακή τοξικότητα του carfilzomib οφείλεται, τουλάχιστον μερικώς, στην ιδιότητα του να αναστέλλει μη αναστρέψιμα το

πρωτεάσωμα (92). Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στην συγκριτικά αυξημένη τοξικότητα του carfilzomib είναι το σαφώς ευρύτερο δοσολογικό του εύρος, σε αντίθεση με το bortezomib, του οποίου η περιφερική νευροπάθεια είναι δοσοεξαρτώμενη και περιορίζει σημαντικά το δοσολογικό εύρος (93).

Πίνακας 4. Κλινικές μελέτες με το carfilzomib και το bortezomib και στοιχεία καρδιαγγειακής τοξικότητας

<u>Μελέτη</u>	<u>Φάρμακο</u>	<u>Σχεδιασμός</u>	<u>Δείγμα</u>	<u>HF/Γενική καρδιακή τοξικότητα</u>	<u>Ισχαιμική καρδιακή νόσος</u>	<u>Αρρυθμία</u>	<u>Θρόμβωση/Αγγειακή τοξικότητα</u>	<u>Αρτηριακή Υπέρταση</u>
Hájek R και συν, 2016 (94)	Μονοθεραπεία με carfilzomib vs. χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών και προαιρετικά cyclophosphamide	Τυχαίο ποιημένη μελέτη φάσης 3	315 ασθενείς με RRMM	-	-	-	-	<u>All grade</u> HTN σε 23 (15%) vs. 9 (6%) για ασθενείς με carfilzomib vs. ομάδα ελέγχου
Durie BGM και συν, 2016 (23)	Lenalidomide και dexamethasone με ή χωρίς bortezomib	Τυχαίο ποιημένη open-label μελέτη φάσης 3	525 ασθενείς με NDMM χωρίς πρόθεση για ASCT	<u>All grade</u> καρδιακά συμβάματα σε 51 (21.2%) vs. 32 (14.2%) και <u>grade ≥3</u> καρδιακά συμβάματα σε 18 (7.5%) vs. 8 (3.5%) για ασθενείς με bortezomib vs. ομάδα ελέγχου	-	<u>All grade</u> αρρυθμίες σε 12 (5%) vs. 12 (5.3%) και <u>grade ≥3</u> αρρυθμίες σε 4 (1.8%) vs. 3 (1.2%) για ασθενείς με bortezomib vs. ομάδα ελέγχου	<u>All grade</u> αγγειακά συμβάματα σε 31 (12.9%) vs. 22 (11.1%) και <u>grade ≥3</u> αγγειακά συμβάματα σε 22 (9%) vs. 21 (9%) για ασθενείς με bortezomib vs. ομάδα ελέγχου	-

Siegel DS και συν, 2018 (95)	Carfilzomib, lenalidomide, και dexamethasone (KRd) vs. lenalidomide και dexamethasone (Rd)	Προκαθορισμένη ανάλυση τυχαίοι οημένων οpen-label μελέτη 3	792 ασθενείς με RRMM (ASPIRE προκαθορισμένη ανάλυση)	<u>All grade HF</u> σε 7.1% vs. 4.1% και <u>grade ≥ 3 HF</u> σε 4.3% vs. 2.1% για την ομάδα KRd vs. την ομάδα Rd	<u>All grade IHD</u> σε 6.9% vs. 4.6% και <u>grade ≥ 3 IHD</u> σε 3.8% vs. 2.3% για την ομάδα KRd vs. την ομάδα Rd	-	-	<u>All grade HTN</u> σε 17.1% vs. 8.7% και <u>grade ≥ 3 HTN</u> σε 6.4% vs. 2.3% για την ομάδα KRd vs. την ομάδα Rd
Facon T και συν, 2019 (30)	Carfilzomib ή bortezomib με melphalan-prednisone	Τυχαίοι οημένοι οopen-label μελέτη 3	955 ασθενείς με NDMM κατάλληλοι για μεταμόσχευση	<u>All grade HF</u> σε 51 (10.8%) vs. 20 (4.3%) και <u>grade ≥ 3 HF</u> σε 39 (8.2%) vs. 13 (2.8%) για carfilzomib vs. bortezomib	<u>All grade IHD</u> σε 14 (3%) vs. 9 (1.9%) και <u>grade ≥ 3 IHD</u> σε 10 (2.1%) vs. 6 (1.3%) για carfilzomib vs. bortezomib	-	-	-
Ailawathi S και συν, 2020 (96)	Χαμηλής vs. υψηλής δόσης carfilzomib με dexamethasone	Τυχαίοι οημένοι μελέτη 2	121 ασθενείς με RRMM	-	-	-	-	<u>All grade HTN</u> σε 16% vs 17% για χαμηλής vs. υψηλής δόσης carfilzomib και <u>grade ≥3 HTN</u> σε 5% των ασθενών
Kumar SK και συν,	Carfilzomib ή bortezomib με lenalidomide	Πολυκεντρική τυχαίοι οημένοι	1087 ασθενείς με NDMM χωρίς	<u>Grade ≥3</u> καρδιακή, πνευμονική και νεφρική	-	-	-	-

2020 (31)	και dexamethasone	η open-label μελέτη φάσης 3	πρόθεση για ASCT	τοξικότητα σε 84 (16%) vs. 25 (5%) για carfilzomib vs. bortezomib (οδηγούμενη από τη διαφορά στη δύσπνοια και HF)				
Kastritis E και συν, 2020 (97)	Από του στόματος melphalan και dexamethasone (MDex) vs. MDex συν bortezomib (BMDex)	τυχαιοποιημένη πολυκεντρική open-label κλινική μελέτη	109 ασθενείς με AL αμυλοείδωση	<u>All grade</u> δύσπνοια σε 13 (24.5%) vs. 20 (35.7%) και <u>grade ≥3</u> δύσπνοια σε 1 (2%) vs. 2 (3.5%) για ασθενείς με BMDex vs. MDex	-	-	-	-
Jackson GH και συν, 2021 (98)	Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone και cyclophosphamide (KRdc) vs. lenalidomide, dexamethasone και cyclophosphamide (Rdc) vs. thalidomide, dexamethasone και	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη open-label μελέτη φάσης 3	1056 ασθενείς με νέα διάγνωση MM υποψήφιοι για μεταμόσχευση	<u>All grade</u> συμβάματα: HF σε 5 (1%), πνευμονικό οίδημα σε 4 (0.8%) και <u>grade ≥3</u> συμβάματα: HF σε 4 (0.8%), πνευμονικό οίδημα σε 2 (0.4%) για την ομάδα KRdc vs. κανενός στην ομάδα ελέγχου Rdc/Tdc	<u>All grade</u> MI σε 2 (0.4%) και <u>grade ≥3</u> MI σε 2 (0.4%) για την ομάδα KRdc vs. κανενός στην ομάδα ελέγχου Rdc/Tdc	-	<u>All grade</u> DVT σε 36 (7.1%) vs. 34 (6.6%) και <u>grade ≥3</u> DVT σε 6 (1.2%) vs. 7 (1.4%) για την ομάδα KRdc vs. κανενός στην ομάδα ελέγχου Rdc/Tdc	<u>All grade</u> HTN σε 3 (0.6%) vs. 3 (0.6%) και <u>grade ≥3</u> HTN σε 2 (0.4%) vs. 1 (0.2%) για την ομάδα KRdc vs. κανενός στην ομάδα ελέγχου Rdc/Tdc

	cyclophosphamide (Tdc)							
Yong KL και συν, 2021 (99)	Carfilzomib ή bortezomib με cyclophosphamide και dexamethasone (KCd vs. VCd) ακολουθούμενα από συντήρηση με carfilzomib	Πολυκεντρική τυχαίοισημένη μελέτη	300 ασθενείς με δεύτερης γραμμής θεραπεία για MM	<u>All grade</u> καρδιακά συμβάματα σε 17 (8.7%) vs. 8 (8.3%) για την ομάδα KCd vs. την ομάδα VCd και <u>grade ≥3</u> καρδιακά συμβάματα μόνο στην ομάδα KCd, 6 (3.6%)	-	-	<u>All grade</u> HTN σε 10 (5.1%) vs. 2 (2.1%) για την ομάδα KCd vs. την ομάδα VCd και <u>grade ≥3</u> HTN μόνο στην ομάδα KCd, 7 (3.6%)	-
Gregersen H και συν, 2021 (100)	Συντήρηση με carfilzomib και dexamethasone	Τυχαίοι ποιημένη open-label μελέτη φάσης 2	168 ασθενείς με ASCT διάσωσης με MM	-	-	<u>All grade</u> και <u>grade ≥3</u> AF σε 1 (1%) vs. 1 (1%) για την ομάδα συντήρησης με carfilzomib-dexamethasone vs. την ομάδα ελέγχου	<u>All grade</u> θρόμβωση σε 1 (1%) και <u>grade ≥3</u> θρόμβωση σε 1 (1%) για την ομάδα συντήρησης με carfilzomib-dexamethasone vs. την ομάδα ελέγχου	<u>All grade</u> HTN σε 15 (18.3%) vs. 3 (3.5%) και <u>grade ≥3</u> HTN σε 3 (4%) vs. 1 (1%) για την ομάδα συντήρησης με carfilzomib-dexamethasone vs. την ομάδα ελέγχου
Bahlis NJ και συν, 2021 (101)	Venetoclax συν daratumumab και dexamethasone με ή χωρίς	Μελέτη φάσης 1	48 ασθενείς με RRMM	<u>All grade</u> δύσπνοια σε 5 (21%) vs. 7 (29%) και <u>grade ≥3</u> σε κανέναν vs. 1 (4%) για	-	-	-	<u>All grade</u> HTN σε 2 (8%) vs. 8 (33%) και <u>grade ≥3</u> σε κανέναν vs. 4 (17%) για ασθενείς

bortezomib (VenDVd vs. VenDd)	ασθενείς με VenDVd vs. VenDd	με VenDVd vs. VenDd
-------------------------------------	------------------------------------	------------------------

AF; κοιλιακή μαρμαρυγή (atrial fibrillation), ASCT; αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων (autologous stem-cell transplantation), DVT; εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (deep vein thrombosis), HF; καρδιακή ανεπάρκεια (heart failure), HTN; υπέρταση, IHD; ισχαιμική καρδιακή νόσος (ischemic heart disease), MI; έμφραγμα μυοκαρδίου (myocardial infarction), MM; πολλαπλό μυέλωμα (multiple myeloma), NDMM; νέας διάγνωσης πολλαπλό μυέλωμα (newly diagnosed multiple myeloma), RRMM; υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα (relapsed/refractory multiple myeloma)

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση 24 κλινικών μελετών (53), η επίπτωση καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 18.1% και η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 4.1% για τους ασθενείς που ελάμβαναν carfilzomib. Παρόμοια ευρήματα παρουσιάστηκαν και σε μία ακόμα μεταανάλυση (102) που συμπεριέλαβε 5,583 ασθενείς και μία μεταανάλυση (103) με ασθενείς υπό carfilzomib που παρουσίασαν πάνω από 2.5 φορές αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή τοξικότητα συγκρινόμενη με ομάδες ελέγχου. Τα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) σε ασθενείς με carfilzomib είναι περιορισμένα. Σε μία προοπτική μελέτη, ασθενείς υπό αναστολείς πρωτεασώματος εμφάνισαν σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας με φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (104). Μία παρουσίαση περιστατικού έδειξε έναν ασθενή με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας (105). Η αρτηριακή υπέρταση είναι στενά συνδεδεμένη με την παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (106) και είναι επίσης και η συχνότερη καρδιαγγειακή ανεπιθύμητη ενέργεια του carfilzomib. Σύμφωνα με αυτά, όπως παρουσιάζεται και

σε πρόσφατη προοπτική μελέτη και στο ειδικό μέρος της παρούσας διατριβής, σε 48 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που ελάμβαναν carfilzomib, βρήκαμε πως η επιδείνωση της δομής και της λειτουργίας του αριστερού κόλπου καθώς και η επιδείνωση της τμηματικής επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας προηγήθηκαν της μείωσης του κλάσματος εξώθησης, το οποίο παρόλαυτα παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων (107). Από την άλλη, οι αλλαγές αυτές ήταν ανεξάρτητες των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης, της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της φλεγμονής και των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης, υποδηλώνοντας μία τουλάχιστον μερικώς άμεση επίδραση του carfilzomib στη διαστολική δυσλειτουργία (107).

Παρόλο που τα δεδομένα είναι γενικά περιορισμένα, έχουν αναγνωριστεί κάποιοι παράγοντες κινδύνου που μπορούν ειδικά να προβλέπουν την καρδιαγγειακή τοξικότητα από το carfilzomib. Ειδικότερα, τα δεδομένα από μελέτες με το carfilzomib υποδηλώνουν ότι η προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος (108), η ηλικία >75 έτη, η παχυσαρκία, το σχήμα χορήγησης carfilzomib δις εβδομαδιαίως (52), η σύγχρονη χορήγηση ανοσοτροποποιητών (109), οι δόσεις carfilzomib >45mg/m² (53) και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (54) δύνανται να αυξήσουν την προδιάθεση για καρδιαγγειακή τοξικότητα.

Σχετικά με το bortezomib, μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 1,790 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (110) ανέφερε μια μη σημαντική αύξηση στον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης (propensity score matching) ανάμεσα σε ασθενείς που ελάμβαναν bortezomib και lenalidomide. Τα αποτελέσματα αυτά δεν άλλαξαν ουσιωδώς μετά από προσαρμογή για την ύπαρξη προηγούμενου ιστορικού καρδιακής ανεπάρκειας. Λόγω του σχετικά μικρού μεγέθους δείγματος, απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να

ξεκαθαριστεί ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας που λαμβάνουν bortezomib. Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε μία αναδρομική ανάλυση 3,954 ασθενών από μελέτες φάσης 2 και 3 που ερεύνησαν τη χορήγηση bortezomib σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (111) και σε μία μεταανάλυση που συμπεριέλαβε 25 προοπτικές, φάσης 2 και 3 μελέτες με 4,330 ασθενείς με διάφορους τύπους συμπαγών και αιματολογικών κακοηθειών (112). Ο **Πίνακας 4** παρουσιάζει μελέτες με δεδομένα καρδιαγγειακής τοξικότητας από το bortezomib.

Στην επιδραστική μελέτη TOURMALINE (33) που οδήγησε στην έγκριση του ixazomib από τον αμερικανικό οργανισμό φαρμάκων FDA, δεν αναφέρθηκαν σημαντικές διαφορές στην καρδιαγγειακή τοξικότητα ανάμεσα στο ixazomib και την ομάδα ελέγχου. Παρομοίως, τα συμβάματα καρδιαγγειακής τοξικότητας δεν ήταν συχνά για τους συνδυασμούς με ixazomib σε πρόσφατη μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (113). Μέχρι τώρα, μία μόνο αναφορά περιστατικού προέβαλε καρδιαγγειακή τοξικότητα από το ixazomib που αφορούσε επιδείνωση λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (58). Παρουσιάστηκε ειδικότερα ένα επεισόδιο οξείας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας μετά από θεραπεία με ixazomib, ενώ η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας δεν αποκαταστάθηκε μετά τη διακοπή του ixazomib.

4.2.1.3. Παράγοντες κινδύνου, πρόληψη και προληπτικός έλεγχος

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας (European Society of Cardiology, ESC) για την καρδιοογκολογία (114) προτείνουν ένα σχέδιο παρακολούθησης για

τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος, ενώ η γενικότερη αντιμετώπιση προκύπτει από γνώμες ειδικών σε άρθρα τοποθέτησης και κατευθυντήριες οδηγίες για άλλα καρδιοτοξικά αντικαρκινικά φάρμακα. Πριν από την έναρξη ενός δυνητικά καρδιοτοξικού παράγοντα η ενδεδειγμένη αξιολόγηση του ασθενούς με σταδιοποίηση είναι θεμελιώδους σημασίας. Αυτή περιλαμβάνει λεπτομερή κλινική εξέταση και λήψη εκτενούς ιατρικού ιστορικού με έμφαση στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσηση και καρδιαγγειακή τοξικότητα (114–116).

Ο **Πίνακας 5** παρουσιάζει μια προτεινόμενη προσέγγιση βασισμένη στην σταδιοποίηση κινδύνου πριν από έναρξη θεραπείας από την εταιρία καρδιακής ανεπάρκειας και την διεθνή καρδιοογκολογική (Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society, HFA-ICOS), αλλά και άλλες δημοσιευμένες συστάσεις και δεδομένα (114,116). Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) είναι η μόνη υπερηχογραφική παράμετρος που συστήνεται για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς πριν από τη χορήγηση carfilzomib (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**) (116–118). Στη διαδικασία αυτή της διαστρωμάτωσης μπορεί να είναι χρήσιμοι και άλλοι καρδιακοί και περιφερικοί αιμοδυναμικοί παράμετροι, όμως χρειάζεται περαιτέρω έγκρισή τους. Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ο λόγος της διαφραγματικής τιμής E/Ea πριν την έναρξη θεραπείας σχετίστηκε με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το carfilzomib σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (119). Έχει ενδιαφέρον να σημειωθεί πως ένα πρόσφατο σκορ διαστρωμάτωσης κινδύνου για καρδιαγγειακή τοξικότητα συμπεριέλαβε την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τη συνολική επιμήκη παραμόρφωση (global longitudinal strain, GLS), τη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης, τη συστολική αρτηριακή πίεση και την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) και παρουσίασε υψηλή (90%) αρνητική προγνωστική αξία σε 116 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν carfilzomib (120). Παρόλαυτα, το μοντέλο αυτό απαιτεί επιπλέον επικύρωση σε ανεξάρτητο μεγαλύτερο δείγμα.

Πίνακας 5. Προτάσεις για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής τοξικότητας από αναστολείς πρωτεασώματος βάσει δημοσιευμένων συστάσεων

<u>Κατηγορίες κινδύνου /</u> <u>Ανεπιθύμητες</u> <u>ενέργειες</u>	<u>Παράγοντες κινδύνου /</u> <u>Παράμετροι</u>	<u>Ορισμός</u>	<u>Σύσταση</u>
Διαστρωμάτωση κινδύνου πριν την έναρξη θεραπείας			
Πολύ υψηλού κινδύνου (114,116)	Γνωστή μυοκαρδιοπάθεια, CAD, CVD, PVD	Οποιοσδήποτε από τους παράγοντες πολύ υψηλού κινδύνου	Παραπομπή σε κέντρο με τμήμα καρδιολογίας (114,116), υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση κάθε 3 κύκλους (IIa,B), NP κάθε κύκλο για τους πρώτους 6 κύκλους (IIa,B) (114)
Υψηλού κινδύνου (114,116)	DVT, PE, LVEF<50%, QTc>480msec, ηλικία>75, προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνες	Οποιοσδήποτε από τους παράγοντες υψηλού κινδύνου ή ≥3 παράγοντες μετρίου - υψηλού κινδύνου ή ≥2 παράγοντες μετρίου - υψηλού και ≥1 μετρίου - χαμηλού ή ≥1 παράγοντας μετρίου - υψηλού και ≥3 μετρίου - χαμηλού	Παραπομπή σε κέντρο με τμήμα καρδιολογίας (114,116), υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση κάθε 3 κύκλους (IIa,B), NP κάθε κύκλο για τους πρώτους 6 κύκλους (IIa,B) (114)
Μετρίου κινδύνου (114,116)	<u>Παράγοντες μετρίου - υψηλού:</u> LVEF=50-54%, QTc=450-480msec (άνδρες), 460-480msec (γυναίκες), AF, κοιλιακός πτερυγισμός <u>Παράγοντες μετρίου - χαμηλού:</u> cTn ή NPs άνω των τιμών αναφοράς, DM, υπερλιπιδαιμία, CKD, προηγούμενη ακτινοθεραπεία στο θώρακα, κάπνισμα, BMI>30kg/m ²	1-2 παράγοντες μετρίου - υψηλού κινδύνου ή 1 παράγοντας μετρίου - υψηλού και 0-2 μετρίου - χαμηλού ή 2-4 παράγοντες μετρίου - χαμηλού	Στενή καρδιαγγειακή παρακολούθηση, εξέταση για καρδιολογική παραπομπή(114,116), υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση κάθε 3 κύκλους (IIb,C), NP κάθε κύκλο για τους πρώτους 6 κύκλους (IIa,B) (114)
Χαμηλού κινδύνου (114,116)		0-1 παράγοντες μετρίου – χαμηλού κινδύνου	Καρδιαγγειακή παρακολούθηση σύμφωνα με την τοπική πρακτική (114,116); υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση κάθε 3 κύκλους (IIb,C), NP κάθε κύκλο για τους πρώτους 6 κύκλους (IIa,B) (114)
Καρδιακή αμυλοείδωση (114)			Υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση κάθε 3 κύκλους (IIa,C), NP και cTn κάθε 3-6 μήνες (I,B) (114)

Εκτιμώμενος υψηλός κίνδυνος για καρδιοτοξικότητα (115)	‡LVEF<50%, προηγούμενη έκθεση σε anthracycline ή συνδυασμό anthracycline-transtuzumab, προηγούμενη ακτινοθεραπεία στο θώρακα, ηλικία >75, υπέρταση, διαβήτης ή κάπνισμα	‡Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις σχετικά με αριθμό των παραγόντων κινδύνου	‡Εναρξη καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (115)
Παρακολούθηση υποκλινικής καρδιοτοξικότητας			
Καρδιακή τοξικότητα (απεικόνιση)	LVEF μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος ή CMR (121) Χρονικά σημεία: Αρχικά (I,C), κάθε 3 κύκλους (114)	Ορισμός καρδιοτοξικότητας ως LVEF<50% και/ή >10% απόλυτη μείωση από αρχική (114)	‡Εναρξη καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (91,115,118); Αναστολή θεραπείας;; (όχι ενδείξεις)
	GLS	>15% σχετική μείωση από αρχική (114)	‡Εναρξη καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (91,115)
	Δείκτες διαστολικής λειτουργίας LV ή μεγέθους και λειτουργίας LA	Όχι συστάσεις	Όχι συστάσεις
Καρδιακή τοξικότητα (βιοδείκτες) (114,122)	cTn	Αύξηση (όχι ενδείξεις σχετικά με το βαθμό)	‡Εναρξη καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (91,115), Υπερηχοκαρδιογραφία, Αποκλεισμός ACS
	NP: Χρονικά σημεία: Αρχικά (I,C για πολύ υψηλού/υψηλού κινδύνου και IIa,C για χαμηλού/μεσαίου) και σε κάθε κύκλο στους πρώτους 6 κύκλους (114,122)	Αύξηση (όχι ενδείξεις σχετικά με το βαθμό) Έναρξη καρδιοπροστατευτικής θεραπείας	Όχι ενδείξεις για ενέργειες μετά την αύξηση
Αγγειακή τοξικότητα (βιοδείκτες)	‡Ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω FMD, PWV	Όχι συστάσεις	Όχι συστάσεις
Αγγειακή τοξικότητα (αιμοδυναμική)	Παρακολούθηση πίεσης μέσω ABPM, HBPM Χρονικά σημεία: Αρχικά και HBPM εβδομαδιαίως στους πρώτους 3 μήνες και μηνιαίως μετέπειτα (91,114,115)	>130/80 για ABPM, >135/85 για HBPM	Έναρξη/τροποποίηση αντιυπερτασικής αγωγής (Προτιμώνται ACEi/ARB, CCB) (91,114,115,123)
Θεραπεία υποκλινικών και κλινικά εμφανών επιπλοκών			
Ασυμπτωματική επιδείνωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας ή ενδείξεις μυοκαρδιακής βλάβης	LVEF και GLS μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος ή CMR (121)	LVEF<50%, ή >10% απόλυτη μείωση ή GLS σχετική μείωση >15% ή Αύξηση τροπονίνης (όχι ενδείξεις σχετικά με το βαθμό) (114)	‡Εναρξη καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (91,115,118)
Καρδιακή ανεπάρκεια (91,115,124) (118)	NPs, LVEF, διαστολική δυσλειτουργία	LVEF <50% & συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με τις οδηγίες από AHA και ESC (HFmrEF, HFmrEF) (118) (124)	*Θεραπεία σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες. Έναρξη θεραπείας καρδιακής ανεπάρκειας (124); ‡Η αντικαρκινική θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να ξαναξεκινά στην ίδια ή μειωμένη δόση όταν το στάδιο

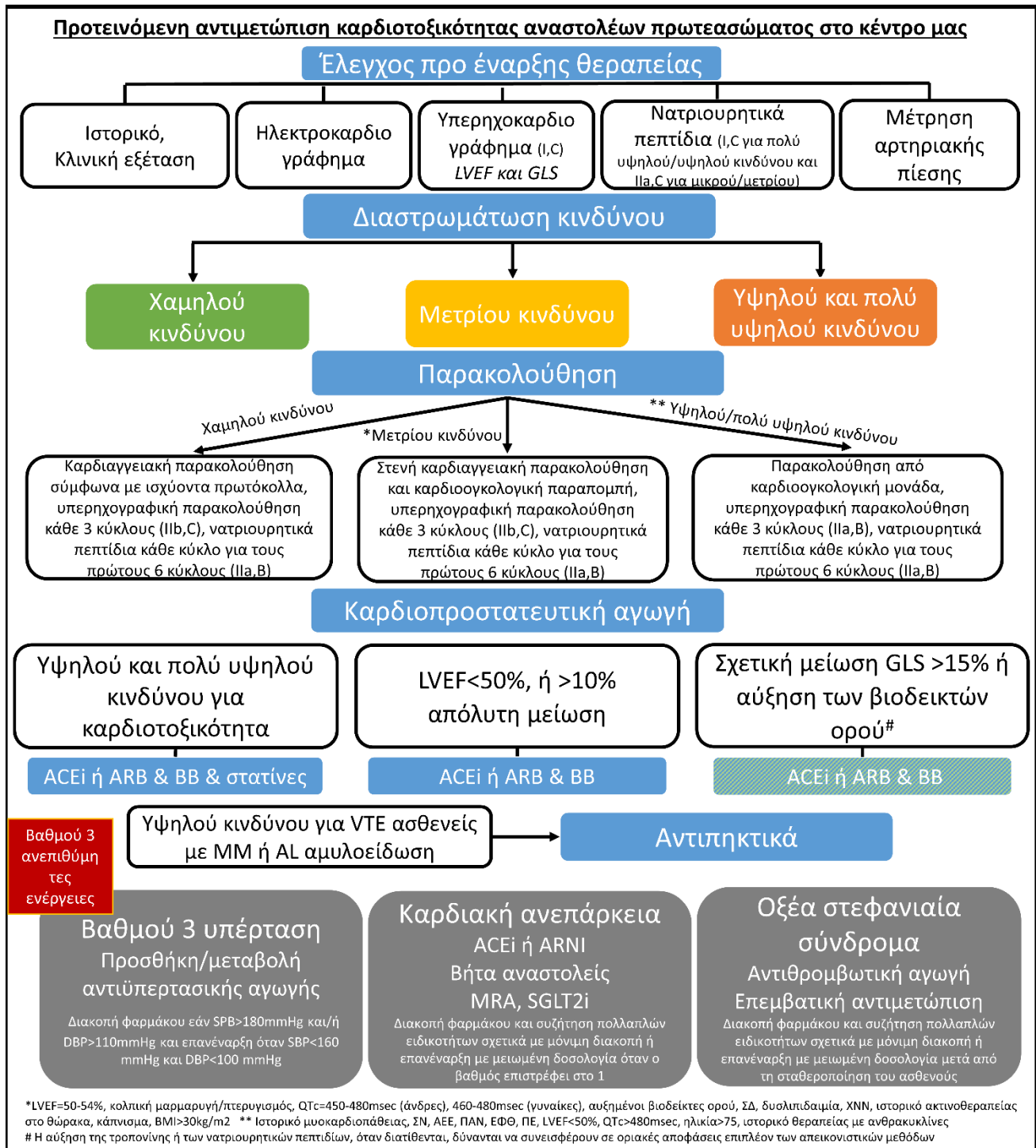
			τοξικότητας επιστρέφει στο 1 (91) (όχι ενδείξεις)
Υπέρταση σταδίου ≥3 (91,114,115)	Αρτηριακή πίεση ιατρείου	>160/100 mmHg ή επιπλεγμένη (κακοήθης υπέρταση, παροδικό ή μόνιμο νευρολογικό έλλειμα, υπερτασική κρίση)	Έναρξη/τροποποίηση αντιυπερτασικής αγωγής (91,115) Η αντικαρκινική θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν SPB>180mmHg η/και DBP>110mmHg και να ξεκινάει όταν SBP<160 mmHg και DBP<100 mmHg (91,114)
ACS	HKΓ, τροπονίνη	Αύξηση τροπονίνης >99 ^ο εκατοστημόριο του URL και συμπτώματα οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή νέες ισχαιμικές HKΓ αλλοιώσεις / παθολογικά κύματα q or Απεικονιστικά ευρήματα νέας απώλειας μυοκαρδίου ή νέες τμηματικές διαταραχές κινητικότητας με πρότυπο συμβατό με ισχαιμία (125)	*Θεραπεία του ACS σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (126,127). Όχι ενδείξεις για τη διακοπή αντικαρκινικής θεραπείας μετά το ACS.

* **υποδεικνύει συστάσεις από κατευθυντήριες οδηγίες για άλλα καρδιοτοξικά αντικαρκινικά φάρμακα, οι οποίες γενικεύονται για τους αναστολείς πρωτεασώματος**

‡ **υποδεικνύει συστάσεις για αναστολείς πρωτεασώματος από άρθρα τοποθετήσεων και όχι από συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών**

Η καρδιοπροστατευτική θεραπεία αναφέρεται σε β-αναστολείς, κατά προτίμηση nebivolol και carvedilol και ACEi/ARBs
Η θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας αναφέρεται σε β-αναστολείς, ACEi/ARBs και MRAs, ARNIs, SGLT2i
ABPM; περιπατητική παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης (ambulatory blood pressure monitoring), ACEi; αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ACS; οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (acute coronary syndrome), ARB; αποκλειστής υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, ARNI; αποκλειστής αγγειοτενσίνης-αναστολέας νεπριλυσίνης, BMI; δείκτης μάζας σώματος (body mass index), CAD; στεφανιαία νόσος (coronary artery disease), CCB; αναστολέας διαύλων ασβεστίου, CKD; χρόνια νεφρική νόσος (chronic kidney disease), CMR; μαγνητική τομογραφία καρδιάς (cardiac magnetic resonance), CVD; αγγειακή εγκεφαλική νόσος (cerebrovascular disease), DBP; διαστολική αρτηριακή πίεση (diastolic blood pressure), DM; σακχαρώδης διαβήτης (diabetes mellitus), DVT; εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (deep venous thrombosis), FMD; επαγόμενη από τη ροή διαστολή (flow-mediated dilation), GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), HBPM; παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης κατ' οίκον (home blood pressure monitoring), HF; καρδιακή ανεπάρκεια (heart failure), LA, αριστερός κόλπος (left atrial), LV; Αριστερή κοιλία (left ventricle), LVEF; κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction), MRA; αναστολέας υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, NP; νατριουρητικά πεπτίδια (natriuretic peptide), PE; πνευμονική εμβολή (pulmonary embolism), PVD; περιφερική αγγειακή νόσος (peripheral vascular disease), PWV; ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity), SBP; Συστολική αρτηριακή πίεση (systolic blood pressure), SGLT2i; αναστολέας συμμεταφορέα-2 νατρίου/γλυκόζης, URL; ανώτερη τιμή αναφοράς (upper reference value)

Εικόνα 2. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της τοξικότητας από τους αναστολείς πρωτεασώματος στο καρδιοογκολογικό κέντρο μας. Ο αλγόριθμος αποτελείται από συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών ειδικές για τους αναστολείς πρωτεασώματος, συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών για παραδοσιακά καρδιοτοξικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα και συστάσεις από κείμενα συμφωνίας ειδικών. Οι συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την παρακολούθηση με υπερηχογράφημα και βιοδείκτες δεν στηρίζονται σε ισχυρές ενδείξεις. Το διαγραμμισμένο κουτί υποδεικνύει χαμηλή ισχύ ένδειξης και οι αποφάσεις θα πρέπει να παίρνονται μετά από συμφωνία πολλαπλών ειδικοτήτων βασισμένη στο συνδυασμό βιοδεικτών και κλινικών ευρημάτων. AEE: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΕΦΘ: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, ΠΑΝ: Περιφερική αγγειακή νόσος, ΠΕ: Πνευμονική εμβολή, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος, ACEi; αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB; αποκλειστής υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, ARNI; αποκλειστής αγγειοτενσίνης-αναστολέας νεπριλυσίνης, ΒΒ; βήτα αναστολέας, DBP; διαστολική αρτηριακή πίεση, GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση, LVEF; κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, ΜΜ; πολλαπλό μυέλωμα, ΜRΑ; αναστολέας υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, SBP; συστολική αρτηριακή πίεση, SGLT2i; αναστολέας συμμεταφορέα-2 νατρίου/γλυκόζης, VTE; φλεβικός θρομβοεμβολισμός



Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με carfilzomib θα πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο πριν την έναρξη της θεραπείας [βαθμός σύστασης (class of

recommendation) I, επίπεδο τεκμηρίωσης (level of evidence) C] και κάθε 3 κύκλους μετέπειτα (IIa,B για τους πολύ υψηλού / υψηλού κινδύνου και IIb,C για τους χαμηλού / μεσαίου κινδύνου) για ενδείξεις καρδιοτοξικότητας (91,114,115,121,128) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**). Το GLS μπορεί να αναγνωρίζει νωρίτερα τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία σε σχέση με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction, LVEF) (129). Πρόσφατα, η μελέτη SUCCOUR trial υπέδειξε πως, σε ένα πλαίσιο τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης μελέτης, η στρατηγική παρακολούθησης με το GLS ήταν πιο ευαίσθητη για την έναρξη καρδιοπροστατευτικής αγωγής σε σχέση με την παρακολούθηση με το LVEF μετά από 1 χρόνο παρακολούθησης (130). Παρόλαυτα, η ανάλυση των δεδομένων από την παρακολούθηση των ασθενών στα 3 χρόνια δεν έδειξε διαφορά μεταξύ της καρδιοπροστασίας με βάση το GLS και αυτής με βάση το LVEF (131). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν το LVEF σαν την πιο έγκυρη, ευρέως διαθέσιμη παράμετρο (ειδικά με τη χρήση τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας) για την παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με τους αναστολείς πρωτεασώματος. Βεβαίως το GLS συστήνεται να μετράται επιπλέον του LVEF για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών (114). Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (cardiac magnetic resonance, CMR) ενδείκνυται σε ασθενείς με μη αποδεκτές υπερηχοκαρδιογραφικές εικόνες, ή όταν απαιτούνται τεχνικές χαρακτηρισμού ιστού (tissue characterization) (114,121). Έχει σημασία να τονιστεί πως τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια τεχνική απεικόνισης για λόγους αξιοπιστίας της σύγκρισης (115). Σε μία προοπτική μελέτη, τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (natriuretic peptides, NPs) στους πρώτους κύκλους της θεραπείας με carfilzomib σχετίστηκαν με μια αύξηση κατά 36 φορές του κινδύνου για καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάματα (104). Τα νατριουρητικά πεπτίδια θα πρέπει να μετρούνται πριν την έναρξη της θεραπείας (I,C για τους πολύ

υψηλού / υψηλού κινδύνου και Πα,C για τους χαμηλού / μεσαίου κινδύνου) και σε κάθε κύκλο για τους πρώτους 6 κύκλους θεραπείας με carfilzomib ή bortezomib (Πα,B) (114,122) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**). Οι ασθενείς με AL καρδιακή αμυλοείδωση που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος ειδικότερα θα πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχοκαρδιογράφημα κάθε 3 κύκλους (Πα,C) και νατριουρητικά πεπτιδία και καρδιακή τροπονίνη κάθε 3-6 μήνες (I,B) (114). Βεβαίως, πρέπει να σημειωθεί πως οι ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή AL αμυλοείδωσης έχουν άλλους λόγους να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (132). Οι συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών είτε με υπερηχοκαρδιογράφημα, είτε με βιοδείκτες δε βασίζονται σε γενικές γραμμές σε υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης (κατά κύριο λόγο C και B) (114).

4.2.1.4. Καρδιοπροστασία σε υψηλού κινδύνου ασθενείς και σε υποκλινική καρδιοτοξικότητα

Λόγω του γεγονότος πως οι ειδικές συστάσεις για την αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας από αναστολείς πρωτεασώματος είναι περιορισμένες, μπορούν να εφαρμοστούν συστάσεις που αφορούν παραδοσιακά καρδιοτοξικούς αντικαρκινικούς θεραπευτικούς παράγοντες (114,115) μέχρι να υπάρχουν ειδικά δεδομένα. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος και έχουν είτε χαμηλό LVEF προ της έναρξης θεραπείας, είτε υψηλό κίνδυνο για καρδιοτοξικότητα θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή για καρδιοπροστατευτική θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi) ή αποκλειστή υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (angiotensin receptor

blockers, ARBs) και β-αναστολείς, κατά προτίμηση carvedilol ή nebivolol όπως φαίνεται στον **Πίνακα 5** (114,115,124). Στους ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου για καρδιοτοξικότητα θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή στατίνης για πρωτογενή πρόληψη (114). Η ασυμπτωματική πτώση του LVEF στο 40-49%, ή η σχετική επιδείνωση του GLS κατά 15%, ή η αύξηση των καρδιακών βιοδεικτών κατά τη διάρκεια καρδιοτοξικής χημειοθεραπείας μπορούν δυνητικά να είναι ενδείξεις έναρξης καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (115). Η μείωση του LVEF θεωρείται πως είναι περισσότερο κλινικά σημαντική σαν πιθανή ένδειξη για την έναρξη καρδιοπροστασίας σε σύγκριση με τις μεταβολές του GLS. Λόγω της έλλειψης ειδικών δεδομένων, στο νοσοκομείο μας, θεωρούμε ότι η καρδιακή τροπονίνη και τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι επικουρικοί δείκτες, οι οποίοι, όταν είναι διαθέσιμοι, μπορούν να βοηθήσουν σε οριακές αποφάσεις σχετικά με την καρδιοπροστασία σε συνδυασμό πάντα με τα απεικονιστικά ευρήματα. Το κατά πόσο το carfilzomib θα πρέπει να διακόπτεται σε ασυμπτωματική πτώση του LVEF στο 40-49% και σε ποιο βαθμό η αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων θα πρέπει να σημάνει παρέμβαση είναι ακόμα αδιευκρίνιστα (115,118,124) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**).

4.2.1.5. Αντιμετώπιση των επιπλοκών της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης του carfilzomib, χορηγούνται υγρά ενδοφλεβίως για να μειωθεί ο κίνδυνος επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και του συνδρόμου λύσης όγκου (91,133). Η χορήγηση υγρών θα πρέπει να είναι συντηρητική, στοχεύοντας στα 250–500mL φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως για κάθε δόση του carfilzomib στον κύκλο 1, ενώ η επιπλέον ενυδάτωση στους μετέπειτα κύκλους θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού

(91,133). Όταν η αρχική δόση χορήγησης του carfilzomib είναι 70 mg/m^2 αυτή θα μπορεί να μειωθεί στα 56 mg/m^2 και μετέπειτα στα 45 mg/m^2 για λόγους τοξικότητας, ενώ για αρχική δόση 56 mg/m^2 μπορεί να μειωθεί στα 45 mg/m^2 και 36 mg/m^2 και για αρχική δόση 27 mg/m^2 στα 20 mg/m^2 και 15 mg/m^2 αντίστοιχα (134). Όσον αφορά το bortezomib, οι αντίστοιχες δοσολογικές μειώσεις είναι από 1.3 mg/m^2 σε 1 mg/m^2 , ή από 1 mg/m^2 σε 0.7 mg/m^2 (135). Σε περίπτωση δύσπνοιας ή άλλων συμπτωμάτων ύποπτων για καρδιακή συμμετοχή, το carfilzomib θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής θα πρέπει να επανελέγχεται διαγνωστικά.

Οι ασθενείς με συμπτωματική επιδείνωση του LVEF θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας (114,118,124). Η συμπτωματική επιδείνωση του LVEF θα πρέπει επίσης να αντιμετωπίζεται με διακοπή της χορήγησης του carfilzomib (108). Σύμφωνα με ένα δημοσιευμένο άρθρο συμφωνίας, δεν μπορούν να δοθούν συγκεκριμένες συστάσεις για την τυχόν επανέναρξη του carfilzomib μετά από την αποκατάσταση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας είτε αυτή είναι πλήρης είτε όταν αυτή καταστεί ασυμπτωματική (91,133). Το carfilzomib μπορεί ή να διακοπεί οριστικά ή να ξαναξεκινήσει σε μειωμένη δόση. Σε κάθε περίπτωση η κάθε απόφαση επιβάλλεται να είναι εξατομικευμένη και να λαμβάνεται μετά από διαβούλευση διαφόρων σχετιζόμενων ειδικοτήτων (91,133) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**). Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος, η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης πρέπει να βασίζεται στη παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων, $\text{LVEF} > 50\%$ και ευρημάτων δομικής καρδιακής αλλοίωσης (όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας), ή διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ή αυξημένων πιέσεων πλήρωσης αριστερής κοιλίας, ή αυξημένων νατριουρητικών πεπτιδίων (124). Η αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο

κλάσμα εξώθησης περιλαμβάνει διουρητικά για τη συμφόρηση, θεραπεία της υπέρτασης και συμβουλευτική για την τροποποίηση του τρόπου ζωής (124).

4.2.1.6. Τρέχοντα επιστημονικά ευρήματα

Μετά από θεραπεία με carfilzomib σε ανθρώπους τόσο η συστολική, αλλά και η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας έχουν φανεί να επηρεάζονται (108,136,137) όπως παρουσιάζεται και στο ειδικό τμήμα της παρούσας διατριβής (107). Σε μια προοπτική μελέτη από το κέντρο μας με ασθενείς που λαμβάνουν carfilzomib, παρατηρήθηκε μια αναστρέψιμη μείωση του LVEF κατά $\geq 20\%$ στο 12% αυτού του πληθυσμού (108). Μια άλλη προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε 88 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και έδειξε πως το GLS επιδεινώθηκε, ενώ ο επιπολασμός της διαστολικής δυσλειτουργίας αυξήθηκε μετά από 6 μήνες θεραπεία με carfilzomib (136). Στο ειδικό μέρος αυτής της διατριβής παρουσιάζονται τα ευρήματα της παρακολούθησης με υπερηχοκαρδιογραφήματα 48 ασθενών με ανθεκτικό/υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν carfilzomib. Σ' αυτούς τους ασθενείς η τμηματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και η επιδείνωση της δομής και λειτουργίας του αριστερού κόλπου προηγήθηκαν της συνολικής συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (107). Έχει ενδιαφέρον το γεγονός πως οι αρχικές αυτές αλλαγές σχετίστηκαν με την ενεργότητα του πρωτεασώματος στα μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος και ήταν ανεξάρτητα των μεταβολών της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της αρτηριακής πίεσης και της αρτηριακής σκληρίας. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν μια άμεση συσχέτιση ανάμεσα στο carfilzomib και τη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία ανεξάρτητα από τα άλλα

φάρμακα των θεραπευτικών συνδυασμών ή από συνυπάρχουσα παράλληλη αγγειακή τοξικότητα. Η εξακρίβωση της ιδανικής προληπτικής στρατηγικής για την αποτροπή της άμεσης ή έμμεσης (μέσω προσβολής των περιφερικών αγγείων) μυοκαρδιακής βλάβης απαιτεί επιπλέον έρευνα. Προς αυτή την κατεύθυνση, πρόσφατα παρουσιάσαμε στοιχεία πως σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα υπό θεραπεία με το σχήμα Kd και daratumumab, η επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας στους 6 μήνες ήταν λιγότερο συχνή (138) σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν μόνο το σχήμα Kd.

4.2.2. Ισχαιμική καρδιακή νόσος

Μελέτες αυτοψίας, πειραματικές και κλινικές έχουν δείξει πως η μειωμένη ενεργότητα του συστήματος του πρωτεασώματος και τα αυξημένα σύμπλοκα ουβικουϊτίνης σχετίζονται με ασταθείς πλάκες στα στεφανιαία αγγεία, στις καρωτίδες και στην αορτή. Επιπλέον έχουν σχετιστεί με αγγειακή γήρανση (139–141). Το bortezomib προκάλεσε έναν φαινότυπο ασταθούς, επιρρεπούς σε ρήξη πλάκας σε ποντίκια με έλλειψη Apo-E και η χρόνια αναστολή του πρωτεασώματος προκάλεσε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των στεφανιαίων αρτηριών σε υπερχοληστεριναιμικούς χοίρους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MLN-273 για 3 μήνες (80,142) (**Πίνακας 3**). Η αναστολή του πρωτεασώματος επίσης μετέβαλε την σηματοδότηση (signaling) στο ενδοθήλιο των λείων ινών των αγγείων, οδηγώντας σε αυξημένη αγγειοσύσπαση και μειωμένη απόκριση σε αγγειοδιασταλτικά όπως το οξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO) και η acetylcholine (79) (**Πίνακας 3**).

Η θεραπεία με carfilzomib έχει βρεθεί να αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου κατά 45% (52). Κάποιες άλλες μελέτες παρουσίασαν την επίπτωση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου στα επίπεδα του 6% και 4.6% κατά τη διάρκεια θεραπείας με carfilzomib (54)(102).

Η αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων που σχετίζονται με το carfilzomib πρέπει να είναι σύμφωνη με τις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (114,126,127) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**). Σχετικά με τους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και θρομβοπενία, χρειάζεται προσοχή για την περίπτωση που απαιτείται τροποποίηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (143). Το οξύ στεφανιαίο σύμβαμα βαρύτητας (grade) ≥ 3 κατά την ισχύουσα ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) (144), δηλαδή το έμφραγμα μυοκαρδίου με αύξηση τροπονίνης απαιτεί διακοπή του carfilzomib. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για την επανέναρξη του carfilzomib μετά από σταθεροποίηση του ασθενούς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Ένα πρόσφατο άρθρο συμφωνίας (91) προτείνει σε περίπτωση που το σύμβαμα θεωρείται πως συνδέεται με το carfilzomib και είναι σημαντικής βαρύτητας (3 ή 4), μπορεί να χρειαστεί είτε μείωση δόσης του carfilzomib, είτε μόνιμη διακοπή του. Η απόφαση σχετικά με την οριστική διακοπή του φαρμάκου, ή με την έναρξη του σε χαμηλότερη δόση θα πρέπει να λαμβάνεται συλλογικά από ομάδα ειδικών από διάφορες σχετικές ειδικότητες (91,133) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**).

4.2.3. Αρρυθμίες

Επτά τοις εκατό των ασθενών που λαμβάνουν carfilzomib βρέθηκε να έχουν νέα επίπτωση αρρυθμίας (54), και σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση οι αρρυθμίες που διεγνώσθησαν ήταν κολπική μαρμαρυγή, διαταραχές αγωγής του ερεθίσματος καθώς και κοιλιακές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες (109). Πέρα από τα προαναφερθέντα δεδομένα, υπάρχουν μόνο περιορισμένα στοιχεία για άλλες αρρυθμίες πέραν της κολπικής μαρμαρυγής. Είναι γνωστό πως οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα είναι σε πολύ υψηλό κίνδυνο για κολπική μαρμαρυγή (145). Κάποια πειραματικά δεδομένα έχουν υποδείξει έναν πιθανό ρόλο του πρωτεασώματος στην παθογένεση της κολπικής μαρμαρυγής (146), αλλά χρειάζεται επιπλέον έρευνα για να διαλευκανθούν οι μοριακοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την κολπική μαρμαρυγή και τις άλλες αρρυθμίες στους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος. Όσον αφορά τη παράταση του διαστήματος QTc οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος είναι χαμηλού κινδύνου (114).

Η κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με καρκίνο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικό επεισόδιο (114), και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας συστήνουν αντιπηκτική θεραπεία για ασθενείς με CHADS-VASc σκορ ≥ 1 για άνδρες και ≥ 2 για γυναίκες (114). Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (new oral anticoagulants, NOACs) προτιμώνται εν τη απουσία αντενδείξεων, όπως υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος και αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων (114).

4.3. Αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

4.3.1. Αρτηριακή υπέρταση

4.3.1.1. Βασικοί μηχανισμοί

Σχετικά με την παθογένεση της υπέρτασης από τους αναστολείς πρωτεασώματος υπάρχουν ευρήματα από πειραματικά μοντέλα που υποδεικνύουν συμμετοχή του οξειδίου του αζώτου και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (147), καθώς και ενισχυμένους μηχανισμούς αγγειοσύσπασης (**Πίνακας 3**) (79). Περισσότερα δεδομένα για τους μηχανισμούς δίνονται στο κεφάλαιο για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

4.3.1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία για κάθε αναστολέα πρωτεασώματος

Διάφορες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει το γεγονός ότι το carfilzomib αυξάνει τον κίνδυνο υπέρτασης (52,54), ενώ στη μελέτη ENDEAVOR (27) οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπευτικά σχήματα με carfilzomib εμφάνισαν αρτηριακή υπέρταση σαν μια από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε άλλες κλινικές μελέτες, το carfilzomib προκάλεσε συχνότερα υπέρταση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (94), αλλά και σε σύγκριση με θεραπευτικά σχήματα με τον παλαιότερο αναστολέα πρωτεασώματος bortezomib (99) (**Πίνακας 4**). Σε μελέτη από το

κέντρο μας, 6.7% των ασθενών υπό carfilzomib είχαν σοβαρό σύμβαμα υπέρτασης (108) και σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις η επίπτωση της υπέρτασης ήταν 4.3% και 5.3% (53)(102).

Σε αντίθεση με το carfilzomib, τόσο το bortezomib (111)(112) όσο και το ixazomib (33) δεν έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης.

4.3.1.3. Παρακολούθηση και πρόληψη

Η γενική σύσταση για τους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεασώματος είναι η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης με είτε 24ωρη καταγραφή πίεσης, είτε από μέτρηση της πίεσης κατ' οίκον, ιδιαίτερα για τους ασθενείς υπό carfilzomib (91,114,115). Εφόσον υπάρχει νέα διάγνωση υπέρτασης ή η υπέρταση προϋπάρχει, αλλά είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη, συστήνεται να βελτιστοποιείται η αντιυπερτασική αγωγή (114) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**).

Η σύσταση για την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας αφορά μέτρηση κατ' οίκον κάθε εβδομάδα για το πρώτο τρίμηνο και κάθε μήνα μετέπειτα. Επιπλέον η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετριέται σε κάθε επίσκεψη στο εξωτερικό ιατρείο. Ο στόχος που προτείνεται είναι <130/80 mmHg για τις μετρήσεις 24ωρης καταγραφής ή τις μετρήσεις κατ' οίκον και <140/90 mmHg για τις μετρήσεις στο ιατρείο (91,114,115,123) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**).

Οι προαναφερθείσες συστάσεις ισχύουν και για τους ασθενείς με AL αμυλοείδωση που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος (114) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**). Οι συστάσεις αυτές βασίζονται σε συμφωνίες ειδικών και όχι σε κλινικά δεδομένα. Ειδικά για την AL αμυλοείδωση όταν συνυπάρχει καρδιακή συμμετοχή η υπόταση εξαιτίας της δυσλειτουργίας του αυτόνομου

νευρικού συστήματος (148,149) είναι συχνότερη της πιθανής υπέρτασης από τους αναστολείς πρωτεασώματος. Έτσι, η εξέταση της πιθανής υπέρτασης από τους αναστολείς πρωτεασώματος είναι ιδιαίτερα δύσκολη και πρέπει να γίνεται από ομάδες πολλαπλών ειδικοτήτων με εμπειρία στην αμυλοείδωση. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης είναι πρωταρχικής σημασίας για τους ασθενείς αυτούς, καθώς η μη ελεγχόμενη πίεση μπορεί να οδηγήσει σε άλλες καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες (114).

4.3.1.4. Αντιμετώπιση των υπερτασικών επιπλοκών της θεραπείας

Οι ισχύουσες συστάσεις υποδεικνύουν διακοπή της θεραπείας με carfilzomib εάν η συστολική αρτηριακή πίεση ξεπεράσει τα 180 mmHg ή η διαστολική ξεπεράσει τα 110 mmHg (91,114) και επίσης όταν το υπερτασικό σύμπτωμα χαρακτηριστεί βαθμού ≥ 3 (144). Η διακοπή αυτή θα μπορεί να είναι προσωρινή, αφού επανεξεταστεί και τροποποιηθεί αν χρειάζεται η αντι-υπερτασική αγωγή. Η θεραπεία με carfilzomib θα μπορεί όταν η συστολική πίεση πέσει κάτω από 160 mmHg και η διαστολική κάτω από 100 mmHg (91,114). Οι ACEi/ARBs και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου του τύπου της διυδροπυριδίνης (dihydropyridine calcium channel blockers, CCBs) προτιμώνται για τους ασθενείς με υπερτασικές επιπλοκές από αντικαρκινική θεραπεία (123) (**Πίνακας 5, Εικόνα 2**). Οι β -αναστολείς θα πρέπει να συνεχίζονται εφόσον υπάρχει άλλη καρδιαγγειακή ένδειξη όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή στεφανιαία νόσος (114), αλλά για την αντιμετώπιση αποκλειστικά της υπέρτασης στους καρκινοπαθείς θεωρούνται δεύτερης γραμμής φάρμακα και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εάν οι ACEi/ARBs και οι CCBs αντενδείκνυνται ή δεν είναι ανεκτοί (150).

4.3.1.5. Τρέχοντα επιστημονικά ευρήματα

Μια από τις παραμέτρους που σχετίζεται στενά από άποψη παθοφυσιολογίας με την υπέρταση είναι η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), η οποία είναι δείκτης αρτηριακής σκληρίας (151). Όπως αναφέρεται στο ειδικό τμήμα της παρούσας διατριβής, αλλά και σε άλλες μελέτες, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος δεν αυξήθηκε (δεν επιδεινώθηκε) σε ασθενείς με πολλαπλό μνέλωμα που λάμβαναν αναστολείς πρωτεασώματος (107,152). Παραταύτα, άλλη μελέτη έδειξε πως τιμές ταχύτητας σφυγμικού κύματος >9 m/s πριν την έναρξη θεραπείας μπορούν να ανιχνεύσουν τους ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακή ανεπιθύμητη ενέργεια από το carfilzomib (153).

Μια άλλη παράμετρος που μπορεί να συνεισφέρει στην ανίχνευση ασθενών με κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών επιπλέον της περιφερικής αρτηριακής πίεσης είναι η αορτική αρτηριακή πίεση (μετρημένη με μη επεμβατική μέθοδο) (154). Οριστικά δεδομένα για το ρόλο της κεντρικής αορτικής πίεσης στη πρόβλεψη των ανεπιθύμητων ενεργειών από τους αναστολείς πρωτεασώματος δεν υπάρχουν, αλλά το κέντρο μας έχει δημοσιεύσει προκαταρκτικά αποτελέσματα σχετικά με την υπεροχή της αορτικής πίεσης έναντι της κλασικής περιφερικής στην πρόβλεψη υπερτασικών συμβαμάτων που σχετίζονται με το carfilzomib (155).

Επιπλέον, όπως αναφέρεται και στο ειδικό σκέλος της διατριβής, οι επηρεασμένες αρχικές τιμές της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και του ρυθμού παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου μπορούσαν να ανιχνεύσουν ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπερτασικού συμβάματος από το carfilzomib (107).

4.3.2. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

4.3.2.1. Βασικοί μηχανισμοί

Τα κύτταρα του κυτταρικού τοιχώματος είναι είτε προ-μιτωτικά, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες και μετα-μιτωτικά, όπως τα λεία μυϊκά κύτταρα (156,157). Έτσι οι αναστολές πρωτεασώματος μπορούν να ενεργοποιήσουν τους μοριακούς μηχανισμούς απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου (158). Το σύστημα ουβικουΐτινης - πρωτεασώματος μπορεί να συμβάλει στη ρύθμιση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και αγγειοσύσπασης και στις αποκρίσεις στο ενδοθηλιακό στρες μέσω επίδρασης στην έκφραση και την ενεργοποίηση της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) (76,159). Επίσης, το σύστημα ουβικουΐτινης - πρωτεασώματος έχει σχετιστεί με την αγγειακή φλεγμονή, μέσω του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (nuclear factor kappa B, NFκB) και των μορίων κυτταρικής πρόσδεσης (160). Ο αναστολέας πρωτεασώματος bortezomib φάνηκε να ασκεί βλαπτική επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία όταν δοκιμάστηκε σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων (161). Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σαν ανεπιθύμητη ενέργεια των αναστολέων πρωτεασώματος αποτελεί ένδειξη της ενδοθηλιακής επιβάρυνσης που προκαλούν αυτά τα φάρμακα (162) και παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι εξακριβωμένος, φαίνεται ότι συμμετέχει η αναστολή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelium growth factor, VEGF) (163).

Σε αντίθεση με τις ενδείξεις της βλαπτικής επίδρασης των αναστολέων πρωτεασώματος στο ενδοθήλιο, άλλα ευρήματα υποδεικνύουν μια προστατευτική επίδραση (76,160) (**Πίνακας 3**). Η αναστολή του πρωτεασώματος βελτίωσε την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή σε πειραματικά μοντέλα (76–78). Έτσι η μερική αναστολή του πρωτεασώματος φαίνεται ότι ασκεί μια προστατευτική επίδραση στο ενδοθήλιο μέσω του eNOS, πιθανότατα ενεργοποιώντας μια διαδικασία αντιδραστικής γονιδιακής έκφρασης. Μια άλλη υπόθεση προτείνει την αυξημένη διαθεσιμότητα κυτταροπροστατευτικών πρωτεϊνών που αλλιώς θα είχαν αποδομηθεί από τους μηχανισμούς που εμπλέκουν το πρωτεάσωμα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί όμως ότι η αναστολή του πρωτεασώματος κατέστειλε την σύνθεση θρόμβων και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε πειραματικά μοντέλα (88).

Μετά από την αναστολή του πρωτεασώματος το κύτταρο αναπτύσσει γενετικούς (72) και άλλους μηχανισμούς που επηρεάζονται σημαντικά από την ηλικία (73,164–166). Σε μελέτη του κέντρου μας οι ασθενείς που λάμβαναν carfilzomib και είχαν χαμηλά επίπεδα ανάκαμψης της ενεργότητας πρωτεασώματος, είχαν επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία όπως φαίνεται από την εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (flow mediated dilation, FMD), ενώ η αντιρροπιστική αύξηση της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με το πρωτεάσωμα από τα εμπύρνηνα πολυμορφοπύρνηνα σχετίστηκε με μικρότερη μείωση του FMD (167). Παρόμοιοι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί θα μπορούν να γίνουν αντικείμενο έρευνας για την αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας (73).

4.3.2.2. Επιδημιολογικά στοιχεία για τους αναστολείς πρωτεασώματος

Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (thrombotic microangiopathy, TMA) παρουσιάζεται σαν αναιμία, θρομβοπενία, μικροαγγειακή θρόμβωση, ενδοθηλιακή βλάβη και τελικά βλάβη οργάνου, συνηθέστερα νεφρική βλάβη (59–61). Η συγκεκριμένη επιπλοκή έχει σχετιστεί με όλους τους αναστολείς πρωτεασώματος (59–61). Τα δεδομένα για την αντιμετώπισή της είναι περιορισμένα και περιλαμβάνουν διακοπή του αναστολέα πρωτεασώματος, υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, πλασμαφαίρεση, μεταγγίσεις, εμπειρική αντιβιοτική αγωγή και το αντίσωμα έναντι του παράγοντα 5 του συμπληρώματος eculizumab (61).

4.3.2.3. Τρέχοντα επιστημονικά ευρήματα

Δεδομένα από το κέντρο μας υποδεικνύουν ότι το carfilzomib επιδεινώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω του FMD τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, ενώ οι τιμές του FMD πριν και μετά τη θεραπεία προέβλεπαν τις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες (167). Οι μεταβολές του FMD συσχετίστηκαν με τις μεταβολές της ενεργότητας του πρωτεασώματος και με την ανάκαμψή του μετά από αναστολή (167). Επιπλέον, άλλος ένας δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας, ο δείκτης αντιδραστικής υπεραιμίας (Reactive Hyperemia Index) σχετίστηκε με καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες από το carfilzomib (137). Τα δεδομένα αυτά στηρίζουν τη πιθανή χρησιμότητα της εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας του carfilzomib, με το FMD για την ώρα να αντιμετωπίζει περιορισμούς ως προς την ευρεία κλινική χρήση του (168).

4.3.3. Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

Η νόσος του πολλαπλού μυελώματος σε συνδυασμό με την θεραπεία με IMiDs αυξάνει τον κίνδυνο των ασθενών αυτών για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (114,169). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας συστήνουν την χρήση θεραπευτικής δόσης χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης για ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και ιστορικό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και προφυλακτικής δόσης για ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και παράγοντες κινδύνου για φλεβοθρόμβωση όπως ο συνδυασμός carfilzomib και lenalidomide (114).

4.3.4. Πνευμονική υπέρταση

Δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών έχουν υποδείξει μια συσχέτιση μεταξύ πνευμονικής υπέρτασης και του carfilzomib (170) και του bortezomib (171). Ο μηχανισμός της πνευμονικής υπέρτασης που σχετίζεται με τους αναστολείς πρωτεασώματος δεν έχει διευκρινιστεί, αλλά οι υπάρχουσες υποθέσεις εμπλέκουν το επηρεασμένο οξειδωτικό στρες και την επηρεασμένη διαθεσιμότητα του NO (170). Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν δύσπνοια και κόπωση. Η υπερηχοκαρδιογραφία εκτιμά την κλινική πιθανότητα πνευμονικής υπέρτασης και η διάγνωση πιστοποιείται με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει διακοπή του

αναστολέα πρωτεασώματος και παραπομπή σε κέντρο με εμπειρία στην αντιμετώπιση πνευμονικής υπέρτασης (172).

5. Κενά στα δεδομένα - Μελλοντικές προοπτικές

Παρά την εκτενή κλινική χρήση των αναστολέων πρωτεασώματος και την συνεχιζόμενη έρευνα πάνω στη παθοφυσιολογία της καρδιοτοξικότητας, υπάρχουν ακόμα κενά που χρήζουν περαιτέρω έρευνα. Ένας από αυτούς τους τομείς είναι οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί που αναπτύσσει το κύτταρο μετά από την φαρμακευτική αναστολή πρωτεασώματος και μπορούν δυνητικά να αποτελέσουν στόχους για την πρόληψη της καρδιοτοξικότητας. Δεν υπάρχει προς το παρόν κάποια συμφωνία για το αν οι ασθενείς με ασυμπτωματική πτώση του κλάσματος εξώθησης 40-49% θα πρέπει να διακόπτουν τον αναστολέα πρωτεασώματος και ακόμα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με το είδος των νατριουρητικών πεπτιδίων, τις τιμές αναφοράς τους και τους υποπληθυσμούς των ασθενών που ωφελούνται από την παρακολούθηση των νατριουρητικών πεπτιδίων. Επιπλέον δεν έχουν αποσαφηνιστεί οι συνθήκες κάτω από τις οποίες το φάρμακο διακόπτεται οριστικά ή ξαναξεκινά ή μειώνεται η δόση του. Λόγω της στενής συσχέτισης της HFpEF και της υπέρτασης (106), που είναι η συχνότερη παρενέργεια του carfilzomib, θα πρέπει να διερευνηθεί εκτενέστερα η HFpEF ως καρδιαγγειακή παρενέργεια των αναστολέων πρωτεασώματος στους ασθενείς υπό θεραπεία. Επιπλέον, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να ξεκαθαριστεί ο ρόλος των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και κεντρικής αορτικής πίεσης στη παρακολούθηση και την έγκαιρη ανίχνευση καρδιοτοξικότητας αυτών των ασθενών. Παρομοίως,

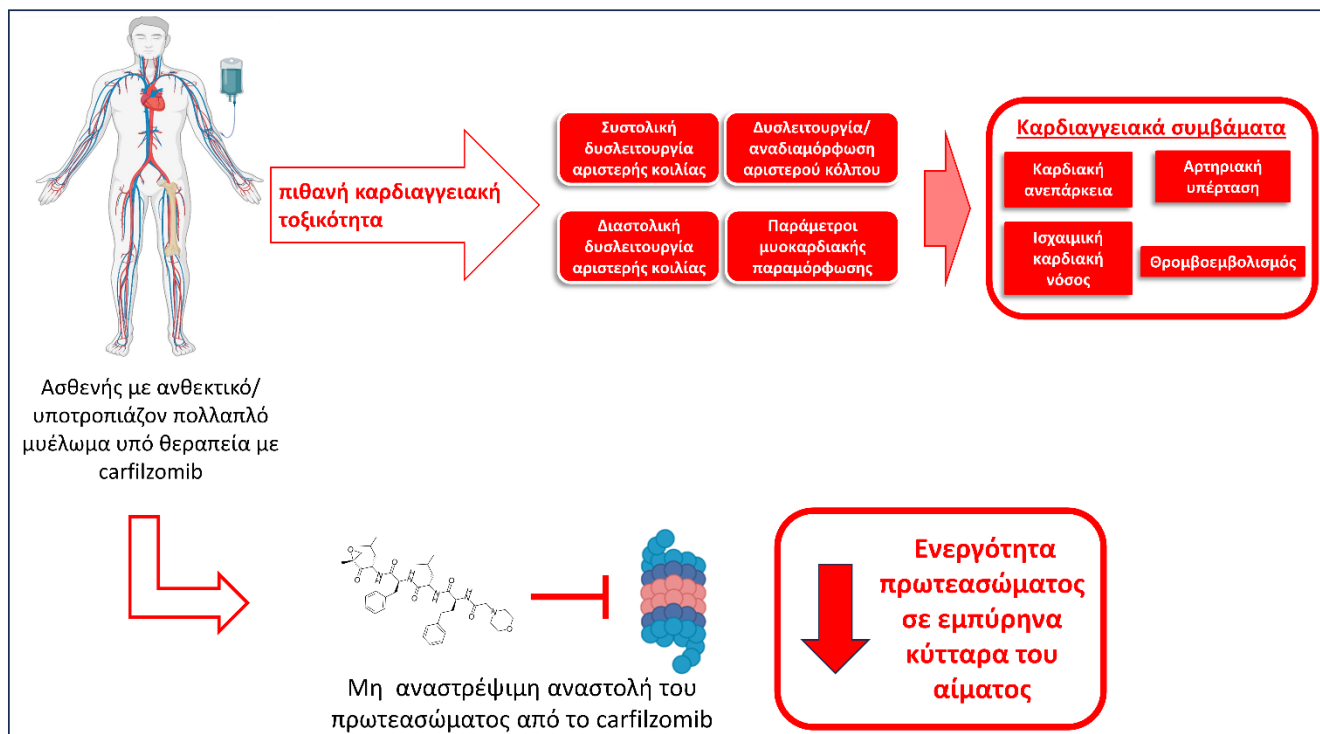
και ενώ τα δεδομένα σχετικά με τα microRNAs (173), την ιατρική ακριβείας (precision medicine) (174,175) και τα γενετικά προφίλ κινδύνου είναι ενθαρρυντικά στον τομέα της καρδιοογκολογίας, δεν υπάρχουν δεδομένα ειδικά για τους αναστολείς πρωτεασώματος. Δεν υπάρχουν επίσης ειδικά δεδομένα για τους παραδοσιακούς καρδιοπροστατευτικούς παράγοντες (ACEIs/ARBs και β-αναστολείς) σε ασθενείς υπό carfilzomib. Τέλος, θα έπρεπε να διευκρινιστεί η πιθανή καρδιοπροστατευτική δράση της metformin (73), του apremilast (176) και του daratumumab (138).

6. Χρήση των αναστολέων πρωτεασώματος ως μοντέλο μελέτης της επίδρασης του πρωτεασώματος στη μηχανική του μυοκαρδίου

Η ευρεία χρήση των αναστολέων πρωτεασώματος σε αιματολογικές κακοήθειες, καθώς και η ισχυρή, μη αναστρέψιμη αναστολή του πρωτεασώματος από το carfilzomib παρέχουν ένα άριστο μοντέλο μελέτης της επίδρασης του πρωτεασώματος στην καρδιακή λειτουργία. Όπως αναπτύχθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια της διατριβής, υπάρχουν άφθονα πειραματικά δεδομένα για την επίδραση της αναστολής του πρωτεασώματος στην καρδιά τόσο σε επίπεδο κυτταρικής λειτουργίας όσο και σε επίπεδο δυσλειτουργίας του οργάνου. Επιπλέον, η παρατηρηθείσα καρδιαγγειακή τοξικότητα των αναστολέων πρωτεασώματος και ειδικά του carfilzomib στους ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα οδήγησε στη δημοσίευση οδηγιών καρδιαγγειακής παρακολούθησης αυτών των ασθενών με στόχο την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση της. Οι ασθενείς αυτοί με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μύελωμα που λαμβάνουν carfilzomib αποτελούν μια ομάδα κατάλληλη για μελέτη της λειτουργικότητας της καρδιάς με τη χρήση

ευαίσθητων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών μυοκαρδιακής παραμόρφωσης. Παράλληλα, η μέτρηση της ενεργότητας του πρωτεασώματος μετά τη φαρμακευτική αναστολή του μπορεί δυνητικά να συνδέσει άμεσα τη δραστηριότητα του πρωτεασώματος με τυχόν υπερηχογραφικές μεταβολές και να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για το ρόλο του πρωτεασώματος στην καρδιακή λειτουργία (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Οι ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν carfilzomib μπορούν να αποτελέσουν πειραματικό μοντέλο παρατήρησης για τη μελέτη της επίδρασης του συστήματος ουβικουΐτινης-πρωτεασώματος στην καρδιακή λειτουργία.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. Εισαγωγή

Όπως αναπτύχθηκε εκτενώς στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής ο ρόλος του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος είναι καθοριστικός για την φυσιολογία του καρδιακού κυττάρου, καθώς αποτρέπει την μυοκαρδιακή τοξικότητα ανακυκλώνοντας φυσιολογικές βραχύβιες πρωτεΐνες και επίσης αποδομώντας μη ή ατελώς αναδιπλωμένα δυσλειτουργικά πολυπεπίδια (73). Τα τελευταία οδηγούν (μεταξύ άλλων) σε συσσώρευση αδιάλυτων συσσωματωμάτων από πρωτεΐνες και επακόλουθο κυτταρικό τραύμα και θάνατο (17,18). Παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις για τις κλινικές επιπτώσεις του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος σχετικά με τις καρδιακές παθήσεις (65) και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (167), ο κλινικός του ρόλος δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

Προηγούμενα δεδομένα από πειραματικά μοντέλα με ζώα (66,73) προτείνουν πως η αναστολή του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος σχετίζεται με τη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία με τη μορφή επιδείνωσης υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών. Οι αναστολείς πρωτεασώματος προκαλούν πρωτεοτοξικό στρες (proteotoxic stress) και χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος λόγω της σημαντικής δράσης τους εναντίον των κακοήθων πλασματοκυττάρων. Οι ουσίες αυτές έχουν δείξει καλύτερα ποσοστά απόκρισης στη θεραπεία και αύξηση επιβίωσης για τους ασθενείς (177), αλλά η χρήση τους, ιδιαίτερα των 2^{ης} γενιάς μη αναστρέψιμων αναστολέων πρωτεασώματος, συνδέεται με σχετικά αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση και ισχαιμική καρδιακή νόσο (27,178). Έτσι, οι αναστολείς πρωτεασώματος αποτελούν ένα ιδανικό μοντέλο για τη μελέτη της λειτουργίας του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος στην ανθρώπινη καρδιά. Αξίζει να σημειωθεί πως η μηχανιστική σχέση ανάμεσα στην παρατηρούμενη καρδιακή δυσλειτουργία σε ανθρώπους και

ο βαθμός αναστολής του πρωτεασώματος δεν έχουν διευκρινιστεί απόλυτα, β. η αλληλουχία των γεγονότων της καρδιακής δυσλειτουργίας σε απάντηση στην αναστολή του πρωτεασώματος δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί και γ. απουσιάζουν δεδομένα σχετικά με την προγνωστική σημασία πιο ευαίσθητων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς πρωτεασώματος. Έτσι, **ο σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να διαλευκάνει πτυχές της επίδρασης των αναστολέων πρωτεασώματος στην ανθρώπινη καρδιακή λειτουργία, να αποκαλύψει τυχόν συσχετίσεις μεταξύ υπερηχοκαρδιογραφικών μεταβολών και ενεργότητας του πρωτεασώματος, καθώς και να διερευνήσει την κλινική σημασία αυτών των υπερηχοκαρδιογραφικών μεταβολών.** Για αυτό τον σκοπό εξετάσαμε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με carfilzomib, το οποίο είναι ένας 2^{ης} γενιάς μη αναστρέψιμος αναστολέας πρωτεασώματος εγκεκριμένος για τη θεραπεία ασθενών με ανθεκτικό ή/και υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα (177). Μια ανεξάρτητη ομάδα 11 ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που δεν έλαβαν carfilzomib χρησιμοποιήθηκε σαν θετική ομάδα ελέγχου.

8. Μέθοδοι

8.1. Σχεδιασμός διατριβής, πληθυσμός και μέθοδοι

Η παρούσα διατριβή αποτελεί μέρος της προοπτικής, μονοκεντρικής, μη διεθνούς μελέτης που διεξήχθη στη Θεραπευτική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Ιούνιο 2017 έως τον Σεπτέμβριο του 2019 (κωδικός ClinicalTrials.gov: NCT03543579) (107,179). Συμπεριελήφθησαν 48 διαδοχικοί ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό

μυέλωμα με ένδειξη να λάβουν θεραπεία με carfilzomib. Τα κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Κριτήρια ένταξης
Ανδρες και γυναίκες τουλάχιστον 18 ετών
Έγγραφη δήλωση συγκατάθεσης πριν από κάθε δραστηριότητα σχετική με τη μελέτη
Τεκμηριωμένη διάγνωση ανθεκτικού ή/και υποτροπιάζοντος πολλαπλού μυελώματος που χρήζει θεραπείας, μετά από μία τουλάχιστον προηγούμενη γραμμή θεραπείας για πολλαπλό μυέλωμα
Δείκτης performance status κατά το Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2
Επιθυμία και ικανότητα να συμμετάσχουν στις δραστηριότητες της μελέτης
Κριτήρια αποκλεισμού
Θεραπεία για το μυέλωμα μέσα στις 2 προηγούμενες εβδομάδες πριν από την πρώτη μέρα του πρώτου κύκλου
Συνολική δόση κορτικοστεροειδών μεγαλύτερη ή ίση του ισοδύναμου 140mg πρεδνιζόνης για ≥ 4 ημέρες, ή δόση κορτικοστεροειδών μεγαλύτερη ή ίση του ισοδύναμου 40 mg/ημέρα δεξαμεθαζόνης για ≥ 4 ημέρες μέσα στην περίοδο 2 εβδομάδων πριν την πρώτη μέρα του πρώτου κύκλου
Προηγούμενη αλλογενής μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων, ή αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων μέσα σε 12 εβδομάδες πριν την πρώτη μέρα του πρώτου κύκλου
Κλινικά σημεία μηνιγγικής συμμετοχής του πολλαπλού μυελώματος

Κλινικά σημαντική καρδιακή νόσος, συμπεριλαμβανομένων:

Έμφραγμα μυοκαρδίου στους προηγούμενους 6 μήνες, ή ασταθής ή μη ελεγχόμενη πάθηση (π.χ. ασταθής στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κλάση κατά New York Heart Association III-IV)

Καρδιακή αρρυθμία [σταδίου 2 ή πάνω σύμφωνα με την ισχύουσα ορολογία για τις ανεπιθύμητες ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)] ή κλινικά σημαντικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα

Ηλεκτροκαρδιογράφημα με αρχικό QT διάστημα διορθωμένο με τον κανόνα Fridericia (QTcF) >470 msec

Γνωστή ενεργός ηπατίτιδα Β ή C

Γνωστή λοίμωξη HIV

Γνωστή ή προηγούμενη κακοήθεια, εκτός από τα παρακάτω:

Επαρκώς θεραπευμένο βασικοκυτταρικό ή ακανθοκυτταρικό δερματικό καρκίνωμα
Κάθε καρκίνος (εκτός από *in-situ*) από τον οποίο ο/η συμμετέχων/ουσα είναι ελεύθεροι νόσου για 3 χρόνια πριν την ένταξη στη μελέτη

Κάθε από τα παρακάτω εργαστηριακά ευρήματα κατά τη διάρκεια του ελέγχου πριν τη μελέτη:

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $\leq 1.0 \times 10^9/L$,

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης ≤ 7.5 g/dL (≤ 5 mmol/L),

Αριθμός αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$ σ ασθενείς στους οποίους $< 50\%$ των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού είναι πλασματοκύτταρα, και $< 50 \times 10^9/L$ σε ασθενείς στους οποίους πάνω από 50% των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού είναι πλασματοκύτταρα,

Επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ≥ 2.5 φορές το ανώτερο
φυσιολογικό όριο

Έγκυος ή θηλάζουσα γυναίκα

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το σχήμα Kd (carfilzomib σε δόση 20/56 mg/m² τις ημέρες 1,2,8,9,15 και 16 με dexamethasone 20 mg τις ίδιες ημέρες, σε κύκλους των 28 ημερών) μέχρι την πρόοδο της νόσου (disease progression, PD), μη αποδεκτή τοξικότητα, ή ανάκληση της συγκατάθεσης.

Οι συμμετέχοντες προσήλθαν σε μία αρχική επίσκεψη, η οποία συμπεριέλαβε λήψη ιατρικού ιστορικού, εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για καρδιοτοξικότητα και εκτενή κλινική εξέταση (138). Μια υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη προσφέρθηκε στους ασθενείς για την εκτίμηση της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και την εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας προ θεραπείας και σε 6 μήνες από την έναρξη αυτής. Οι ασθενείς οι οποίοι θεωρήθηκαν πως ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για καρδιοτοξικότητα επανεκτιμήθηκαν με υπέρηχο και στους 3 μήνες από την έναρξη αγωγής. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της μελέτης και συγκεκριμένα μετά τον ασθενή νούμερο 24, η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση στους 3 μήνες επεκτάθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες, ανεξάρτητα από τον εκτιμώμενο κίνδυνο (συνολικός αριθμός ασθενών με υπέρηχο στους 3 μήνες = 29).

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη συμπεριελάμβανε κλασικές μετρήσεις δισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας, καθώς και μετρήσεις παραμόρφωσης με την τεχνική speckle tracking. Επίσης εφαρμόσαμε ένα ημιποσοτικό σύστημα βαθμονόμησης για να εκφράσουμε μεταβολές της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ανά τμήματα. Στα 3 χρονικά σημεία της μελέτης (αρχικές μετρήσεις, 3 και 6 μήνες) είχαμε διαθέσιμες μετρήσεις σχετικά με ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), την εξαρτώμενη από τη ροή διαστολή (flow mediated dilation, FMD)

και κεντρικές αορτικές πιέσεις. Η ενεργότητα του πρωτεασώματος (proteasome activity, PrA) μετρήθηκε σε μονοπύρηνια κύτταρα και ερυθρά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος στα προαναφερθέντα χρονικά σημεία της μελέτης. Πραγματοποιήσαμε ακόμα διαδοχικές μετρήσεις του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, και από τον ορό του αίματος της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) και της υψηλής ευαισθησίας καρδιακής τροπονίνης T (hsTnT). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για νέα ή επιδεινούμενη υπέρταση που μπορούσε να σχετιστεί με το carfilzomib. Τα υπερτασικά συμβάματα ταξινομήθηκαν ανάλογα με τη σοβαρότητα τους σύμφωνα με το US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (180).

Έντεκα ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα που υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων και δεν είχαν λάβει carfilzomib συμπεριελήφθησαν και είχαν υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη αρχικά και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση στη 2^η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από το Σεπτέμβριο του 2018 έως τον Μάιο 2020. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν υψηλής δόσης χημειοθεραπεία μετά την αρχική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και κατόπιν υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Τα σκευάσματα αυτά είναι γνωστό ότι μπορούν να προκαλέσουν καρδιοτοξικότητα (181), έτσι η ομάδα αυτή αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου καρδιοτοξικότητας.

Το πρωτογενές αντικείμενο της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση των προτύπων καρδιακής δυσλειτουργίας με προχωρημένες υπερηχογραφικές τεχνικές μετά από χορήγηση αναστολέων του πρωτεασώματος, καθώς και η συσχέτισή τους με την προκαλούμενη από το carfilzomib μεταβολή της μετρούμενης ενεργότητας του πρωτεασώματος. Το δευτερογενές αντικείμενο ήταν η

περαιτέρω διερεύνηση της μηχανιστικής συσχέτισης μεταξύ των αρχικών υπερηχογραφικών δεικτών και της επίπτωσης νέας ή επιδεινούμενης υπέρτασης εξαιτίας του carfilzomib.

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Νοσοκομείου «Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα» (Αρ. πρωτοκόλλου 122/08-02-2018) και διεξήχθη σε πλήρη συμφωνία με τους κανονισμούς της HIPAA και τις αρχές της ορθής κλινικής πράξης και της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν συγκατάθεση.

8.2. Κλασική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Πριν την έναρξη της αγωγής κατά τη διάρκεια της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης συνελέχθησαν εικόνες για κλασικές μετρήσεις και για ανάλυση με τη μέθοδο speckle tracking. Επαναληπτικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν την πρώτη ημέρα του 3^{ου} κύκλου (C3D1) και την τελευταία ημέρα του 6^{ου} κύκλου (C6D16), ή νωρίτερα εάν έπρεπε να διακοπεί η θεραπεία με carfilzomib. Όλες οι off-line μετρήσεις ήταν τυφλές ως προς τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς και τον χρόνο της επίσκεψης (π.χ. baseline, 3^{ος} ή 6^{ος} μήνας). Οι υπερηχογραφικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν με ένα συμβατικό υπερηχογραφικό σύστημα (Vivid 7; GE Medical Systems, Milwaukee, WI) από έναν έμπειρο χειριστή.

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με τη μέθοδο Simpson's biplane σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής εταιρίας Υπερηχοκαρδιογραφίας (182). Ο όγκος του αριστερού κόλπου (LAV) μετρήθηκε με τη μέθοδο biplane από τις κορυφαίες τομές 4 και 2 κοιλοτήτων και εκφράστηκε διαιρεμένος με την επιφάνεια σώματος (BSA) του κάθε εξεταζόμενου (LAVi). Οι παράμετροι ιστικού Doppler μετρήθηκαν από την κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων και η πρόωμη διαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου (Ea) υπολογίστηκε

σαν μέσος όρος των ιστικών ταχυτήτων στον πλάγιο και στον διαφραγματικό μιτροειδικό δακτύλιο. Ο βαθμός διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε σύμφωνα με τις δημοσιευμένες διεθνείς οδηγίες (183).

8.3. Εξέταση της μηχανικής του μυοκαρδίου με τη χρήση της τεχνικής speckle tracking

Χρησιμοποιήσαμε ένα συμβατικά διαθέσιμο δισδιάστατο λογισμικό speckle tracking (EchoPAC PC version 204; GE Medical Systems) για να αναλύσουμε τις αποθηκευμένες υπερηχογραφικές εικόνες. Οι εικόνες αναλύθηκαν σύμφωνα με τα δημοσιευμένα κείμενα συμφωνίας (184,185). Η ανάλυση συμπεριέλαβε την επιμήκη παραμόρφωση (longitudinal strain) της αριστερής κοιλίας, τον ρυθμό επιμήκους παραμόρφωσης (strain rate) της αριστερής κοιλίας, την ακτινική παραμόρφωση (radial strain) της αριστερής κοιλίας, την στρωφική παραμόρφωση (circumferential strain) της αριστερής κοιλίας, την διαφορά της περιστροφής βάσης από κορυφή στη συστολή και στη διαστολή (twist και untwist), την διαφορά περιστροφής βάσης από κορυφή ανά μονάδα μήκους της απόστασης βάσης από κορυφή (torsion), την στρωφική κίνηση της κορυφής (apical rotation), την επιμήκη παραμόρφωση της δεξιάς κοιλίας και την παραμόρφωση καθώς και τον ρυθμό παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου.

Η συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain, GLS) και τα κύματα S (συστολικό, LVSR_S) και E (πρωτοδιαστολικό, LVSR_E) του ρυθμού επιμήκους παραμόρφωσης υπολογίστηκαν από τις 3 κορυφαίες τομές. Η ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετρήθηκε από την παραστερνική τομή κατά τον βραχύ άξονα στο επίπεδο των θηλοειδών μυών και για την στρωφική παραμόρφωση στο επίπεδο της βάσης και της κορυφής. Η επιμήκης

παραμόρφωση της δεξιάς κοιλίας και του ελευθέρου τοιχώματός της (RVLS και RVLS_{fw}) μετρήθηκε από εστιασμένες στη δεξιά κοιλία κορυφαίες τομές. Σχετικά με τον αριστερό κόλπο, η επιμήκης παραμόρφωση και ο ρυθμός παραμόρφωσης υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος των μετρήσεων από τις κορυφαίες τομές 4 και 2 κοιλοτήτων. Η μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση του αριστερού κόλπου (peak atrial longitudinal strain, PALS) υπολογίστηκε σαν η μέγιστη παραμόρφωση στη κοιλιακή φάση «reservoir». Επίσης προσθέσαμε ένα score για να ποσοτικοποιήσουμε την τμηματική επιβάρυνση της επιμήκους παραμόρφωσης σε κάθε ένα από τα 17 τμήματα της αριστερής κοιλίας, όπως αυτά απεικονίζονται στο bullseye του GLS. Δώσαμε σε κάθε τμήμα 0 πόντους εάν η επιμήκης παραμόρφωση ήταν $\leq -18\%$ (οριζόμενη ως φυσιολογική) (186) και 1 πόντο εάν ήταν $> -18\%$ (οριζόμενη ως μη φυσιολογική). Έτσι κάθε ένας από τους ασθενείς θα είχε ένα score με εύρος 0-17 για κάθε υπερηχογραφική μελέτη.

8.4. Λοιπές μετρήσεις

Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) μετρήθηκε ανάμεσα στην κοινή καρωτίδα αρτηρία και την κοινή μηριαία αρτηρία (απόσταση [meters]/χρόνος μετάδοσης [seconds]) χρησιμοποιώντας μια πιστοποιημένη μη-επεμβατική συσκευή (Complior, Artech Medical) όπως έχει περιγραφεί σε άλλο άρθρο (187). Η επαγόμενη από τη ροή διαστολή (flow mediated dilation, FMD) μετρήθηκε σύμφωνα με παλαιότερο άρθρο (167). Εν συντομία, οι ασθενείς απείχαν από φαγητό, ποτό ή κάπνισμα τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την εξέταση, όπως επίσης έπρεπε να σταματήσουν για τουλάχιστον 2 ημίσεις ζωές κάθε αγγειοδραστικό φάρμακο σαν τα αντι-υπερτασικά και τα υπολιπιδαιμικά. Μετρήθηκε η εσωτερική διάμετρος της βραχιονίου

αρτηρίας του ασθενούς και η κυκλοφορία του αντιβραχίου διεκόπη με ένα σφυγμομανόμετρο για 5 λεπτά. Η πίεση του μανομέτρου απελευθερωνόταν μετά την 5-λεπτη περίσφιξη για να επάγει αντιδραστική υπεραιμία. Η αύξηση αυτή της κατ' εφαπτομένης πίεσης έχει ως αποτέλεσμα το ενδοθηλιοεξαρτώμενο FMD. Χρησιμοποιήθηκε μία υπερηχογραφική κεφαλή 7-14 MHz (Vivid 7 Pro, GE, USA) και η βραχιόνιος αρτηρία μετρήθηκε με εξειδικευμένο λογισμικό ανίχνευσης ορίων (Brachial Analyzer for Research, MIA IIc, USA). Το FMD υπολογίστηκε ως η μέγιστη ποσοστιαία αλλαγή της εσωτερικής διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας από την αρχική τιμή. Οι κεντρικές αορτικές πιέσεις υπολογίστηκαν όπως περιγράφεται σε άλλο άρθρο (188). Η σφυγμική κυματομορφή της αορτής κατεγράφη και αναλύθηκε με ένα τονόμετρο κερκιδικής αρτηρίας (SphygmoCor System-Atcor Medical). Οι αορτικές κυματομορφές αναλύθηκαν με σκοπό να υπολογιστούν η κεντρική συστολική και διαστολική πίεση.

8.5. Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων του ενός αναλυτή (intra-observer variability) εκτιμήθηκε σε 10 τυχαίους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και 7 τυχαίους υγιείς ανθρώπους. Οι συντελεστές συσχέτισης των μετρήσεων (intraclass correlation coefficients, ICCs) του ενός αναλυτή υπολογίστηκαν ανάμεσα σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα ολίγων ημερών και βρέθηκαν να είναι άριστοι (>0.9) σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Κoo και συνεργάτες (189) για όλους τους δείκτες. Οι τιμές του συντελεστή ICC για τον κάθε υπερηχογραφικό δείκτη παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**.

Πίνακας 7. Τιμές ICC

<u>Παράμετρος</u>	<u>ICC (95% CI) για υγιείς συμμετέχοντες (n=7)</u>	<u>ICC (95% CI) για ασθενείς με Πολλαπλό Μυέλωμα (n=10)</u>
Κλάσμα Εξώθησης (LVEF)	0.934 (0.613-0.989)	0.964 (0.856-0.991)
Συνολική επιμήκης παραμόρφωση ΑΚ (GLS)	0.990 (0.927-0.999)	0.995 (0.982-0.999)
Ρυθμός επιμήκους παραμόρφωσης ΑΚ κύμα S	0.994 (0.955-0.999)	0.985 (0.941-0.996)
Ρυθμός επιμήκους παραμόρφωσης ΑΚ κύμα E	0.973 (0.810-0.996)	0.983 (0.930-0.996)
Ακτινική παραμόρφωση ΑΚ	0.952 (0.655-0.993)	0.991 (0.965-0.998)
Παραμόρφωση Ακ	0.992 (0.944-0.999)	0.990 (0.960-0.998)
Ρυθμός παραμόρφωσης Ακ	0.980 (0.855-0.997)	0.992 (0.967-0.998)
Επιμήκης παραμόρφωση ελευθέρου τοιχώματος ΔΚ	0.943 (0.596-0.992)	0.939 (0.651-0.978)
Επιμήκης παραμόρφωση ΔΚ	0.943 (0.596-0.992)	0.913 (0.753-0.985)

Συντομεύσεις: CI; διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval), GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), ICC; δείκτης συσχέτισης μετρήσεων (intraclass correlation coefficient), LVEF; κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction), ΑΚ; αριστερή κοιλία, Ακ; αριστερός κόλπος, ΔΚ; δεξιά κοιλία

8.6. Αναλύσεις των μετρήσεων από τα δείγματα αίματος

Μονοπύρηνια κύτταρα και ερυθρά αιμοσφαίρια [peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), red blood cells (RBCs)] συλλέχθηκαν από δείγματα ηπαρινισμένου περιφερικού αίματος χρησιμοποιώντας Biocoll [πυκνότητα 1.077 g/ml (Biochrom)] πριν την έναρξη θεραπείας και στις

επισκέψεις παρακολούθησης στις C3D1 και C6D16. Εξαιτίας του γεγονότος πως το αίμα και τα μυοκαρδιακά κύτταρα εκτίθενται στους αναστολείς πρωτεασώματος σε παρόμοιο βαθμό, κάθε σχετιζόμενη με το carfilzomib μεταβολή της ενεργότητας του πρωτεασώματος στα κύτταρα του αίματος θα αντικατοπτρίζει ανάλογες μεταβολές στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Έτσι, μετρήσαμε την ενεργότητα του πρωτεασώματος στα PBMCs τα οποία υιοθετούν αντισταθμιστικούς γονιδιακούς μηχανισμούς σε απάντηση στην αναστολή του πρωτεασώματος, καθώς και σε απύρηνα RBCs, στα οποία η αναστολή του πρωτεασώματος είναι εμμένουσα και δεν επηρεάζεται από αντισταθμιστικούς γονιδιακούς μηχανισμούς (72,190).

Η υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη T (hsTnT) μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ανοσολογική δοκιμασία Troponin T hs STAT σε έναν αναλυτή Cobas e411 (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany). Το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας ήταν 3-10,000 pg/mL, και ο συντελεστής μεταβλητότητάς της για μέση τιμή hsTnT 13 pg/mL ήταν <10%. Το ανώτερο όριο αναφοράς για την hsTnT, οριζόμενο ως η 99^η ποσοστιαία θέση των υγιών συμμετεχόντων ήταν 14 pg/mL. Η μέτρηση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) στον ορό αίματος πραγματοποιήθηκε με τον αυτόματο βιοχημικό αναλυτή Cobas 6000, Roche Diagnostics μέσω ανοσοθολωσιμετρίας (immune turbidimetry). Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης ήταν 0,015 mg/dL και η τιμή του συντελεστή μεταβλητότητας ήταν <5%. Ο απόλυτος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μετρήθηκε με τα συμβατικά κλινικά πρωτόκολλα.

8.7. Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν σαν μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (mean \pm SD), ή διάμεση τιμή και εύρος τεταρτημορίων (median και interquartile range, IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν σαν ποσοστά. Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκε μέσω ιστογραμμάτων. Οι διαφορές στις μετρήσεις των υπερηχοκαρδιογραφικών και των αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταξύ των αρχικών τιμών και των τιμών στις επισκέψεις παρακολούθησης εκτιμήθηκαν με το Wilcoxon signed rank test και το paired Student's T test. Κατόπιν, χρησιμοποιήσαμε μικτά γραμμικά μοντέλα για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών (αρχικές τιμές και τέλος της παρακολούθησης) και 2 τυχαίες επιδράσεις (random intercept και random slope) και εξετάσαμε την συσχέτιση τους με τις αντίστοιχες μεταβολές της ενεργότητας του πρωτεασώματος, των δομικών και λειτουργικών δεικτών αριστερού κόλπου και κοιλίας, του FMD και των καρδιακών και φλεγμονωδών βιοδεικτών. Ένας μη δομημένος πίνακας διακύμανσης-συνδιακύμανσης (unstructured variance-covariance matrix) επιλέχθηκε για τα μικτά γραμμικά μοντέλα. Στο δεύτερο βήμα ελέγξαμε την επίδραση ενός προκαθορισμένου συνόλου βιολογικών συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, οι μεταβολές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, των κεντρικών αορτικών πιέσεων, της επίπτωσης υπερτασικών συμβαμάτων και της καρδιακής συχνότητας. Για να εξάγουμε συμπεράσματα σχετικά με διαμήκεις διαφορές στους καρδιακούς βιοδείκτες ανάμεσα σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν carfilzomib και ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν άλλη χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (ομάδα ελέγχου), εφαρμόσαμε σχετική ανάλυση γραμμικών μικτών μοντέλων και ελέγξαμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στις ομάδες (carfilzomib και ελέγχου) και στα χρονικά σημεία (αρχικές μετρήσεις και τελικές μετρήσεις 6μήνου). Τέλος, εφαρμόσαμε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (Cox regression analysis) για να εντοπίσουμε υπερηχοκαρδιογραφικούς

δείκτες που θα μπορούσαν να προβλέψουν την επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών (νέα ή επιδεινούμενη υπέρταση ή καρδιαγγειακά συμβάματα) κατά την περίοδο της παρακολούθησης αφού ελέγξαμε για ηλικία και φύλο. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σαν σχετικός κίνδυνος (hazard ratio) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI). Η υπόθεση των κατ' αναλογία κινδύνων (proportional hazards assumption) ελέγχθηκε μέσω των γραφημάτων Schoenfeld Residuals. Εφαρμόσαμε τιμές αναφοράς για να διχτομήσουμε το ρυθμό παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου και το GLS. Κατόπιν, χρησιμοποιήσαμε το log rank test και τις καμπύλες συνολικής επίπτωσης Nelson Aalen για να εξετάσουμε την συσχέτιση της επηρεασμένης μηχανικής των αριστερού κόλπου και κοιλίας με την ανάπτυξη ή επιδείνωση υπέρτασης.

Όσον αφορά τους υπολογισμούς για το μέγεθος του δείγματος, η μελέτη μας με 48 συμμετέχοντες παρείχε επαρκή ισχύ στο επίπεδο του 0.8 για την ανίχνευση ελάχιστης μεταβολής μεταξύ της ομάδας των 2 ml/m² για το LAVi και 2% για το GLS, μεταξύ των αρχικών τιμών και του τέλους της παρακολούθησης. Μετρήσεις διασποράς για το LAVi και αναμενόμενες μεταβολές στο διάστημα της 6μηνης παρακολούθησης ελήφθησαν από παλαιότερα δημοσιευμένα στοιχεία (191,192).

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS v21.0.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) και Stata v16.0 (StataCorp, Texas, USA). Όλα τα test ήταν δίπλευρα (two-tailed). Θέσαμε το όριο στατιστικής σημαντικότητας στο $P < 0.05$.

9. Αποτελέσματα

9.1. Βασικά χαρακτηριστικά

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν carfilzomib καθώς και αυτών της ομάδας ελέγχου απεικονίζονται στους πίνακες 8 και 9 αντίστοιχα. Σχετικά με τους ασθενείς που έλαβαν carfilzomib, στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 48 διαδοχικοί ασθενείς, οι οποίοι είχαν όλοι υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πριν την έναρξη της θεραπείας. Από αυτούς οι 45 είχαν τουλάχιστον μια επαναληπτική μελέτη (στο τέλος του 6^{ου} κύκλου). Οι υπόλοιποι 3 δεν είχαν υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη στη διάρκεια της παρακολούθησης, παρακολουθούνταν όμως για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από το carfilzomib. Δεκαέξι ασθενείς είχαν 2 μελέτες συνολικά και 29 είχαν 3 μελέτες. Από αυτούς με 2 υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες, οι 14 είχαν εικόνες κατάλληλες για μετρήσεις παραμόρφωσης με την τεχνική speckle tracking και από αυτούς με 3 μελέτες, 24 είχαν κατάλληλες υπερηχογραφικές εικόνες (σύνολο ασθενών με εικόνες για speckle tracking= 38/45= 84%). Στην ομάδα ελέγχου συμπεριελήφθησαν 11 ασθενείς με υπερηχογραφικές μελέτες πριν και στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Στην **Εικόνα 4** παρουσιάζεται το διάγραμμα των ασθενών της μελέτης.

Πίνακας 8. Περιγραφικά χαρακτηριστικά της ομάδας μελέτης

Δημογραφικά στοιχεία και παράγοντες κινδύνου	
Ηλικία, διάμεση [y (εύρος)]	67.5 (64-73)
Άρρεν φύλο [n (%)]	32 (66.7)
BMI (kg/m ²), μέσο ± SD	28.4±4.47

Κάπνισμα [n (%)]	12 (25)
Σακχαρώδης διαβήτης [n (%)]	8 (16.7)
Δυσλιπιδαιμία [n (%)]	9 (18.8)
Αρτηριακή υπέρταση [n (%)]	25 (52.1)
Ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD)* [n (%)]	22 (45.8)
Οικογενειακό ιστορικό ASCVD [n (%)]	3 (6.3)

Φαρμακευτική αγωγή [n (%)]

Στατίνες [n (%)]	9 (18.8)
Αντιαιμοπεταλιακά [n (%)]	19 (19.8)
Αντιπηκτικά [n (%)]	5 (5.2)
Αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά [n (%)]	24 (25)
Μετοφομίνη [n (%)]	4 (4.2)
Ινσουλίνη [n (%)]	4 (4.2)
ACEi ή ARB [n (%)]	17 (35.4)
Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου [n (%)]	12 (25)
Βήτα αναστολείς [n (%)]	9 (18.8)
Διουρητικά [n (%)]	7 (14.6)

Προηγούμενη καρδιοτοξική αντικαρκινική θεραπεία [n (%)]

Χρήση ανθρακυκλίνης [n (%)]	7 (14.6)
Ακτινοθεραπεία στο θώρακα ή στο μεσοθωράκιο [n (%)]	0
Bortezomib [n (%)]	36 (75)
Carfilzomib [n (%)]	1 (2.1)

Συνολικός αριθμός καρδιοτοξικών παραγόντων ανά ασθενή [διάμεσος (IQR)]

26S ενεργότητα πρωτεασώματος (PrA) στα PBMCs

Απόλυτη τιμή 26S PrA (μονάδες φθορισμού / μg πρωτεΐνης), μέση \pm SD 2.501 \pm 1.478

Όλες οι συνεχείς και διχοτομήσιμες μεταβλητές περιγράφονται σαν μέση \pm SD και n (%), αντίστοιχα.

*Το προηγούμενο ιστορικό ASCVD συμπεριλαμβάνει στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, βαλβιδική καρδιακή πάθηση, υπέρτασική καρδιοπάθεια, υπερχρωτική διατατική ή περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια και σημαντικές αρρυθμίες.

ACEi; αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (angiotensin converting enzyme inhibitors), ARB; ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II (angiotensin II receptor blockers), ASCVD; αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος (atherosclerotic cardiovascular disease), BMI; δείκτης μάζας σώματος (body mass index), IQR; εύρος τεταρτημορίων (interquartile range), PBMCs; περιφερικά μονοπύρηννα κύτταρα (peripheral blood mononuclear cells), PrA; ενεργότητα πρωτεασώματος (proteasome activity), SD; τυπική απόκλιση (standard deviation)

Πίνακας 9. Περιγραφικά χαρακτηριστικά της ομάδας ελέγχου

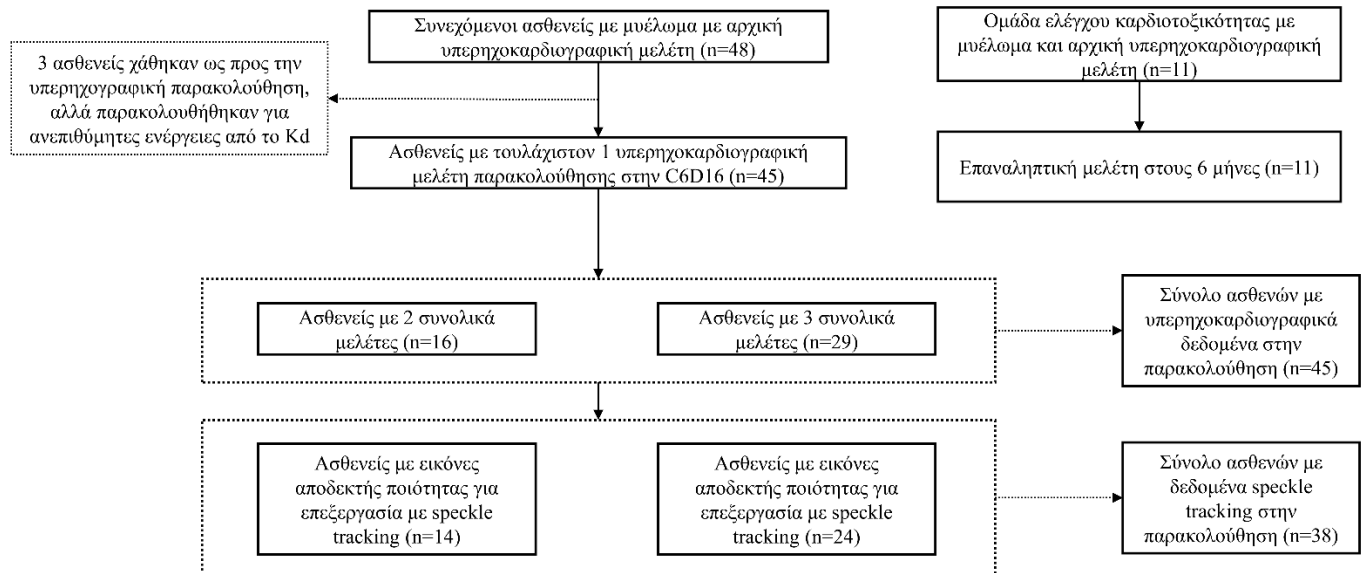
Δημογραφικά στοιχεία και παράγοντες κινδύνου

Ηλικία, διάμεση [y (range)]	46 (23-68)
Άρρεν φύλο [n (%)]	6 (54.5)
Κάπνισμα [n (%)]	4 (36.4)
Σακχαρώδης διαβήτης [n (%)]	0 (0)
Δυσλιπιδαιμία [n (%)]	2 (18.2)
Αρτηριακή υπέρταση [n (%)]	1 (9.1)
Ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD)* [n (%)]	1 (9.1)

Οικογενειακό ιστορικό ASCVD [n (%)]	2 (18.2)
Φαρμακευτική αγωγή [n (%)]	
Στατίνες [n (%)]	2 (18.2)
Αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά [n (%)]	1 (9.1)
Μετοφορμίνη [n (%)]	0 (0)
Ινσουλίνη [n (%)]	0 (0)
ACEi ή ARB [n (%)]	0 (0)
Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου [n (%)]	1 (9.1)
Βήτα αναστολείς [n (%)]	2 (18.2)
Διουρητικά [n (%)]	0 (0)
Προηγούμενη καρδιοτοξική αντικαρκινική θεραπεία [n (%)]	
Χρήση ανθρακυκλίνης [n (%)]	8 (72.7)
Ακτινοθεραπεία στο θώρακα ή στο μεσοθωράκιο [n (%)]	3 (27.3)
<p>Όλες οι συνεχείς και διχοτομήσιμες μεταβλητές περιγράφονται σαν μέση \pm SD και n (%), αντίστοιχα.</p> <p>*Το προηγούμενο ιστορικό ASCVD συμπεριλαμβάνει στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, βαλβιδική καρδιακή πάθηση, υπερτασική καρδιοπάθεια, υπερτροφική διατατική ή περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια και σημαντικές αρρυθμίες.</p> <p>ACEi; αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (angiotensin converting enzyme inhibitors), ARB; ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (angiotensin II receptor blockers), ASCVD; αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος (atherosclerotic cardiovascular disease), BMI; δείκτης μάζας σώματος (body mass index), IQR; εύρος τεταρτημορίων (interquartile range), PBMCs; περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα (peripheral blood mononuclear cells), PrA; ενεργότητα πρωτεασώματος (proteasome activity), SD; τυπική απόκλιση (standard deviation)</p>	

Εικόνα 4. Το διάγραμμα ασθενών της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς (n=48) είχαν αρχική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και 45 (94%) από αυτούς είχαν μελέτη στον 6^ο μήνα. Ανάμεσα

στους ασθενείς χωρίς μελέτη παρακολούθησης, ένας απεβίωσε, ένας αρνήθηκε μελέτη παρακολούθησης και για έναν ασθενή τα υπερηχογραφικά δεδομένα απωλέστησαν για τεχνικούς λόγους. Συνολικά, 41 από τους 45 ασθενείς (91%) είχαν μελέτες που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με την τεχνική speckle tracking, και 38 από τους 41 (93%) είχαν υπερηχογραφικές εικόνες αποδεκτής ποιότητας για ανάλυση με speckle tracking.



9.2. Πρότυπα υπερηχογραφικών μεταβολών κατά τη θεραπεία με carfilzomib

9.2.1. Συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας

Όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 10** και στις **Εικόνες 5** και **6**, οι δείκτες συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας υπέστησαν μια συνολική επιδείνωση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για τη χορήγηση carfilzomib. Συγκεκριμένα το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ελαττώθηκε σημαντικά στους 6 μήνες σε σχέση με την αρχική τιμή πριν την έναρξη θεραπείας ($p=0.022$). Οι δείκτες παραμόρφωσης (strain) της αριστερής κοιλίας επιδεινώθηκαν επίσης στους 6 μήνες παρακολούθησης συμπεριλαμβανομένης της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (GLS) ($p=0.003$), του συστολικού κύματος του ρυθμού παραμόρφωσης (strain rate) ($p=0.006$) και της ακτινικής παραμόρφωσης (radial strain) ($p=0.029$) (**Εικόνα 5**). Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή στις τιμές αυτών των παραμέτρων στους 3 μήνες παρακολούθησης σε σχέση με τις αρχικές τιμές (**Πίνακας 10**). Αντιθέτως, ο δείκτης τμηματικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας επιδεινώθηκε σημαντικά τόσο στους 3 μήνες (4.43 ± 2.8 vs. 5.26 ± 2.3 , $p=0.05$) όσο και στους 6 μήνες παρακολούθησης (4.43 ± 2.8 vs. 7.06 ± 3.8 , $p=0.001$) σε σχέση με τις αρχικές τιμές (**Πίνακας 10** και **Εικόνα 5**). Σχετικά με τους στροφικούς συστολικούς δείκτες της αριστερής κοιλίας, η διαφορά της περιστροφής βάσης από κορυφή (twist), η διαφορά περιστροφής βάσης από κορυφή ανά μονάδα μήκους της απόστασης βάσης από κορυφή (torsion) και η στροφική κίνηση της κορυφής (apical rotation) αυξήθηκαν, αν και όχι σημαντικά, στους 3 μήνες σε σχέση με τις αρχικές τιμές (**Πίνακας 10**). Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση πως και το twist και το torsion μειώθηκαν σημαντικά από τον 3^ο προς τον 6^ο μήνα παρακολούθησης (από $20.46 \pm 7.87^\circ$ σε $16.2 \pm 7.59^\circ$ και από 2.62 ± 1.08 σε $2.02 \pm 0.97^\circ/\text{cm}$, $p=0.005$ και 0.004 , αντίστοιχα) (**Πίνακας 10**). Ο συνυπολογισμός συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, κεντρικών αορτικών πιέσεων και επίπτωσης συμβάματος υπέρτασης δεν άλλαξε ουσιαστικά τα αποτελέσματα για τους συστολικούς δείκτες (**Πίνακας 11**).

Πίνακας 10. Μεταβολές καρδιακών παραμέτρων

	<u>Αρχικές τιμές</u> (n=48)	<u>Τιμές 3^{ου}</u> <u>μήνα (n=29)</u>	<u>Τιμές 6^{ου}</u> <u>μήνα (n=45)</u>	<u>P για</u> <u>μεταβολή</u> <u>από αρχική</u> <u>σε 6^ο μήνα</u>	<u>P για</u> <u>μεταβολή</u> <u>από αρχική</u> <u>σε 3^ο μήνα</u>	<u>P για</u> <u>μεταβολή</u> <u>από 3^ο σε 6^ο</u> <u>μήνα</u>
Συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας						
LVEF (%),	57.7 ± 5.4	56.78 ± 5.34	56.1 ± 7.19	0.022	0.086	0.987
LV GLS (%)	-20.51 ± 2.78	-20.44 ± 2.22	-18.88 ± 3.45	0.003	0.36	0.028
Ρυθμός παραμόρφωσης LV κύμα s (sec ⁻¹)	-1.21 ± 0.26	-1.2 ± 0.27	-1.09 ± 0.26	0.006	0.361	0.068
Ακτινική παραμόρφωση LV (%)	45.88 ± 20.09	40.01 ± 12.94	38.27 ± 19.27	0.029	0.29	0.33
Περιστροφή κορυφής LV (°)	11.83 ± 5.81	12.97 ± 5.72	11.5 ± 5.5	0.626	0.935	0.249
Στροφική παραμόρφωση κορυφής LV (%)	-24.33 ± 7.62	-22.23 ± 10.23	-20.99 ± 6.87	0.020	0.503	0.627
LV Twist (°)	17.66 ± 8.06	20.46 ± 7.87	16.2 ± 7.59	0.315	0.331	0.005
LV Torsion (°/cm)	2.22 ± 1.11	2.62 ± 1.08	2.02 ± 0.97	0.326	0.324	0.004
Δείκτης τμηματικής παραμόρφωσης LV	4.43 ± 2.8	5.26 ± 2.3	7.06 ± 3.8	0.001	0.050	0.134
Διαστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας						
EaAvg (cm/sec)	7.27 ± 1.83	6.81 ± 1.75	6.66 ± 1.65	0.011	0.608	0.234
E/Ea	10.10 ± 3.46	10.81 ± 3.93	11.19 ± 4.14	0.023	0.087	0.798
Ρυθμός παραμόρφωσης LV κύμα e (sec ⁻¹)	1.1 ± 0.37	1.01 ± 0.28	0.95 ± 0.36	0.01	0.16	0.116
Δείκτες αριστερού κόλπου						
LAVi (ml/m ²)	37.04 ± 10.89	38.58 ± 12.43	40.61 ± 11.39	<0.001	0.029	0.01
PALS (%)	31.75 ± 6.44	28.49 ± 5.85	26.95 ± 7	<0.001	0.033	0.042
Ρυθμός παραμόρφωσης LA κύμα s (sec ⁻¹)	1.56 ± 0.48	1.31 ± 0.34	1.25 ± 0.39	0.001	0.058	0.036
Λειτουργία δεξιάς κοιλίας						
RVSTDI (cm/sec)	13.64 ± 2.45	13.36 ± 2.04	13.53 ± 2.31	0.62	0.777	0.791
TAPSE (mm)	22.77 ± 4.29	22 ± 3.51	21.58 ± 3.1	0.046	0.589	0.324
Μέγιστη ταχύτητα TR (m/sec)	2.65 ± 0.42	2.7 ± 0.41	2.62 ± 0.37	0.561	0.553	0.23
RV GLS (%)	-22.45 ± 4.98	-23.57 ± 3.58	-21.86 ± 4.01	0.3	0.945	0.039
LS ελευθέρου τοιχώματος RV (%)	-28.37 ± 5.58	-29.48 ± 3.77	-27.02 ± 4.29	0.12	0.715	0.068
Αρτηριακή σκληρία						
PWV (m/sec)	11.26 ± 2.58	11.82 ± 2.82	11.64 ± 2.42	0.296	0.965	0.483
Ενδοθηλιακή λειτουργία						
FMD (%)	5.44 ± 3.74	4.15 ± 3.54	4.30 ± 2.98	0.016	0.875	0.098

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD. Οι τιμές με έντονο χρώμα δείχνουν στατιστική σημαντικότητα (P<0.05).

Οι τιμές P προέρχονται από το Wilcoxon Signed Ranks Test για 2 σχετιζόμενα ζευγάρια.

E/Ea; λόγος πρώιμης διαμυροειδικής ροής προς πρώιμη ιστική ταχύτητα μυοειδικού δακτυλίου, EaAvg; μέση πρώιμη διαστολική ταχύτητα στον διαφραγματικό και στον πλάγιο μυοειδικό δακτύλιο, FMD; επαγόμενη από τη ροή διαστολή (flow mediated dilation), GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), LA; αριστερός κόλπος (left atrial), LAVi; δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (left atrial volume index), LS; επιμήκης παραμόρφωση (longitudinal strain), LV; αριστερή κοιλία (left ventricular), LVEF; κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction), PALS; μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση αριστερού κόλπου (peak atrial longitudinal strain), PWV; ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity), RV; δεξιά κοιλία (right ventricular), RVSTDI; συστολική ταχύτητα τριγλωχινικού δακτυλίου (systolic tricuspid annulus velocity), SD; τυπική απόκλιση (standard deviation), TAPSE; συστολική μετατόπιση τριγλωχινικού δακτυλίου (tricuspid annulus plain systolic excursion), Torsion; βλέπε κείμενο, TR; ανεπάρκεια τριγλώχινας (tricuspid regurgitation), Twist; βλέπε κείμενο

Πίνακας 11. Μεταβολές των καρδιακών παραμέτρων προσαρμοσμένες για μεταβολές δεικτών αρτηριακής πίεσης στους 3 και 6 μήνες μετά θεραπεία με carfilzomib

	<u>Αρχική προσαρμοσμέ νη τιμή</u>	<u>Προσαρμοσμ ένη τιμή σε 3 μήνες</u>	<u>Προσαρμοσμ ένη τιμή σε 3 μήνες</u>	<u>Προσαρμοσ μένη τιμή P για μεταβολή από αρχική σε 6 μήνες</u>	<u>Προσαρμοσ μένη τιμή P για μεταβολή από αρχική σε 3 μήνες</u>	<u>Προσαρμοσ μένη τιμή P για μεταβολή από 3 σε 6 μήνες</u>
Συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας						
LVEF (%)						
Προσαρμοσμένα για SBP	57.74 ± 0.77	56.56 ± 0.98	56.03 ± 1.12	0.023	0.068	0.450
Προσαρμοσμένα για DBP	57.80 ± 0.77	56.56 ± 0.96	55.88 ± 1.07	0.010	0.063	0.326
Προσαρμοσμένα για cSBP	57.73 ± 0.76	56.80 ± 0.97	55.88 ± 1.07	0.012	0.175	0.195
Προσαρμοσμένα για cDBP	57.67 ± 0.78	56.43 ± 0.98	55.99 ± 1.08	0.026	0.076	0.526
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	57.71 ± 0.77	56.41 ± 0.96	55.96 ± 1.09	0.019	0.048	0.506
GLS (%)						
Προσαρμοσμένα για SBP	-20.52 ± 0.41	-20.27 ± 0.53	-18.88 ± 0.55	<0.001	0.603	0.006
Προσαρμοσμένα για DBP	-20.54 ± 0.42	-20.18 ± 0.54	-18.83 ± 0.53	<0.001	0.481	0.010

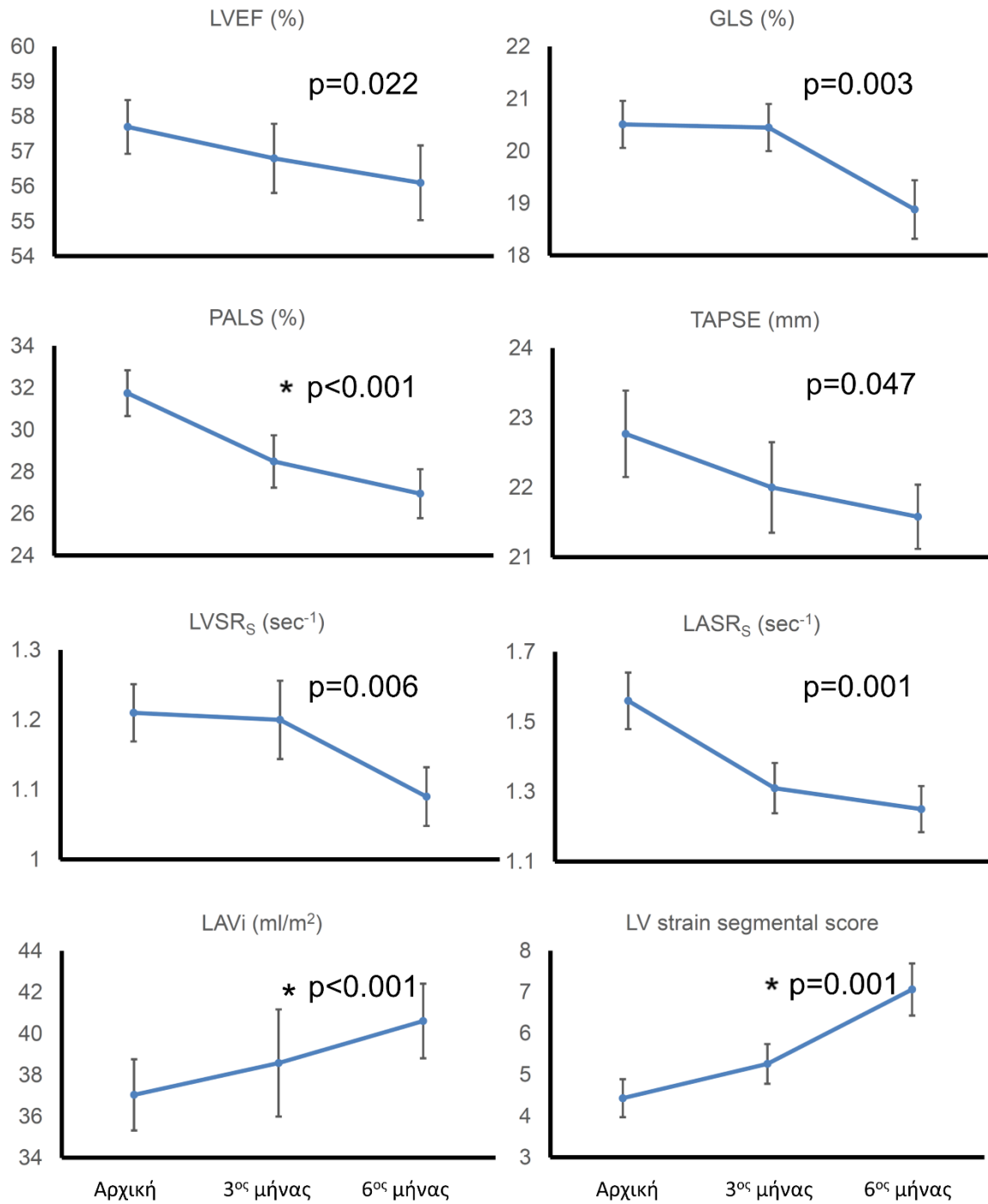
Προσαρμοσμένα για cSBP	-20.52 ± 0.42	-20.46 ± 0.54	-18.77 ± 0.52	<0.001	0.897	0.001
Προσαρμοσμένα για cDBP	-20.46 ± 0.42	-20.18 ± 0.55	-18.87 ± 0.55	0.002	0.605	0.013
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	-20.51 ± 0.41	-20.14 ± 0.53	-18.88 ± 0.54	0.001	0.468	0.014
Ρυθμός παραμόρφωσης αριστερής κοιλίας, κύμα S (sec⁻¹)						
Προσαρμοσμένα για SBP	-1.21 ± 0.04	-1.20 ± 0.05	-1.10 ± 0.04	0.002	0.823	0.015
Προσαρμοσμένα για DBP	-1.21 ± 0.04	-1.19 ± 0.05	-1.09 ± 0.04	0.002	0.674	0.025
Προσαρμοσμένα για cSBP	-1.21 ± 0.04	-1.21 ± 0.05	-1.08 ± 0.04	0.002	0.955	0.009
Προσαρμοσμένα για cDBP	-1.20 ± 0.04	-1.20 ± 0.05	-1.09 ± 0.04	0.007	0.952	0.026
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	-1.21 ± 0.04	-1.19 ± 0.05	-1.09 ± 0.04	0.003	0.669	0.039
Ακτινική παραμόρφωση αριστερής κοιλίας (%)						
Προσαρμοσμένα για SBP	45.62 ± 3.01	40.23 ± 3.55	38.04 ± 3.09	0.013	0.121	0.542
Προσαρμοσμένα για DBP	45.47 ± 3.02	40.12 ± 3.51	38.07 ± 3.06	0.014	0.116	0.552
Προσαρμοσμένα για cSBP	45.61 ± 3.02	40.19 ± 3.64	37.96 ± 3.06	0.011	0.128	0.536
Προσαρμοσμένα για cDBP	45.59 ± 3.06	40.22 ± 3.60	37.91 ± 3.06	0.011	0.133	0.513
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	45.61 ± 3.00	40.20 ± 3.50	37.95 ± 3.04	0.010	0.113	0.512
Περιστροφή κορυφής αριστερής κοιλίας (°)						
Προσαρμοσμένα για SBP	11.75 ± 0.93	12.52 ± 1.13	11.74 ± 0.97	0.988	0.489	0.493
Προσαρμοσμένα για DBP	11.61 ± 0.92	12.51 ± 1.10	11.63 ± 0.93	0.985	0.426	0.440
Προσαρμοσμένα για cSBP	11.76 ± 0.93	12.55 ± 1.16	11.53 ± 0.94	0.815	0.510	0.399
Προσαρμοσμένα για cDBP	11.65 ± 0.90	12.67 ± 1.11	11.42 ± 0.91	0.807	0.377	0.271
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	11.76 ± 0.93	12.60 ± 1.12	11.46 ± 0.94	0.764	0.471	0.330
Κορυφαία περιστροφική παραμόρφωση αριστερής κοιλίας (%)						
Προσαρμοσμένα για SBP	-24.36 ± 1.24	-22.11 ± 2.01	-18.55 ± 9.54	0.540	0.256	0.704
Προσαρμοσμένα για DBP	-24.32 ± 1.23	-22.20 ± 1.98	-18.35 ± 9.46	0.526	0.275	0.679
Προσαρμοσμένα για cSBP	-24.35 ± 1.25	-22.66 ± 2.09	-19.03 ± 9.25	0.562	0.392	0.688
Προσαρμοσμένα για cDBP	-24.61 ± 1.23	-22.40 ± 1.97	-15.59 ± 9.44	0.339	0.264	0.463
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	-24.21 ± 1.31	-21.78 ± 1.56	-17.29 ± 7.09	0.332	0.163	0.531
Twist (°)						
Προσαρμοσμένα για SBP	17.38 ± 1.27	19.54 ± 1.45	16.46 ± 1.32	0.410	0.085	0.018

Προσαρμοσμένα για DBP	17.22 ± 1.25	19.36 ± 1.41	16.42 ± 1.26	0.466	0.087	0.020
Προσαρμοσμένα για cSBP	17.40 ± 1.25	19.70 ± 1.46	16.29 ± 1.25	0.320	0.088	0.012
Προσαρμοσμένα για cDBP	17.24 ± 1.22	19.87 ± 1.41	16.14 ± 1.27	0.323	0.039	0.003
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	17.38 ± 1.30	19.59 ± 1.47	16.20 ± 1.29	0.300	0.096	0.010
Torsion (°/cm)						
Προσαρμοσμένα για SBP	2.18 ± 0.17	2.46 ± 0.19	2.05 ± 0.17	0.363	0.086	0.016
Προσαρμοσμένα για DBP	2.16 ± 0.17	2.44 ± 0.19	2.05 ± 0.17	0.415	0.086	0.016
Προσαρμοσμένα για cSBP	2.18 ± 0.17	2.48 ± 0.19	2.03 ± 0.17	0.274	0.086	0.010
Προσαρμοσμένα για cDBP	2.16 ± 0.17	2.51 ± 0.19	2.01 ± 0.16	0.301	0.035	0.002
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	2.18 ± 0.17	2.47 ± 0.19	2.02 ± 0.17	0.247	0.086	0.007
Παράμετροι αριστερού κόλπου						
LAVi (ml/m²)						
Προσαρμοσμένα για SBP	37.02 ± 1.74	38.89 ± 1.81	40.68 ± 1.83	<0.001	0.001	0.005
Προσαρμοσμένα για DBP	36.95 ± 1.72	38.95 ± 1.78	40.75 ± 1.82	<0.001	<0.001	0.002
Προσαρμοσμένα για cSBP	37.04 ± 1.73	38.96 ± 1.81	40.61 ± 1.83	<0.001	0.002	0.011
Προσαρμοσμένα για cDBP	37.03 ± 1.73	38.94 ± 1.80	40.61 ± 1.83	<0.001	0.002	0.005
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	37.05 ± 1.71	39.08 ± 1.78	40.61 ± 1.81	<0.001	0.001	0.008
PALS (%)						
Προσαρμοσμένα για SBP	31.77 ± 0.99	28.76 ± 1.24	27.25 ± 1.18	<0.001	0.010	0.215
Προσαρμοσμένα για DBP	31.69 ± 1.02	28.85 ± 1.24	27.15 ± 1.17	<0.001	0.010	0.131
Προσαρμοσμένα για cSBP	31.80 ± 1.01	28.96 ± 1.28	27.03 ± 1.16	<0.001	0.018	0.117
Προσαρμοσμένα για cDBP	31.62 ± 1.06	29.21 ± 1.27	26.95 ± 1.14	<0.001	0.043	0.052
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	31.82 ± 1.03	39.09 ± 1.24	26.96 ± 1.15	<0.001	0.017	0.061
Ρυθμός παραμόρφωσης αριστερού κόλπου, κύμα S (sec⁻¹)						
Προσαρμοσμένα για SBP	1.55 ± 0.07	1.36 ± 0.41	1.26 ± 0.07	0.002	0.651	0.806
Προσαρμοσμένα για DBP	1.56 ± 0.07	1.31 ± 0.42	1.25 ± 0.07	0.001	0.564	0.887
Προσαρμοσμένα για cSBP	1.55 ± 0.07	1.27 ± 0.41	1.26 ± 0.07	0.002	0.502	0.978
Προσαρμοσμένα για cDBP	1.56 ± 0.07	1.32 ± 0.42	1.25 ± 0.07	0.001	0.573	0.877
Προσαρμοσμένα για υπερτασικά συμβάματα	1.56 ± 0.07	1.28 ± 0.41	1.25 ± 0.07	<0.001	0.497	0.959

Οι συνεχείς μεταβλητές περιγράφονται ως μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα (standard error, SE). Οι τιμές με έντονο χρώμα δείχνουν στατιστική σημαντικότητα (P<0.05).

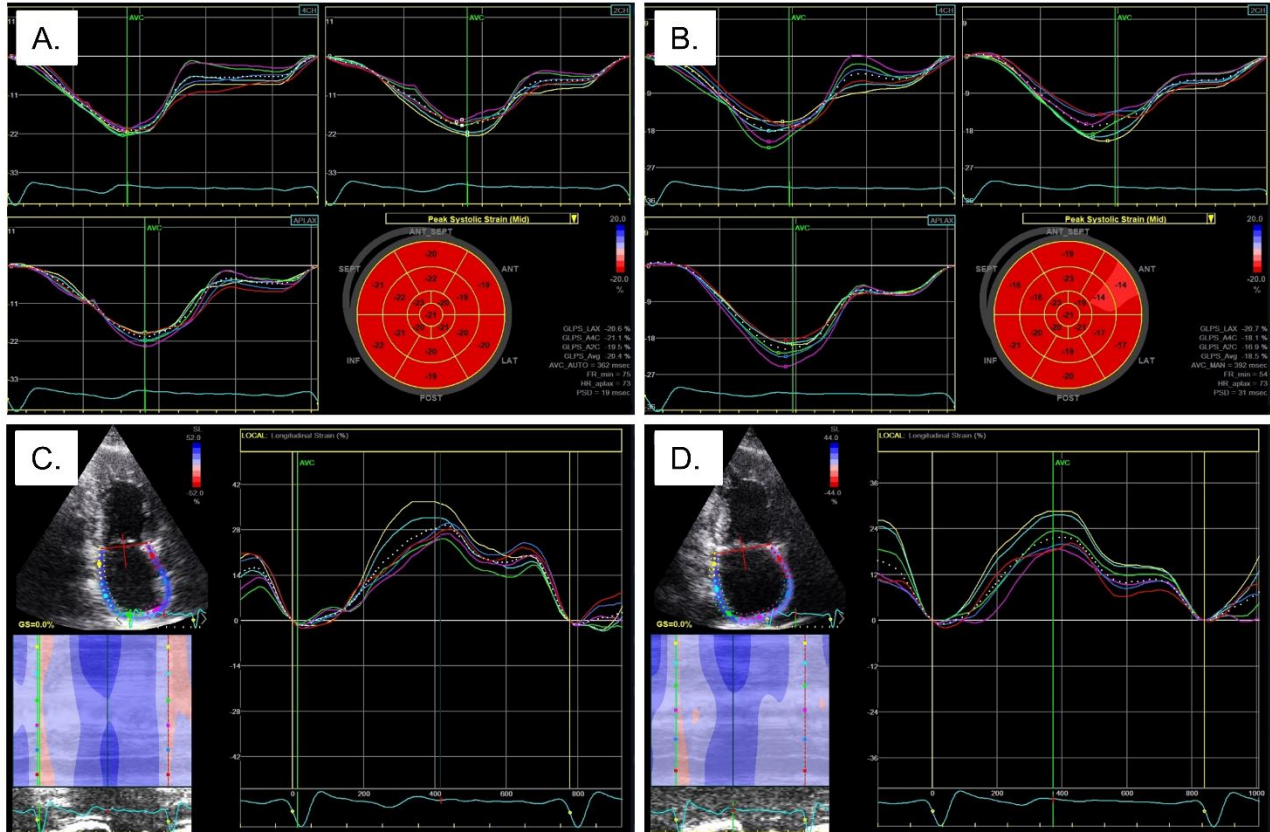
cDBP; κεντρική διαστολική πίεση (central diastolic blood pressure), cSBP; κεντρική συστολική πίεση (central systolic blood pressure), DBP; διαστολική αρτηριακή πίεση, GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), LAVi; δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (left atrial volume index), LVEF; κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction), PALS; μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση αριστερού κόλπου (peak atrial longitudinal strain), SBP; συστολική αρτηριακή πίεση, Torsion & Twist; βλέπε κείμενο

Εικόνα 5. Μεταβολές των καρδιακών δεικτών στους 3 και 6 μήνες μετά από έναρξη θεραπείας με Kd. Παρατηρήθηκε μια σφαιρική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας με απάντηση στο carfilzomib. Οι τιμές P αντιπροσωπεύουν την στατιστική σημαντικότητα για αλλαγές ανάμεσα στην αρχική τιμή και τον 6^ο μήνα. Οι τιμές απεικονίζονται σαν μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα. Το σύμβολο * υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα για μεταβολές ανάμεσα στις αρχικές τιμές και τον 3^ο μήνα. GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), LAVi; δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (left atrial volume index), LASR_s; κύμα S ρυθμού παραμόρφωσης αριστερού κόλπου (left atrial strain rate s wave), LV; αριστερή κοιλία (left ventricular), LVEF; κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction), LVSR_s; κύμα S ρυθμού παραμόρφωσης αριστερής κοιλίας (left ventricular strain rate s wave), PALS; μέγιστη επιμήκης αριστερού κόλπου (peak atrial longitudinal strain), TAPSE; συστολική μετατόπιση τριγλωχινικού δακτυλίου (tricuspid annulus plain systolic excursion)



Εικόνα 6. Το carfilzomib προκάλεσε επιδείνωση των δεικτών της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου. Αρχική μέτρηση GLS (A) και μέτρηση στους 6 μήνες (B). Αρχική μέτρηση

PALS (C) και μέτρηση στους 6 μήνες (D). GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), PALS; μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση αριστερού κόλπου (peak atrial longitudinal strain)



9.2.2. Διαστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας – Αριστερός κόλπος

Η πρώτη διαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου (E_a) ($p=0.011$) καθώς και ο λόγος της πρώιμης διαστολικής διαμιτροειδικής ταχύτητας προς την E_a (E/E_a) ($p=0.023$) και το διαστολικό κύμα του ρυθμού παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ($LVSRE$) ($p=0.010$) επιδεινώθηκαν σε

σχέση με τις αρχικές τιμές (**Πίνακας 10**). Παρομοίως ο δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) (**Εικόνα 5**) αυξήθηκε στον 6^ο και στον 3^ο μήνα παρακολούθησης ($p < 0.001$ και $p = 0.029$ αντίστοιχα). Η μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση του αριστερού κόλπου (peak atrial longitudinal strain, PALS) μειώθηκε και στο 6^ο και στον 3^ο μήνα ($p < 0.001$ και $p = 0.033$ αντίστοιχα), ενώ ο ρυθμός παραμόρφωσης στη φάση αποθήκευσης (reservoir) του αριστερού κόλπου (LASRs) μειώθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές στον 6^ο μήνα ($p = 0.001$), όχι όμως και στον 3^ο μήνα ($p = 0.058$) (**Πίνακας 10** και **Εικόνα 6**). Για να εξετάσουμε περαιτέρω την άμεση επίδραση της θεραπείας με carfilzomib στη λειτουργία του αριστερού κόλπου, οι μεταβολές σε LAVi και PALS ελέγχθηκαν για συσχέτιση με τις μεταβολές δεικτών διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (Ea, E/Ea, και LVSR_E), και ενδοθηλιακής λειτουργίας όπως μετρήθηκε με την σχετιζόμενη με τη ροή αγγειοδιαστολή (flow mediated dilation, FMD). Παρατηρήθηκε πως οι προαναφερθείσες μεταβολές των LAVi και PALS δεν σχετίζονται με τις μεταβολές αυτών των παραμέτρων (**Πίνακας 12**). Αξίζει να σημειωθεί πως οι μεταβολές των παραμέτρων του αριστερού κόλπου παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μετά από έλεγχο για συσχέτιση με μεταβολές των παραμέτρων αρτηριακή πίεσης (**Πίνακας 11**).

Πίνακας 12. Μεταβολές παραμέτρων του αριστερού κόλπου προσαρμοσμένες για μεταβολές διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας και ενδοθηλιακής λειτουργίας στους 3 και 6 μήνες μετά θεραπεία με carfilzomib

	<u>Αρχική προσαρμοσμέ νη τιμή</u>	<u>Προσαρμοσμ ένη τιμή σε 3 μήνες</u>	<u>Προσαρμοσμ ένη τιμή σε 3 μήνες</u>	<u>Προσαρμοσ μένη τιμή P για μεταβολή από αρχική σε 6 μήνες</u>	<u>Προσαρμοσ μένη τιμή P για μεταβολή από αρχική σε 3 μήνες</u>	<u>Προσαρμοσ μένη τιμή P για μεταβολή από 3 σε 6 μήνες</u>
LAVi (ml/m²)						
Προσαρμοσμένα για E/Ea	37.17 ± 1.70	39.02 ± 1.77	40.43 ± 1.81	<0.001	0.001	0.013
Προσαρμοσμένα για EaAvg	36.88 ± 1.72	39.11 ± 1.78	40.69 ± 1.82	<0.001	<0.001	0.005

Προσαρμοσμένα για LVSR _E	37.02 ± 1.80	39.20 ± 1.87	40.88 ± 1.92	<0.001	<0.001	0.003
Προσαρμοσμένα για FMD	36.97 ± 1.73	39.13 ± 1.79	40.15 ± 1.82	<0.001	<0.001	0.113
PALS (%)						
Προσαρμοσμένα για E/Ea	31.66 ± 1.02	29.20 ± 1.22	27.01 ± 1.12	<0.001	0.035	0.061
Προσαρμοσμένα για EaAvg	31.31 ± 0.97	29.08 ± 1.15	27.36 ± 1.03	<0.001	0.052	0.140
Προσαρμοσμένα για LVSR _E	31.43 ± 1.04	29.07 ± 1.21	27.27 ± 1.09	<0.001	0.035	0.108
Προσαρμοσμένα για FMD	31.94 ± 1.05	29.18 ± 1.27	27.35 ± 1.27	<0.001	0.021	0.142

Οι συνεχείς μεταβλητές περιγράφονται ως μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα (standard error, SE). Οι τιμές με έντονο χρώμα δείχνουν στατιστική σημαντικότητα (P<0.05).

E/Ea; λόγος πρόωμης διαμυοειδικής ροής προς πρόωμη ιστική ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου, EaAvg; μέση πρόωμη διαστολική ταχύτητα στον διαφραγματικό και στον πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο, FMD; επαγόμενη από τη ροή διαστολή (flow mediated dilation), LAVi; δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (left atrial volume index), LVSR_E; ρυθμός παραμόρφωσης αριστερής κοιλίας κύμα E (left ventricular strain rate E wave), PALS; μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση αριστερού κόλπου (peak atrial longitudinal strain)

9.2.3. Συστολική λειτουργία δεξιάς κοιλίας

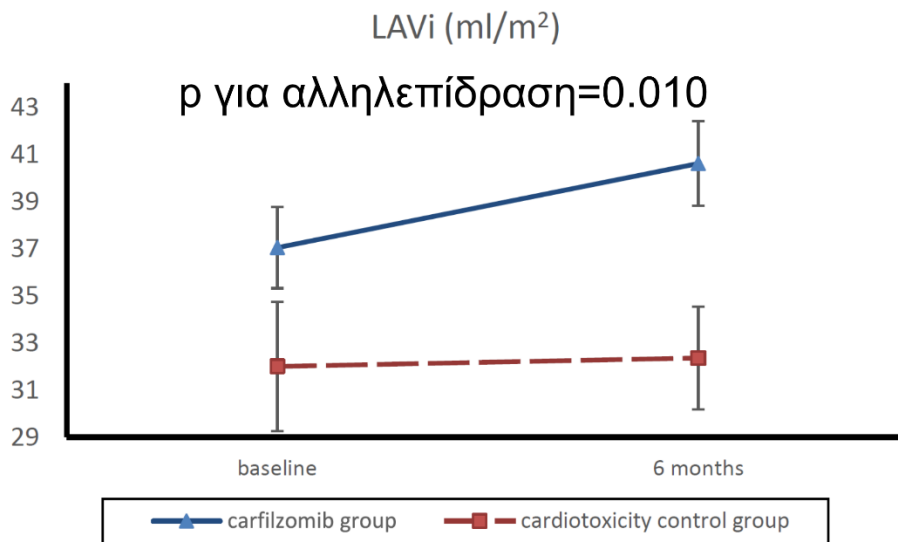
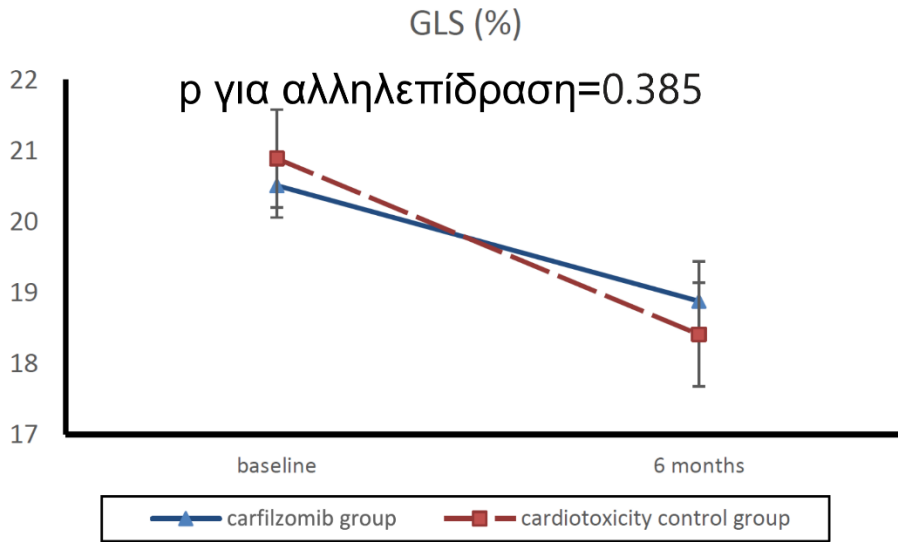
Η συστολική μετατόπιση του τριγωνοειδικού δακτυλίου (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) μειώθηκε στους 6 μήνες σε σχέση με τις αρχικές τιμές (p=0.046), ενώ σχετικά με τους άλλους συστολικούς δείκτες της δεξιάς κοιλίας παρατηρήθηκε μια τάση μόνο επιδείνωσης. Η συνολική επιμήκης παραμόρφωση της δεξιάς κοιλίας παρουσίασε σημαντική μείωση μεταξύ του 3^{ου} και του 6^{ου} μήνα (p=0.039), αλλά όχι από τις αρχικές τιμές (**Πίνακας 10**).

9.3. Σύγκριση με την ομάδα ελέγχου καρδιοτοξικότητας με πολλαπλό μυέλωμα

Μέσω ανάλυσης γραμμικού μικτού μοντέλου, παρατηρήσαμε μεγαλύτερο βαθμό αύξησης του LAVi σε μία 6μηνη διάρκεια παρακολούθησης στους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν

carfilzomib σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν (ομάδα ελέγχου) [μέση διαφορά στην αύξηση του LAVi στους 6 μήνες=3.2ml/m², 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) 0.76-5.64, p=0.010]. Σχετικά με το GLS, οι μεταβολές στο διάστημα της 6μηνης παρακολούθησης δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις 2 ομάδες (μέση διαφορά μείωσης του GLS από αρχικές τιμές στον 6^ο μήνα=-0.85%, 95% CI -2.77 – 1.07, p=0.385) (**Εικόνα 7**).

Εικόνα 7. Σύγκριση των μεταβολών GLS και LAVi από αρχικές έως 6 μήνες για την ομάδα του carfilzomib (carfilzomib group) και την ομάδα ελέγχου καρδιοτοξικότητας (cardiotoxicity control group). Οι τιμές απεικονίζονται σαν μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα. GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), LAVi; δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (left atrial volume index)



9.4. Συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με τις μεταβολές στη ενεργότητα του πρωτεασώματος και τους δείκτες φλεγμονής και μυοκαρδιακής βλάβης

Η διαμήκης ανάλυση των δεδομένων αποκάλυψε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των προκαλούμενων από το carfilzomib μεταβολών στην ενεργότητα του πρωτεασώματος (PrA) και των μεταβολών στους υπερηχογραφικούς δείκτες. Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του PrA και του LAVi (μέση μεταβολή για 1 μονάδα μεταβολής του PrA= -0.72, p=0.012), του PALS (μέση μεταβολή 0.948, p=0.025), και του GLS (-0.445, p=0.016) (**Εικόνα 8**). Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση για την ηλικία, το φύλο, την συστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, οι παραπάνω συσχετίσεις παρέμειναν σημαντικές (μέση μεταβολή LAVi για 1 μονάδα μεταβολής του PrA= -0.723, p=0.01, μέση μεταβολή GLS=-0.461, p=0.008) (**Εικόνα 9**). Οι μεταβολές του δείκτη τμηματικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας βρέθηκαν επίσης να σχετίζονται με τις μεταβολές του PrA ανάμεσα στις αρχικές τιμές και τον 6^ο μήνα (p=0.029) (**Εικόνες 9 και 10**). Αντίθετα, οι μεταβολές των GLS, PALS και LAVi δεν συσχετίστηκαν με τις μεταβολές των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP), και της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T (hsTnT) (p>0.05 για όλα). Ο αριθμός των WBC, η hsCRP, και η hsTnT δεν μεταβλήθηκαν ανάμεσα στις αρχικές τιμές και τον 3^ο ή τον 6^ο μήνα (**Πίνακας 13**). Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV) δεν μεταβλήθηκε επίσης κατά τη θεραπεία (**Πίνακας 10**).

Πίνακας 13. Μεταβολές καρδιακών και φλεγμονωδών βιοδεικτών

	<u>Αρχικές τιμές</u>	<u>Τιμές 3^{ου} μήνα</u>	<u>Τιμές 6^{ου} μήνα</u>	<u>P για μεταβολή από αρχική σε 6^ο μήνα</u>	<u>P για μεταβολή από αρχική σε 3^ο μήνα</u>	<u>P για μεταβολή από 3^ο σε 6^ο μήνα</u>
WBC (x10 ⁶ /L)	5150 (3600-6725)	4900 (3860-5850)	5000 (3800-7650)	0.821	0.822	0.851
hsCRP (mg/dL)	0.38 (0.13-1.38)	0.48 (0.23-1.04)	0.45 (0.24-0.96)	0.390	0.957	0.427

hsTnT (pg/mL)	11.58 (9.22-15.47)	10.86 (8.53-15.96)	11.48 (8.93-16.55)	0.700	0.541	0.489
---------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-------	-------	-------

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται σαν διάμεσες τιμές (εύρος τεταρτημορίων).

Οι τιμές P προέρχονται από το Wilcoxon Signed Ranks Test για 2 σχετιζόμενα ζευγάρια.

hsCRP; υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (high sensitivity C-reactive protein), hsTnT; υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη T (high sensitivity troponin T), WBC; λευκά αιμοσφαίρια (white blood cells)

Εικόνα 8. Μεταβολή των καρδιακών δεικτών στους 3 και μήνες μετά από θεραπεία με Kd και η συσχέτισή τους με την ενεργότητα του πρωτεασώματος. Το carfilzomib προκάλεσε σφαιρική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, με τους δείκτες αναδιαμόρφωσης του αριστερού κόλπου και το σκορ τμηματικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας να επιδεινώνονται νωρίτερα.

	3 μήνες μετά θεραπείας	6 μήνες μετά θεραπείας
Συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας		
LVEF		↓
GLS		↑*
Ρυθμός παραμόρφωσης S		↑
Ακτινική παραμόρφωση		↓
Τμηματική επιμήκης παραμόρφωση LV	↑	↑*
Διαστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας		
EaAvg		↓
E/Ea		↑
Ρυθμός παραμόρφωσης E		↓
Λειτουργία και δομή αριστερού κόλπου		
LAVi	↑	↑*
PALS	↓	↓*
Ρυθμός παραμόρφωσης S		↓
Λειτουργία δεξιάς κοιλίας		
RVSTDI		
TAPSE		↓
RV GLS		

Καμία μεταβολή

Επιδείνωση. Αύξηση

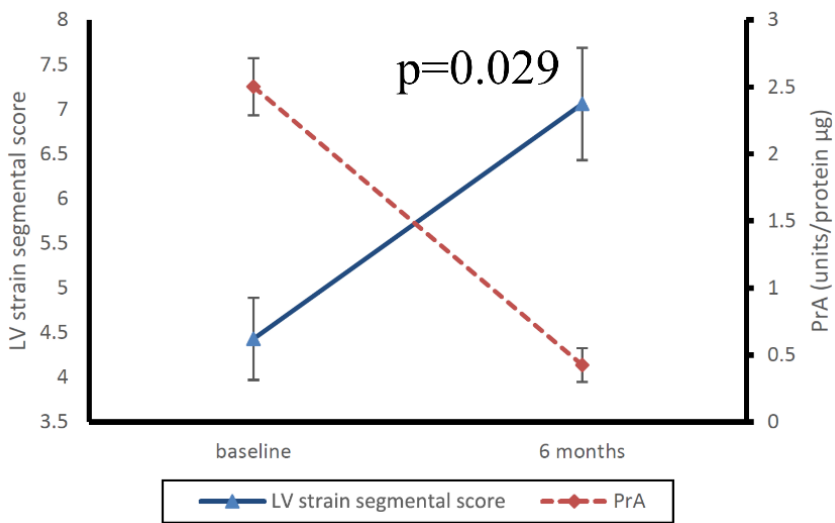
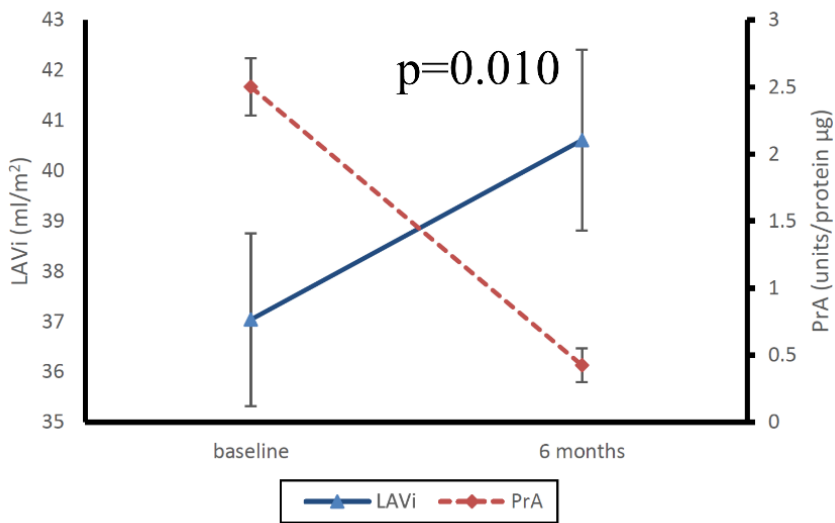
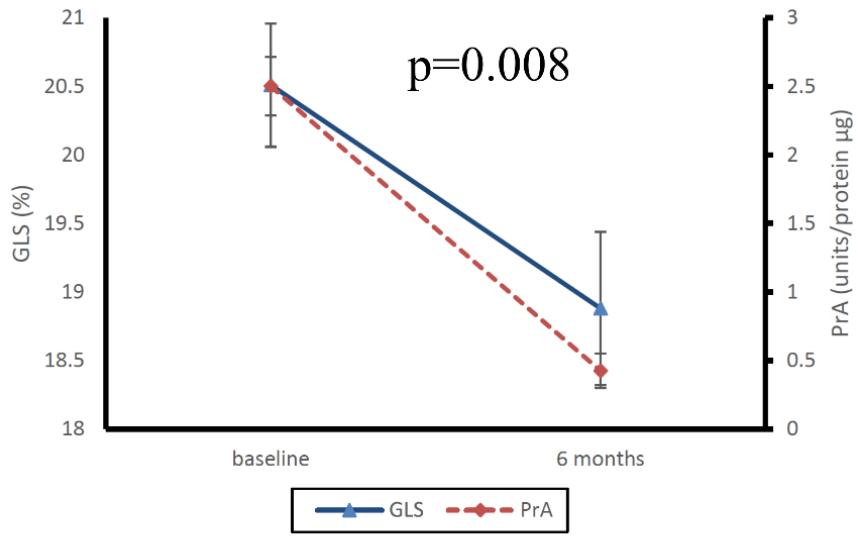
Επιδείνωση. Μείωση

* Υποδεικνύει συσχέτιση με PrA

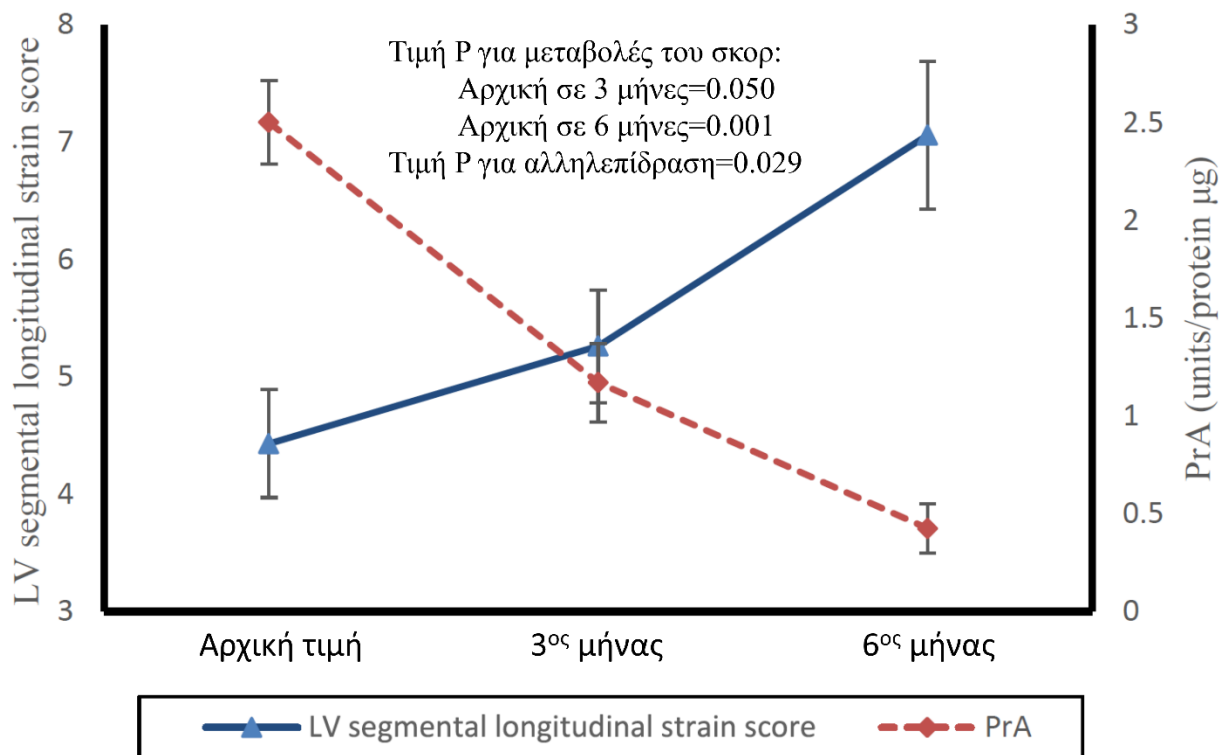
Συντομεύσεις: LVEF; κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction), LV; αριστερή κοιλία (left ventricular), LA; αριστερός κόλπος (left atrial), LAVi; δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (left atrial volume index), EaAvg; πρώιμη διαστολική ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου, E/Ea; λόγος πρώιμης διαστολικής μιτροειδικής ροής προς διαστολική ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου, RV; δεξιά κοιλία (right ventricular), RVSTDI; συστολική ταχύτητα τριγλωχνικού δακτυλίου, TAPSE; συστολική μετατόπιση τριγλωχνικού δακτυλίου, GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), PALS; μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση αριστερού κόλπου (peak atrial longitudinal strain), PrA; ενεργότητα πρωτεασώματος

Εικόνα 9. Συσχέτιση των GLS, LAVi και σκορ τμηματικής παραμόρφωσης αριστερής κοιλίας (LV strain segmental score) με μεταβολές της ενεργότητας πρωτεασώματος από τις αρχικές τιμές στους 6 μήνες. Οι τιμές P αντιπροσωπεύουν στατιστική σημαντικότητα για συσχέτιση με μεταβολές ενεργότητας του πρωτεασώματος. Οι τιμές απεικονίζονται ως μέση τιμή ± τυπικό

σφάλμα. GLS; συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain), LAVi; δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (left atrial volume index), LV; αριστερή κοιλία (left ventricular), PrA; ενεργότητα πρωτεασώματος



Εικόνα 10. Ο δείκτης τμηματικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (LV segmental longitudinal strain score) και η συσχέτιση του με την ενεργότητα πρωτεασώματος (PrA). Ο δείκτης τμηματικής παραμόρφωσης επιδεινώθηκε σημαντικά από την αρχική τιμή τόσο στους 6, όσο και στους 3 μήνες. Η μεταβολή αυτή από την αρχική τιμή στους 6 μήνες σχετίστηκε σημαντικά με την μεταβολή του PrA. Οι τιμές απεικονίζονται ως μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα. LV; αριστερή κοιλία (left ventricular), PrA; ενεργότητα πρωτεασώματος (proteasome activity)

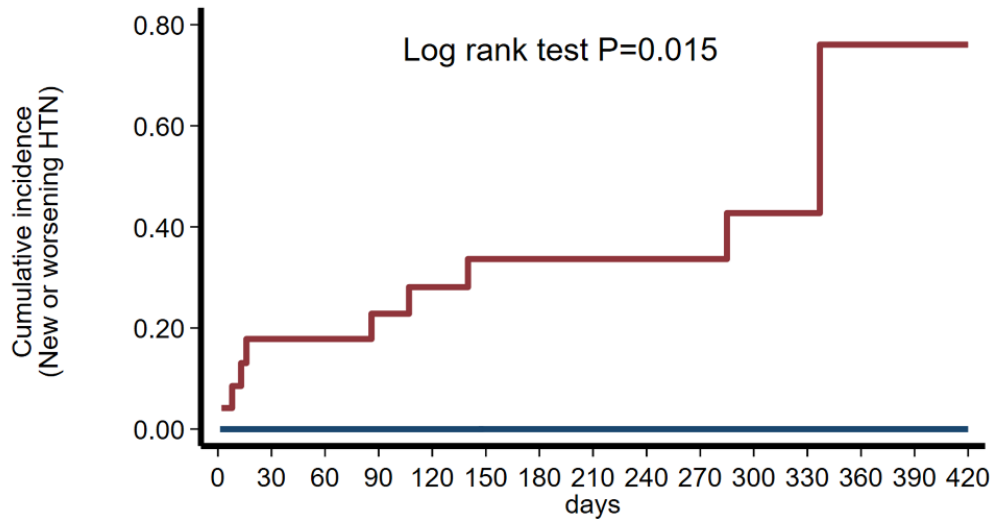


9.5. Συσχέτιση των υπερηχογραφικών δεικτών προ της θεραπείας με carfilzomib και των υπερτασικών συμβαμάτων κατά της διάρκεια της θεραπείας

Δεκαεπτά από τους ασθενείς (35%) εμφάνισαν νέα ή επιδεινούμενη υπέρταση (Grade 3 ή 4) και 23 από αυτούς (48%) είχαν πρόοδο του πολλαπλού μυελώματος. Το διάμεσο χρονικό διάστημα από την έναρξη θεραπείας μέχρι το υπερτασικό σύμβαμα ήταν 0.53 μήνες. Τρεις ασθενείς (6.25%) διέκοψαν την θεραπεία με Kd και 2 ασθενείς (4.2%) συνέχισαν με μειωμένη δόση carfilzomib λόγω επιδείνωσης της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Κανείς από τους ασθενείς δε χρειάστηκε να σταματήσει είτε να ελαττώσει τη δόση του carfilzomib λόγω υπέρτασης. Δώδεκα ασθενείς (25%) κατέληξαν από μη καρδιολογικά αίτια, ενώ δεν σημειώθηκε καρδιολογικής αιτιολογίας θάνατος.

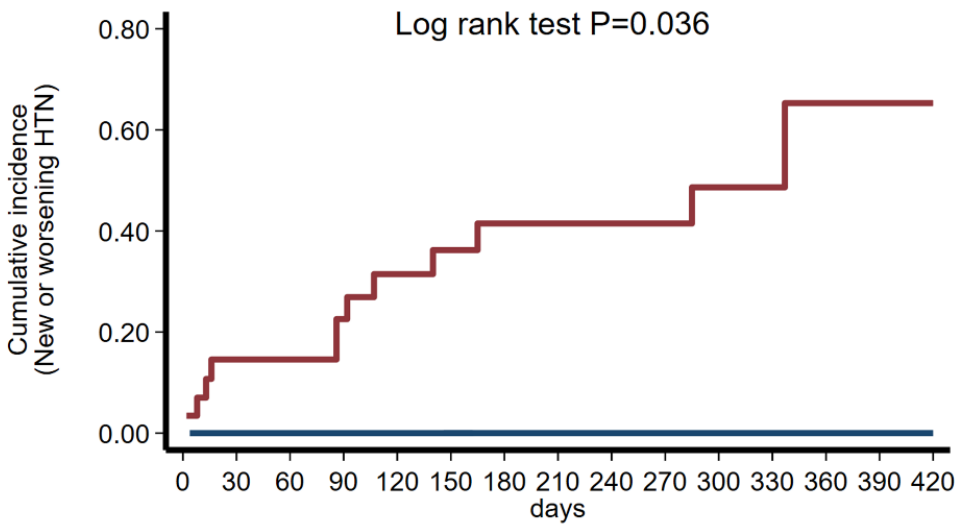
Με ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (Cox regression analysis), η εμφάνιση νέας ή επιδεινούμενης υπέρτασης μπορούσε να προβλεφθεί από τις αρχικές τιμές του βαθμού διαστολικής δυσλειτουργίας [$p=0.021$, σχετικός κίνδυνος (hazard ratio, HR)= 3.97, CI: 1.24–12.76] και του LASR_S ($p=0.040$, HR= 0.12, CI: 0.002–0.87) ανεξάρτητα από ηλικία και φύλο. Οι επηρεασμένες αρχικές τιμές του LASR_S ($<1.71 \text{ s}^{-1}$) και του GLS ($>-18\%$) σχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση νέας ή επιδεινούμενης υπέρτασης στο διάστημα της παρακολούθησης (log-rank έλεγχος $p=0.015$ για το LASR_S και $p=0.036$ για το GLS, αντίστοιχα) (**Εικόνα 11**). Κανείς από τους ασθενείς με αρχικές τιμές LASR_S $>1.71 \text{ s}^{-1}$ ή GLS $<-18\%$ δεν εμφάνισαν υπέρταση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Εικόνα 11. Καμπύλες Nelson Aalen για την επίπτωση νέας ή επιδεινούμενης υπέρτασης σε ασθενείς χωρισμένους με βάση τις αρχικές τιμές ρυθμού παραμόρφωσης αριστερού κόλπου (LASR_S) και συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης αριστερής κοιλίας (GLS). HTN; Αρτηριακή υπέρταση



Number at risk

LA SR \geq 1.71	11	11	11	11	11	10	10	10	10	10	8	6	4	4	2
LA SR<1.71	24	20	20	19	18	17	15	15	15	12	7	3	2	1	1



Number at risk

GLS \geq -18%	29	25	25	23	21	20	18	18	18	15	11	7	4	3	2
GLS<-18%	9	9	9	9	9	8	7	7	7	7	4	2	2	2	1



10. Συζήτηση

Στη παρούσα διατριβή, εξετάσαμε την επίδραση του carfilzomib, ενός δεύτερης γενιάς αναστολέα πρωτεασώματος, στη μηχανική του μυοκαρδίου ασθενών με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, η διατριβή είχε τα παρακάτω πρωτότυπα ευρήματα: *α.* Η θεραπεία με carfilzomib προκάλεσε μια διάχυτη επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ξεκινώντας με αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου και τμηματική δυσλειτουργία στην παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, ακολουθούμενα από δυσλειτουργία της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας, *β.* οι παρατηρηθείσες μεταβολές των δεικτών της μηχανικής του μυοκαρδίου ήταν ανεξάρτητες της αρτηριακής πίεσης και των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας, υποδηλώνοντας άμεση συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας και της καρδιακής δυσλειτουργίας, *γ.* οι μεταβολές στη μηχανική του μυοκαρδίου συσχετίστηκαν με την ενεργότητα του πρωτεασώματος, υποδηλώνοντας επίσης άμεση συσχέτιση της αναστολής του συστήματος ουβικουΐτινης-πρωτεασώματος με την καρδιακή δυσλειτουργία, *δ.* τα επηρεασμένα LASRs και GLS στις αρχικές μετρήσεις μπορούσαν να προβλέψουν την επίπτωση νέας ή επιδεινούμενης υπέρτασης σε αυτούς τους ασθενείς, *ε.* χρησιμοποιήσαμε ως ομάδα ελέγχου ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν υψηλής δοσολογίας χημειοθεραπεία που αποδεδειγμένα προκαλεί καρδιοτοξικότητα και τους παρακολουθήσαμε μετά από 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Βρήκαμε πως η επιδείνωση εξαιτίας του carfilzomib ήταν περισσότερο εκσεσημασμένη για το LAVi, αλλά παρόμοια για το GLS, υποδεικνύοντας πως το carfilzomib μπορεί να επηρεάζει ειδικότερα την μηχανική του αριστερού κόλπου σε σύγκριση με άλλες καρδιοτοξικές θεραπείες.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας σχετικά με την καρδιοογκολογία καθώς και ένα πρόσφατο άρθρο τοποθέτησης προτείνουν την

υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση των ασθενών που θα λάβουν carfilzomib, ιδιαίτερα των υψηλού – πολύ υψηλού κινδύνου και αυτών που παρουσιάζονται με νέα σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά καρδιαγγειακής νόσου (114,121). Προηγούμενα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το LVEF, το GLS και η διαστολική λειτουργία, όπως εκτιμάται από τη διαμιτροειδική ροή και το ιστικό Doppler, επιδεινώνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με carfilzomib (108,137,193), όμως δεν έχει επιχειρηθεί μέχρι σήμερα μια συστηματική προσπάθεια για την συνολική εκτίμηση της μηχανικής του μυοκαρδίου για αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον δεν έχει διερευνηθεί κατά πόσο οι καρδιολογικές επιπτώσεις αυτών των θεραπειών σχετίζονται άμεσα με την αναστολή του πρωτεασώματος. Στην παρούσα διατριβή, παρουσιάζουμε μείωση σε ένα ευρύ φάσμα υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων που υποδεικνύουν διάχυτη επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας από τη θεραπεία με το σχήμα Kd. Η συσχέτιση των μεταβολών αυτών με τις αλλαγές της ενεργότητας του πρωτεασώματος υποδηλώνει ότι σχετίζονται με την προκαλούμενη από το carfilzomib αναστολή του πρωτεασώματος και όχι από άλλα συστατικά του σχήματος Kd όπως η δεξαμεθαζόνη. Έχει σημασία να τονιστεί πως τα πρωτότυπα ευρήματά μας για τη μηχανική του αριστερού κόλπου, χρησιμοποιώντας τις σύγχρονες τεχνικές της παραμόρφωσης και του ρυθμού παραμόρφωσης, αποκάλυψαν ότι η αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου προηγήθηκε της δυσλειτουργίας της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας. Αυτό είναι σε συμφωνία με την υπάρχουσα γνώση πως η δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου είναι πρώιμο εύρημα στις διαδικασίες που οδηγούν σε διαστολική και συστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (194). Επιπλέον, για να διερευνήσουμε την άμεση συσχέτιση του carfilzomib με τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, εφαρμόσαμε ένα σκορ για να ποσοτικοποιήσουμε την τμηματική επιδείνωση της επιμήκους παραμόρφωσης. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός πως η επιδείνωση του σκορ αυτού προηγήθηκε της επιδείνωσης του GLS (που εκφράζει τη συνολική παραμόρφωση της

αριστερής κοιλίας). Το εύρημα αυτό συμπίπτει με τις πρώιμες μεταβολές της δομής και της λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου. Οι μεταβολές του σκορ της τμηματικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας είχαν σημαντική συσχέτιση με τις μεταβολές της ενεργότητας του πρωτεασώματος, και σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι οι μεταβολές των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών ήταν ανεξάρτητες από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της ενδοθηλιακής λειτουργίας, υποστηρίζουν την άμεση σχέση του carfilzomib με τις παρατηρηθείσες δυσλειτουργίες. Συνολικά αυτές οι αλλαγές στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας φαίνονται πιθανότερο να οφείλονται σε άμεση επίδραση της αναστολής του πρωτεασώματος, παρά σε δευτερογενή επίδραση της αρτηριακής πίεσης. Η πρώιμη επιδείνωση των δεικτών του αριστερού κόλπου υποδηλώνει ότι η μέτρηση της παραμόρφωσης και του ρυθμού παραμόρφωσης πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι χρήσιμη στην έγκαιρη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας. Πράγματι, δείξαμε πως χαμηλές τιμές του ρυθμού παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου πριν τη θεραπεία σχετίστηκαν με την ανάπτυξη αρτηριακή υπέρτασης λόγω του carfilzomib. Ένα επιπλέον στοιχείο με ενδιαφέρον είναι η παρατήρηση πως υπήρχε μια τάση για βελτίωση αρχικά των περιστροφικών παραμέτρων της αριστερής κοιλίας στους 3 μήνες, με επακόλουθη επιδείνωσή τους αργότερα στους 6 μήνες για να συμπέσουν με την επιδείνωση του LVEF και των δεικτών επιμήκους παραμόρφωσης. Αυτό το πρότυπο έχει προηγουμένως περιγραφεί σε ασθενείς σε αρχικά στάδια συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας (195), καθώς και σε υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια (196), υποδηλώνοντας πως οι παρατηρούμενες μεταβολές της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να προκαλούνται από την υπέρταση. Παρά ταύτα, οι μεταβολές της λειτουργίας των αριστερού κόλπου και κοιλίας ήταν ανεξάρτητες από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και τα υπερτασικά συμβάματα. Παρομοίως, οι αλλαγές στις τιμές του LAVi και του PALS ήταν ανεξάρτητες από τις αλλαγές των παραμέτρων της διαστολικής λειτουργίας

της αριστερής κοιλίας και των δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι οι τιμές της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), ως δείκτη αρτηριακής σκληρίας, δεν μεταβλήθηκαν μετά το carfilzomib. Έτσι, θεωρήσαμε απίθανο οι παρατηρηθείσες συσχετίσεις μεταξύ της θεραπείας και της μηχανικής του μυοκαρδίου να επηρεάζονται από αλλαγές της αρτηριακής σκληρίας. Τα αποτελέσματα αυτά δεικνύουν μια άμεση συσχέτιση μεταξύ του carfilzomib και της καρδιακής δυσλειτουργίας, που ενισχύεται περαιτέρω από την παρατηρηθείσα αλληλεπίδραση της καρδιακής λειτουργίας και της ενεργότητας του πρωτεασώματος.

Οι μηχανισμοί υπεύθυνοι για την καρδιακή δυσλειτουργία μετά από μερική αναστολή του πρωτεασώματος είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Η λειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων εξαρτάται από μια κρίσιμη ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης των πρωτεϊνών, της αναδίπλωσής τους και της αποδόμησής τους. Το σύστημα Ουβικουϊτίνης-Πρωτεασώματος (Ubiquitin-Proteasome System, UPS) και το σύστημα αυτοφαγίας-λυσοσωμάτων (autophagy-lysosome system) είναι υπεύθυνα για την αποδόμηση των φθαρμένων πρωτεϊνών (13). Επιπλέον, η συσσώρευση ολιγομερών από ατελώς αναδιπλωμένες πρωτεΐνες έχει αναγνωριστεί σε μυοκαρδιοπάθειες (17). Οι Kostin και συνεργάτες (197) χρησιμοποίησαν καρδιές ασθενών με ιδιοπαθείς διατακτικές μυοκαρδιοπάθειες και έδειξαν μία σύνδεση ανάμεσα στο UPS και τον αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο. Προκλινικές μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει μια συσχέτιση μεταξύ του καρδιακού στρες και της συσσώρευσης πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων στα μετα-μιτωτικά μυοκαρδιακά κύτταρα (18). Επιπλέον, ποντίκια τα οποία έλαβαν τον αναστολέα πρωτεασώματος MLN-273 βρέθηκαν να έχουν 77% μικρότερη ενεργότητα καρδιακού πρωτεασώματος τύπου χυμοθρυψίνης (cardiac proteasome chymotrypsin-like activity) και σημαντικά χαμηλότερο LVEF (66), ενώ ποντίκια που έλαβαν carfilzomib είχαν επίσης χαμηλότερα επίπεδα ενεργότητας της πρωτεασωμικής

πεπτιδάσης CT-L (CT-L proteasomal peptidase activity) και στον μυοκαρδιακό ιστό και στα PBMCs καθώς και επιδείνωση των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών (73,198). Στην παρούσα διατριβή περιγράψαμε μια χρονική συσχέτιση μεταξύ των επαγόμενων από το carfilzomib μεταβολών της ενεργότητας του πρωτεασώματος και των υπερηχογραφικών δεικτών συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και της δομής και λειτουργίας του αριστερού κόλπου. Παρόλο που οι παθητικές επιδράσεις της αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης δεν μπορούν με βεβαιότητα να αποκλειστούν, η επιδείνωση των δεικτών αυτών του αριστερού κόλπου και κοιλίας παράλληλα με τις μεταβολές της ενεργότητας του πρωτεασώματος υποστηρίζουν μια πιθανώς άμεση επίδραση του carfilzomib στο μυοκαρδιακό τοίχωμα. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός πως η σχέση ενεργότητας πρωτεασώματος και GLS, LAVi ήταν ανεξάρτητη των αλλαγών της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Προς αυτή την κατεύθυνση δείχνει και η πρόωμη επιδείνωση της τμηματικής παραμόρφωσης και των λοιπών δεικτών καρδιακής λειτουργίας σε απάντηση στο carfilzomib, ανεξάρτητα από μεταβολές αρτηριακής πίεσης, διαστολικής λειτουργίας και ενδοθηλιακής λειτουργίας. Από την άλλη, οι βιοδείκτες μυοκαρδιακής βλάβης και φλεγμονής δε μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά την αναστολή του πρωτεασώματος, ούτε και συσχετίστηκαν με υπερηχογραφικούς δείκτες. Μια παλαιότερη μελέτη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα υπό θεραπεία με αναστολείς πρωτεασώματος δεν έδειξε κάποια ικανότητα των μεταβολών της καρδιακής τροπονίνης στη πρόβλεψη καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών (104). Περαιτέρω έρευνα απαιτείται στη διερεύνηση του ρόλου των βιοδεικτών φλεγμονής σε θεραπεία με αναστολείς πρωτεασώματος, με μαγνητική τομογραφία καρδιάς με T2* χαρτογράφηση και μέτρηση καθυστερημένης πρόσληψης γαδολινίου (late gadolinium enhancement, LGE) επιπλέον των T1 και T2. Τα τελευταία θα βοηθούσαν προς μια λεπτομερέστερη κατανόηση του μηχανισμού καρδιοτοξικότητας του carfilzomib.

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του carfilzomib από το καρδιαγγειακό είναι η αρτηριακή υπέρταση, η οποία με τη σειρά της μπορεί να πυροδοτήσει άλλες καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην παρούσα διατριβή δείξαμε ότι καλώς αναγνωρισμένοι δείκτες διαστολικής και συστολικής καρδιακής λειτουργίας προ της έναρξης θεραπείας ήταν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες για εμφάνιση υπέρτασης. Παρόλο που προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει παρόμοια προβλεπτική ικανότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας και του Ea (119,153) για ανεπιθύμητες ενέργειες από το carfilzomib, η συσχέτιση πιο ευαίσθητων δεικτών καρδιακής λειτουργίας όπως το GLS και η παραμόρφωση του αριστερού κόλπου με την επίπτωση της υπέρτασης μετά από την αναστολή του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος δεν είχε διερευνηθεί ξανά. Αξίζει να σημειωθεί πως κανείς από τους ασθενείς μας με LASRs ή GLS πάνω από τα αναγνωρισμένες οριακές τιμές δεν ανέπτυξε νέα ή επιδεινούμενη υπέρταση. Έτσι, τα αποτελέσματά μας υπογραμμίζουν τη σημασία της αναλυτικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης με δεδομένα από επεξεργασία με speckle tracking στην προ-θεραπείας εκτίμηση αυτών των ασθενών, επιπλέον βεβαίως της κλασικής καρδιαγγειακής εξέτασης. Η πρόωμη ανίχνευση, πριν από εμφανή κλινικά συμπτώματα, επιδείνωσης ευαίσθητων δεικτών μηχανικής του μυοκαρδίου θα μπορούσε να επιτρέψει την στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης υπέρτασης και την έγκαιρη παρέμβαση, είτε με μετατροπές της δοσολογίας του carfilzomib, είτε με την χορήγηση αντι-υπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης/ αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, β-αναστολείς).

11. Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, βρήκαμε κλινικές ενδείξεις ότι η αναστολή του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος με έναν μη-αναστρέψιμο αναστολέα πρωτεασώματος όπως το carfilzomib προκαλεί μια σφαιρική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ξεκινώντας με αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου και τμηματική επιδείνωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και ακολουθούμενη από δυσλειτουργία αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα της διατριβής υποστηρίζουν τη χρησιμότητα της ένταξης ευαίσθητων σύγχρονων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών καρδιακής λειτουργίας στην κλινική πράξη με σκοπό την πρόβλεψη της νέας ή επιδεινούμενης υπέρτασης σε ασθενείς που λαμβάνουν carfilzomib. Η πλήρης κλινική ένταξη των δεικτών αυτών χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά παρέχουν νέα μηχανιστικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της αναστολής του πρωτεασώματος στην καρδιακή λειτουργία και αποκαλύπτουν την αλληλουχία των γεγονότων στη μηχανική του μυοκαρδίου μετά από αναστολή του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος. Τα νέα αυτά δεδομένα υπογραμμίζουν επιπλέον την πιθανή κλινική χρησιμότητα της αναδιαμόρφωσης του αριστερού κόλπου σαν πρώιμο σημείο καρδιοτοξικότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν carfilzomib.

12. Περιορισμοί της διατριβής

Ο κύριος περιορισμός της διατριβής περιλαμβάνει το σχετικά χαμηλό μέγεθος δείγματος, το οποίο όμως παρείχε επαρκή ισχύ για την αξιολόγηση των καρδιακών μεταβολών σύμφωνα με τους εκ των προτέρων υπολογισμούς μας για το μέγεθος του δείγματος. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα NT-

proBNP δεν ήταν διαθέσιμα για αυτή τη μελέτη. Παρόλαυτα, δεδομένου ότι *α.* οι μεταβολές των νατριουρητικών πεπτιδίων μετά από θεραπεία με carfilzomib είναι επαρκώς μελετημένες (104,193,199), *β.* οι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες σχετίζονται στενά με τα νατριουρητικά πεπτίδια και *γ.* οι υπερηχογραφικοί δείκτες ξεκάθαρα επιδεινώθηκαν στο σύνολό τους μετά από τη θεραπεία, η μέτρηση επιπέδων NT-proBNP πιθανότατα δεν θα προσέθετε νέες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του carfilzomib στη μηχανική του μυοκαρδίου. Επίσης, οι βιοδείκτες φλεγμονώδους φορτίου όπως η ιντερλευκίνη 6 και η ιντερλευκίνη 1β δεν μετρήθηκαν. Παρόλαυτα, η hsCRP (που μετρήθηκε) είναι το τελικό προϊόν αυτών των μονοπατιών κυτταροκινών και έτσι είναι απίθανο να χάθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση με την προκαλούμενη από το carfilzomib καρδιοτοξικότητα. Τέλος, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με carfilzomib και έτσι δεν εκτιμήθηκε η όποια ανάκαμψη της καρδιακής λειτουργικότητας.

Βιβλιογραφία

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33
2. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, Theodorakakou F, Briasoulis A, Trougakos IP, Dimopoulos MA, Kastritis E, Stamatelopoulos K. Cardiovascular Toxicity of Proteasome Inhibitors: Underlying Mechanisms and Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2023 Feb 21;5(1):1-21.
3. Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science.* 2019 Nov 15;366(6467):818-822.
4. Zolk O, Schenke C, Sarikas A. The ubiquitin-proteasome system: focus on the heart. *Cardiovasc Res.* 2006 Jun 1;70(3):410-21.
5. Navon A, Ciechanover A. The 26 S proteasome: from basic mechanisms to drug targeting. *J Biol Chem.* 2009 Dec 4;284(49):33713-8.
6. The Nobel Prize in Chemistry 2004. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Wed. 19 Jul 2023. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2004/summary/>>.
7. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev.* 2002 Apr;82(2):373-428.
8. Kornitzer D, Ciechanover A. Modes of regulation of ubiquitin-mediated protein degradation. *J Cell Physiol.* 2000 Jan;182(1):1-11.
9. Ciechanover A, Orian A, Schwartz AL. The ubiquitin-mediated proteolytic pathway: mode of action and clinical implications. *J Cell Biochem Suppl.* 2000;34:40-51.

10. Patterson C, Cyr D. Welcome to the machine: a cardiologist's introduction to protein folding and degradation. *Circulation*. 2002 Nov 19;106(21):2741-6.
11. Papanagnou ED, Gumeni S, Sklirou AD, Rafeletou A, Terpos E, Keklikoglou K, Kastritis E, Stamatelopoulos K, Sykiotis GP, Dimopoulos MA, Trougakos IP. Autophagy activation can partially rescue proteasome dysfunction-mediated cardiac toxicity. *Aging Cell*. 2022 Nov;21(11):e13715.
12. David R, Franz WM. From pluripotency to distinct cardiomyocyte subtypes. *Physiology (Bethesda)*. 2012 Jun;27(3):119-29.
13. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction--Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):455-64.
14. Willis MS, Schisler JC, Portbury AL, Patterson C. Build it up-Tear it down: protein quality control in the cardiac sarcomere. *Cardiovasc Res*. 2009 Feb 15;81(3):439-48.
15. Rodríguez JE, Schisler JC, Patterson C, Willis MS. Seek and destroy: the ubiquitin----proteasome system in cardiac disease. *Curr Hypertens Rep*. 2009 Dec;11(6):396-405.
16. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Feb;8(2):101-12.
17. Sanbe A, Osinska H, Saffitz JE, Glabe CG, Kaye R, Maloyan A, Robbins J. Desmin-related cardiomyopathy in transgenic mice: a cardiac amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 6;101(27):10132-6.
18. Tannous P, Zhu H, Nemchenko A, Berry JM, Johnstone JL, Shelton JM, Miller FJ Jr, Rothermel BA, Hill JA. Intracellular protein aggregation is a proximal trigger of cardiomyocyte autophagy. *Circulation*. 2008 Jun 17;117(24):3070-8.

19. Willis MS, Ike C, Li L, Wang DZ, Glass DJ, Patterson C. Muscle ring finger 1, but not muscle ring finger 2, regulates cardiac hypertrophy in vivo. *Circ Res.* 2007 Mar 2;100(4):456-9.
20. Willis MS, Schisler JC, Li L, Rodríguez JE, Hilliard EG, Charles PC, Patterson C. Cardiac muscle ring finger-1 increases susceptibility to heart failure in vivo. *Circ Res.* 2009 Jul 2;105(1):80-8.
21. Manasanch EE, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Jul;14(7):417-433.
22. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, Attal M, Lokhorst HM, Desai A, Cakana A, Liu K, van de Velde H, Esseltine DL, Moreau P. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3279-87.
23. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Feb 4;389(10068):519-527.
24. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R,

- Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt HM. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55.
25. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Corradini P, Chuncharunee S, Lee JJ, Schlossman RL, Shelekhova T, Yong K, Tan D, Numbenjapon T, Cavenagh JD, Hou J, LeBlanc R, Nahi H, Qiu L, Salwender H, Pulini S, Moreau P, Warzocha K, White D, Bladé J, Chen W, de la Rubia J, Gimsing P, Lonial S, Kaufman JL, Ocio EM, Veskovski L, Sohn SK, Wang MC, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Corrado C, Bengoudifa BR, Binlich F, Richardson PG. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1195-206.
26. Alsina M, Trudel S, Furman RR, Rosen PJ, O'Connor OA, Comenzo RL, Wong A, Kunkel LA, Molineaux CJ, Goy A. A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4830-40.
27. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarzer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ; ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and

- dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):27-38.
28. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):142-52.
29. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Gavriatopoulou M, Oriol A, Rabin N, Nooka A, Qi M, Beksac M, Jakubowiak A, Ding B, Zahlten-Kumeli A, Yusuf A, Dimopoulos M. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):65-76.
30. Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, Pour L, Jurczynszyn A, Qiu L, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Osman M, Paiva B, San-Miguel J. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2019 May 2;133(18):1953-1963.
31. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, Parker TL, Menter A, Yang X, Parsons B, Kumar P, Kapoor P, Rosenberg A, Zonder JA, Faber E Jr, Lonial S, Anderson KC, Richardson PG, Orłowski RZ, Wagner LI, Rajkumar SV. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly

diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1317-1330.

32. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, Offidani M, Zamagni E, Ledda A, Grasso M, Ballanti S, Spadano A, Cea M, Patriarca F, D'Agostino M, Capra A, Giuliani N, de Fabritiis P, Aquino S, Palmas A, Gamberi B, Zambello R, Petrucci MT, Corradini P, Cavo M, Boccadoro M. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1705-1720.
33. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28;374(17):1621-34.
34. Dimopoulos M, Grosicki S, Jędrzejczak W, Nahi H, Gruber A, Hansson M, Byrne C, Labotka R, Teng Z, Yang H, Grzasko N, Kumar S. An Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of Ixazomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (ICd) in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2017, Volume 17, S333 - S334

35. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, Goldschmidt H, Maisnar V, Moreau P, Min CK, Pluta A, Chng WJ, Kaiser M, Zweegman S, Mateos MV, Spencer A, Iida S, Morgan G, Suryanarayan K, Teng Z, Skacel T, Palumbo A, Dash AB, Gupta N, Labotka R, Rajkumar SV; TOURMALINE-MM3 study group. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):253-264.
36. Dimopoulos MA, Špička I, Quach H, Oriol A, Hájek R, Garg M, Beksac M, Bringhen S, Katodritou E, Chng WJ, Leleu X, Iida S, Mateos MV, Morgan G, Vorog A, Labotka R, Wang B, Palumbo A, Lonial S; TOURMALINE-MM4 study group. Ixazomib as Postinduction Maintenance for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: The Phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4030-4041.
37. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, Basset M, Hawkins P, Merlini G, Wechalekar AD. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):612-5.
38. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, Santhorawala V, Gibbs S, Mollee P, Venner CP, Lu J, Schönland S, Gatt ME, Suzuki K, Kim K, Cibeira MT, Beksac M, Libby E, Valent J, Hungria V, Wong SW, Rosenzweig M, Bumma N, Huart A, Dimopoulos MA, Bhutani D, Waxman AJ, Goodman SA, Zonder JA, Lam S, Song K, Hansen T, Manier S, Roeloffzen W, Jamroziak K, Kwok F, Shimazaki C, Kim JS, Crusoe E, Ahmadi T, Tran N, Qin X, Vasey SY, Tromp B, Schechter JM, Weiss BM,

- Zhuang SH, Vermeulen J, Merlini G, Comenzo RL; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):46-58.
39. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J*. 2021 May 18;11(5):97.
40. Kastiris E, Dimopoulos MA. Proteasome Inhibitors in Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Oct;32(5):829-840.
41. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2017 Aug;92(8):806-813.
42. Bond DA, Martin P, Maddocks KJ. Relapsed Mantle Cell Lymphoma: Current Management, Recent Progress, and Future Directions. *J Clin Med*. 2021 Mar 14;10(6):1207.
43. Ghobrial I, Savona M, Vij R, Siegel D, Badros A, Kaufman J, Raje N, Jakubowiak A, Obreja M, Berdeja J; Final Results from a Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Phase 1b/2 Study of Single-Agent Oprozomib in Patients with Hematologic Malignancies. *Blood* 2016; 128 (22): 2110.
44. Shah J, Usmani S, Stadtmauer EA, Rifkin RM, Berenson JR, Berdeja JG, Lyons RM, Klippel Z, Chang YL, Niesvizky R. Oprozomib, pomalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Sep;19(9):570-578.e1.
45. Richardson PG, Zimmerman TM, Hofmeister CC, Talpaz M, Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Laubach JP, Chauhan D, Jakubowiak AJ, Reich S, Trikha M, Anderson KC. Phase 1

- study of marizomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: NPI-0052-101 Part 1. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22):2693-700.
46. Covut F, Driscoll JJ, Cooper B, Gallogly M, De Lima M, Malek E. Racial and age-related disparities in early mortality affect the outcomes of multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2021 Jan;35(1):250-254.
47. Lettino M, Mascherbauer J, Nordaby M, Ziegler A, Collet JP, Derumeaux G, Hohnloser SH, Leclercq C, O'Neill DE, Visseren F, Weidinger F, Richard-Lordereau I. Cardiovascular disease in the elderly: proceedings of the European Society of Cardiology-Cardiovascular Round Table. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Aug 5;29(10):1412-1424.
48. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, Murphy B, Werther W, Rajangam K, Chari A. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Feb;17(2):89-96.e3.
49. Trougakos IP. Nrf2, stress and aging. *Aging (Albany NY)*. 2019 Aug 2;11(15):5289-5291.
50. Cui M, Atmanli A, Morales MG, Tan W, Chen K, Xiao X, Xu L, Liu N, Bassel-Duby R, Olson EN. Nrf1 promotes heart regeneration and repair by regulating proteostasis and redox balance. *Nat Commun*. 2021 Sep 6;12(1):5270.
51. Rousseau A, Bertolotti A. Regulation of proteasome assembly and activity in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Nov;19(11):697-712.
52. Bishnoi R, Xie Z, Shah C, Bian J, Murthy HS, Wingard JR, Farhadfar N. Real-world experience of carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: SEER-Medicare data set analysis. *Cancer Med*. 2021 Jan;10(1):70-78.

53. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, O'Quinn R, Cohen AD, Stadtmauer EA, Ky B, Weiss BM. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 8;4(3):e174519.
54. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer.* 2020 Feb 15;126(4):808-813.
55. Sundaravel SH, Marar RI, Abbasi MA, Baljevic M, Stone JR. Bortezomib-Induced Reversible Cardiomyopathy: Recovered With Guideline-Directed Medical Therapy. *Cureus.* 2021 Dec 9;13(12):e20295.
56. Verbesselt M, Meekers E, Vandenberghe P, Delforge M, Vandembriele C. Combined lenalidomide/bortezomib for multiple myeloma complicated by fulminant myocarditis: a rare case report of widely used chemotherapy. *Eur Heart J Case Rep.* 2022 Feb 22;6(3):ytac093.
57. Alali Y, Baljevic M. Bortezomib-Induced Perimyocarditis in a Multiple Myeloma Patient: A Case Report. *Case Rep Oncol.* 2021 Dec 30;14(3):1853-1859.
58. Jouni H, Aubry MC, Lacy MQ, Vincent Rajkumar S, Kumar SK, Frye RL, Herrmann J. Ixazomib cardiotoxicity: A possible class effect of proteasome inhibitors. *Am J Hematol.* 2017 Feb;92(2):220-221.
59. Nguyen MN, Nayernama A, Jones SC, Kanapuru B, Gormley N, Waldron PE. Proteasome inhibitor-associated thrombotic microangiopathy: A review of cases reported to the FDA adverse event reporting system and published in the literature. *Am J Hematol.* 2020 Sep;95(9):E218-E222.

60. Monteith BE, Venner CP, Reece DE, Kew AK, Lalancette M, Garland JS, Shepherd LE, Pater JL, Hay AE. Drug-induced Thrombotic Microangiopathy with Concurrent Proteasome Inhibitor Use in the Treatment of Multiple Myeloma: A Case Series and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Nov;20(11):e791-e800.
61. Jindal N, Jandial A, Jain A, Lad D, Prakash G, Khadwal A, Nada R, Sethi J, Ahluwalia J, Malhotra P. Carfilzomib-induced Thrombotic Microangiopathy: A Case Based Review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2023 May 23;16(4):426-431.
62. Patel MB, Majetschak M. Distribution and interrelationship of ubiquitin proteasome pathway component activities and ubiquitin pools in various porcine tissues. *Physiol Res*. 2007;56(3):341-350.
63. Willis MS, Townley-Tilson WH, Kang EY, Homeister JW, Patterson C. Sent to destroy: the ubiquitin proteasome system regulates cell signaling and protein quality control in cardiovascular development and disease. *Circ Res*. 2010 Feb 19;106(3):463-78.
64. Zhang H, Gomez AM, Wang X, Yan Y, Zheng M, Cheng H. ROS regulation of microdomain Ca(2+) signalling at the dyads. *Cardiovasc Res*. 2013 May 1;98(2):248-58.
65. Predmore JM, Wang P, Davis F, Bartolone S, Westfall MV, Dyke DB, Pagani F, Powell SR, Day SM. Ubiquitin proteasome dysfunction in human hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Circulation*. 2010 Mar 2;121(8):997-1004.
66. Herrmann J, Wohler C, Saguner AM, Flores A, Nesbitt LL, Chade A, Lerman LO, Lerman A. Primary proteasome inhibition results in cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jun;15(6):614-23.
67. Tang M, Li J, Huang W, Su H, Liang Q, Tian Z, Horak KM, Molkenin JD, Wang X. Proteasome functional insufficiency activates the calcineurin-NFAT pathway in

- cardiomyocytes and promotes maladaptive remodelling of stressed mouse hearts. *Cardiovasc Res.* 2010 Dec 1;88(3):424-33.
68. Nowis D, Maczewski M, Mackiewicz U, Kujawa M, Ratajska A, Wieckowski MR, Wilczyński GM, Malinowska M, Bil J, Salwa P, Bugajski M, Wójcik C, Siński M, Abramczyk P, Winiarska M, Dabrowska-Iwanicka A, Duszyński J, Jakóbisiak M, Golab J. Cardiotoxicity of the anticancer therapeutic agent bortezomib. *Am J Pathol.* 2010 Jun;176(6):2658-68.
69. Wang P, Calise J, Powell K, Divald A, Powell SR. Upregulation of proteasome activity rescues cardiomyocytes following pulse treatment with a proteasome inhibitor. *Am J Cardiovasc Dis.* 2014 Jan 15;4(1):6-13.
70. Nencioni A, Grünebach F, Patrone F, Ballestrero A, Brossart P. Proteasome inhibitors: antitumor effects and beyond. *Leukemia.* 2007 Jan;21(1):30-6.
71. Chauhan D, Catley L, Li G, Podar K, Hideshima T, Velankar M, Mitsiades C, Mitsiades N, Yasui H, Letai A, Ova H, Berkers C, Nicholson B, Chao TH, Neuteboom ST, Richardson P, Palladino MA, Anderson KC. A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. *Cancer Cell.* 2005 Nov;8(5):407-19.
72. Papanagnou ED, Terpos E, Kastritis E, Papassideri IS, Tsitsilonis OE, Dimopoulos MA, Trougakos IP. Molecular responses to therapeutic proteasome inhibitors in multiple myeloma patients are donor-, cell type- and drug-dependent. *Oncotarget.* 2018 Apr 3;9(25):17797-17809.
73. Efentakis P, Kremastiotis G, Varela A, Nikolaou PE, Papanagnou ED, Davos CH, Tsoumani M, Agrogiannis G, Konstantinidou A, Kastritis E, Kanaki Z, Iliodromitis EK,

- Klinakis A, Dimopoulos MA, Trougakos IP, Andreadou I, Terpos E. Molecular mechanisms of carfilzomib-induced cardiotoxicity in mice and the emerging cardioprotective role of metformin. *Blood*. 2019 Feb 14;133(7):710-723.
74. Tian Z, Zheng H, Li J, Li Y, Su H, Wang X. Genetically induced moderate inhibition of the proteasome in cardiomyocytes exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *Circ Res*. 2012 Aug 17;111(5):532-42.
75. Bao J, Sato K, Li M, Gao Y, Abid R, Aird W, Simons M, Post MJ. PR-39 and PR-11 peptides inhibit ischemia-reperfusion injury by blocking proteasome-mediated I kappa B alpha degradation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Dec;281(6):H2612-8.
76. Stangl V, Lorenz M, Meiners S, Ludwig A, Bartsch C, Moobed M, Vietzke A, Kinkel HT, Baumann G, Stangl K. Long-term up-regulation of eNOS and improvement of endothelial function by inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J*. 2004 Feb;18(2):272-9.
77. Meiners S, Ludwig A, Lorenz M, Dreger H, Baumann G, Stangl V, Stangl K. Nontoxic proteasome inhibition activates a protective antioxidant defense response in endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2006 Jun 15;40(12):2232-41.
78. Lorenz M, Wilck N, Meiners S, Ludwig A, Baumann G, Stangl K, Stangl V. Proteasome inhibition prevents experimentally-induced endothelial dysfunction. *Life Sci*. 2009 Jun 19;84(25-26):929-34.
79. Chen-Scarabelli C, Corsetti G, Pasini E, Dioguardi FS, Sahni G, Narula J, Gavazzoni M, Patel H, Saravolatz L, Knight R, Raddino R, Scarabelli TM. Spasmogenic Effects of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib on Coronary Resistance, Vascular Tone and Reactivity. *EBioMedicine*. 2017 Jul;21:206-212.

80. Herrmann J, Saguner AM, Versari D, Peterson TE, Chade A, Olson M, Lerman LO, Lerman A. Chronic proteasome inhibition contributes to coronary atherosclerosis. *Circ Res.* 2007 Oct 26;101(9):865-74.
81. Chade AR, Herrmann J, Zhu X, Krier JD, Lerman A, Lerman LO. Effects of proteasome inhibition on the kidney in experimental hypercholesterolemia. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):1005-12.
82. Meiners S, Dreger H, Fechner M, Bieler S, Rother W, Günther C, Baumann G, Stangl V, Stangl K. Suppression of cardiomyocyte hypertrophy by inhibition of the ubiquitin-proteasome system. *Hypertension.* 2008 Feb;51(2):302-8.
83. Depre C, Wang Q, Yan L, Hedhli N, Peter P, Chen L, Hong C, Hittinger L, Ghaleh B, Sadoshima J, Vatner DE, Vatner SF, Madura K. Activation of the cardiac proteasome during pressure overload promotes ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2006 Oct 24;114(17):1821-8.
84. Schlossarek S, Singh SR, Geertz B, Schulz H, Reischmann S, Hübner N, Carrier L. Proteasome inhibition slightly improves cardiac function in mice with hypertrophic cardiomyopathy. *Front Physiol.* 2014 Dec 16;5:484.
85. Stansfield WE, Tang RH, Moss NC, Baldwin AS, Willis MS, Selzman CH. Proteasome inhibition promotes regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Feb;294(2):H645-50.
86. Wang X, Luo H, Chen H, Duguid W, Wu J. Role of proteasomes in T cell activation and proliferation. *J Immunol.* 1998 Jan 15;160(2):788-801.

87. Yanaba K, Yoshizaki A, Muroi E, Hara T, Ogawa F, Shimizu K, Sato S. The proteasome inhibitor bortezomib inhibits T cell-dependent inflammatory responses. *J Leukoc Biol.* 2010 Jul;88(1):117-22.
88. Gupta N, Li W, Willard B, Silverstein RL, McIntyre TM. Proteasome proteolysis supports stimulated platelet function and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Jan;34(1):160-8.
89. Ghobrial I, Richardson P, Anderson K. *Bortezomib in the Treatment of Multiple Myeloma.* Basel: Springer Basel; 2010.
90. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, Molineaux CJ, Kunkel LA, Gerecitano JF, Orłowski RZ. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res.* 2009 Nov 15;15(22):7085-91.
91. Brinchen S, Milan A, D'Agostino M, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A, Offidani M, Zweegman S, Terpos E, Goldschmidt H, Cavo M, Ludwig H, Driessen C, Auner HW, Caers J, Gramatzki M, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *J Intern Med.* 2019 Jul;286(1):63-74.
92. Parlati F, Lee SJ, Aujay M, Suzuki E, Levitsky K, Lorens JB, Micklem DR, Ruurs P, Sylvain C, Lu Y, Shenk KD, Bennett MK. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. *Blood.* 2009 Oct 15;114(16):3439-47.

93. Wu P, Oren O, Gertz MA, Yang EH. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2020 Jun 8;22(7):66.
94. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, Yong KL, Oriol A, Minarik J, Pour L, Dimopoulos MA, Maisnar V, Rossi D, Kasparu H, Van Droogenbroeck J, Yehuda DB, Hardan I, Jenner M, Calbecka M, Dávid M, de la Rubia J, Drach J, Gasztonyi Z, Górník S, Leleu X, Munder M, Offidani M, Zojer N, Rajangam K, Chang YL, San-Miguel JF, Ludwig H. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia.* 2017 Jan;31(1):107-114.
95. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart AK. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):728-734.
96. Ailawadhi S, Sexton R, Lentzsch S, Abidi MH, Voorhees PM, Cohen AD, Rohren EM, Heitner S, Kelly K, Mackler NJ, Baer DM, Hoering A, Durie B, Orłowski RZ. Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2020 Aug 1;26(15):3969-3978.
97. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, Mollee P, Hájek R, Moreau P, Jaccard A, Schönland SO, Filshie R, Nicolas-Virelizier E, Augustson B, Mateos MV, Wechalekar A, Hachulla E, Milani P, Dimopoulos MA, Femand JP, Foli A, Gavriatopoulou M, Klersy C, Palumbo A, Sonneveld P, Johnsen HE, Merlini G, Palladini G. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 1;38(28):3252-3260.

98. Jackson GH, Pawlyn C, Cairns DA, de Tute RM, Hockaday A, Collett C, Jones JR, Kishore B, Garg M, Williams CD, Karunanithi K, Lindsay J, Rocci A, Snowden JA, Jenner MW, Cook G, Russell NH, Drayson MT, Gregory WM, Kaiser MF, Owen RG, Davies FE, Morgan GJ; UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone, and cyclophosphamide (KRdc) as induction therapy for transplant-eligible, newly diagnosed multiple myeloma patients (Myeloma XI+): Interim analysis of an open-label randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2021 Jan 11;18(1):e1003454.
99. Yong KL, Hinsley S, Auner HW, Bygrave C, Kaiser MF, Ramasamy K, De Tute RM, Sherratt D, Flanagan L, Garg M, Hawkins S, Williams C, Cavenagh J, Rabin NK, Croft J, Morgan G, Davies F, Owen RG, Brown SR. Carfilzomib or bortezomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone followed by carfilzomib maintenance for patients with multiple myeloma after one prior therapy: results from a multicenter, phase II, randomized, controlled trial (MUKfive). *Haematologica.* 2021 Oct 1;106(10):2694-2706.
100. Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, Schjesvold F, Abildgaard N, Nahi H, Andersen NF, Vangsted AJ, Klausen TW, Helleberg C, Carlson K, Frølund UC, Axelsson P, Stromberg O, Blimark CH, Crafoord J, Tsykunova G, Eshoj HR, Waage A, Hansson M, Gulbrandsen N. Carfilzomib and dexamethasone maintenance following salvage ASCT in multiple myeloma: A randomised phase 2 trial by the Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2022 Jan;108(1):34-44.
101. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, Quach H, Ho SJ, Vangsted AJ, Plesner T, Moreau P, Gibbs SD, Coppola S, Yang X, Al Masud A, Ross JA, Bueno O, Kaufman JL. Phase I Study of

- Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol*. 2021 Nov 10;39(32):3602-3612.
102. Latif A, Kapoor V, Lateef N, Ahsan MJ, Usman RM, Malik SU, Ahmad N, Rosko N, Rudoni J, William P, Khouri J, Anwer F. Incidence and Management of Carfilzomib-induced Cardiovascular Toxicity; A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2021;21(1):30-45.
103. Das A, Dasgupta S, Gong Y, Shah UA, Fradley MG, Cheng RK, Roy B, Guha A. Cardiotoxicity as an adverse effect of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Hematol Oncol*. 2022 Apr;40(2):233-242.
104. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, Carver JR, Cohen AD, Engelhardt BG, Garfall AL, Goodman SA, Harrell SL, Kassim AA, Jadhav T, Jagasia M, Moslehi J, O'Quinn R, Savona MR, Slosky D, Smith A, Stadtmauer EA, Vogl DT, Waxman A, Lenihan D. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1946-1955.
105. Yang EH, Courtney C, Garg V, Fradley MG, Schiller GJ. Recurrent heart failure with preserved ejection fraction associated with carfilzomib administration for multiple myeloma. *Cardiooncology*. 2018 Mar 1;4:2.
106. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. 2017 Aug;5(8):543-551.
107. Makris N, Georgiopoulos G, Laina A, Tselegkidi ME, Fotiou D, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, Migkou M, Papanagnou ED, Katogiannis K, Petropoulos I, Anninos H,

- Bampatsias D, Maneta E, Samouilidou E, Nikas D, Ciliberti G, Stellos K, Terpos E, Gavriatopoulou M, Trougakos IP, Ikonomidis I, Dimopoulos MA, Kastritis E, Stamatelopoulos K. Cardiac mechanics in response to proteasome inhibition: a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023 Apr 24;24(5):643-652.
108. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Ziogas D, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Migkou M, Kanellias N, Panagiotidis I, Ntalianis A, Papadopoulou E, Stamatelopoulos K, Manios E, Pamboukas C, Kontogiannis S, Terpos E, Kastritis E. Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2017 Feb 27;1(7):449-454.
109. Shah C, Bishnoi R, Jain A, Bejjanki H, Xiong S, Wang Y, Zou F, Moreb JS. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2018 Nov;59(11):2557-2569.
110. Reneau JC, Asante D, van Houten H, Sangaralingham LR, Buadi FK, Lerman A, Herrmann J. Cardiotoxicity risk with bortezomib versus lenalidomide for treatment of multiple myeloma: A propensity matched study of 1,790 patients. *Am J Hematol*. 2017 Feb;92(2):E15-E17.
111. Laubach JP, Moslehi JJ, Francis SA, San Miguel JF, Sonneveld P, Orłowski RZ, Moreau P, Rosiñol L, Faber EA Jr, Voorhees P, Mateos MV, Marquez L, Feng H, Desai A, van de Velde H, Elliott J, Shi H, Dow E, Jobanputra N, Esseltine DL, Niculescu L, Anderson KC, Lonial S, Richardson PG. A retrospective analysis of 3954 patients in phase 2/3 trials of bortezomib for the treatment of multiple myeloma: towards providing a benchmark for the cardiac safety profile of proteasome inhibition in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(4):547-560.

112. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jan 29;9(1):e87671.
113. Terpos E, Ramasamy K, Maouche N, Minarik J, Ntanasis-Stathopoulos I, Katodritou E, Jenner MW, Plonkova H, Gavriatopoulou M, Vallance GD, Pika T, Kotsopoulou M, Kothari J, Jelinek T, Kastiris E, Aitchison R, Dimopoulos MA, Zomas A, Hajek R. Real-world effectiveness and safety of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020 May;99(5):1049-1061.
114. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.
115. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, Cardinale D, Cipolla CM, Dent S, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac

disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020 Feb;31(2):171-190.

116. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, López-Fernández T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov;22(11):1945-1960.
117. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 10;35(8):893-911.
118. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA

- Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):e263-e421.
119. Abe Y, Kobayashi T, Narita K, Kobayashi H, Kitadate A, Miura D, Takeuchi M, Matsue K. Left ventricular diastolic function as a possible predictor of severe carfilzomib-induced cardiovascular events. *Blood Adv*. 2019 Jun 11;3(11):1725-1728.
120. Astarita A, Mingrone G, Airale L, Vallelonga F, Covella M, Catarinella C, Cesareo M, Bruno G, Leone D, Giordana C, Cetani G, Salvini M, Gay F, Bringhen S, Rabbia F, Veglio F, Milan A. Multiple Myeloma Patients Undergoing Carfilzomib: Development and Validation of a Risk Score for Cardiovascular Adverse Events Prediction. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 1;13(7):1631.
121. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Čeponienė I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1504-1524.

122. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Štěrba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hägler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov;22(11):1966-1983.
123. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
124. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

125. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019 Jan 14;40(3):237-269.
126. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177.
127. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.
128. Stone JR, Kanneganti R, Abbasi M, Akhtari M. Monitoring for Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in the Form of Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Review of Current Recommendations. *JCO Oncol Pract*. 2021 May;17(5):228-236.
129. Narayan HK, Finkelman B, French B, Plappert T, Hyman D, Smith AM, Margulies KB, Ky B. Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. *Circulation*. 2017 Apr 11;135(15):1397-1412.

130. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH; SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 2;77(4):392-401.
131. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S, Shirazi M, Santoro C, Cho GY, Popescu BA, Kosmala W, Costello B, la Gerche A, Mottram P, Thomas L, Seldrum S, Hristova K, Bansal M, Kurosawa K, Fukuda N, Yamada H, Izumo M, Tajiri K, Sinski M, Vinereanu D, Shkolnik E, Banchs J, Kutty S, Negishi K, Marwick TH. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023 Mar;16(3):269-278.
132. Fotiou D, Theodorakakou F, Kastritis E. Biomarkers in AL Amyloidosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 9;22(20):10916.
133. Mikhael J. Management of Carfilzomib-Associated Cardiac Adverse Events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 May;16(5):241-5.
134. US Food & Drug Administration. Kyprolis. Accessed September 13, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202714s0251bl.pdf.
135. US Food & Drug Administration. Velcade. Accessed October 22, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021602s0151bl.pdf.
136. Mingrone G, Astarita A, Airale L, Maffei I, Cesareo M, Crea T, Bruno G, Leone D, Avenatti E, Catarinella C, Salvini M, Cetani G, Gay F, Bringham S, Veglio F, Vallelonga F, Milan A. Effects of Carfilzomib Therapy on Left Ventricular Function in Multiple Myeloma Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Apr 21;8:645678.

137. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardì E, Gorga E, Sciatti E, Rossi L, Belotti A, Rossi G, Metra M, Raddino R. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Early in vivo cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol.* 2018 Nov 5;838:85-90.
138. Terpos E, Stamatelopoulos K, Makris N, Georgiopoulos G, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Laina A, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Kanellias N, Malandrakis P, Delialis D, Andreadou I, Kastritis E, Dimopoulos MA. Daratumumab May Attenuate Cardiac Dysfunction Related to Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 9;13(20):5057.
139. Marfella R, Di Filippo C, Laieta MT, Vestini R, Barbieri M, Sangiulo P, Crescenzi B, Ferraraccio F, Rossi F, D'Amico M, Paolisso G. Effects of ubiquitin-proteasome system deregulation on the vascular senescence and atherosclerosis process in elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Feb;63(2):200-3.
140. Versari D, Herrmann J, Gössl M, Mannheim D, Sattler K, Meyer FB, Lerman LO, Lerman A. Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system in human carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Sep;26(9):2132-9.
141. Herrmann J, Edwards WD, Holmes DR Jr, Shogren KL, Lerman LO, Ciechanover A, Lerman A. Increased ubiquitin immunoreactivity in unstable atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 4;40(11):1919-27.
142. Van Herck JL, De Meyer GR, Martinet W, Bult H, Vrints CJ, Herman AG. Proteasome inhibitor bortezomib promotes a rupture-prone plaque phenotype in ApoE-deficient mice. *Basic Res Cardiol.* 2010 Jan;105(1):39-50.

143. Iliescu C, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, Toutouzas K, Leeser MA, Marmagkiolis K. SCAI expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Apr;87(5):895-9.
144. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
145. Yun JP, Choi EK, Han KD, Park SH, Jung JH, Park SH, Ahn HJ, Lim JH, Lee SR, Oh S. Risk of Atrial Fibrillation According to Cancer Type: A Nationwide Population-Based Study. *JACC CardioOncol.* 2021 Jun 15;3(2):221-232.
146. Li J, Wang S, Bai J, Yang XL, Zhang YL, Che YL, Li HH, Yang YZ. Novel Role for the Immunoproteasome Subunit PSMB10 in Angiotensin II-Induced Atrial Fibrillation in Mice. *Hypertension.* 2018 May;71(5):866-876.
147. Milan A, Bruno G, Maffei I, Iannaccone A, Ravera A, Schiavone D, Veglio F. Arterial Hypertension and Multiple Myeloma: Physiopathology and Cardiovascular Risk and 'Practical' Indications in Patients Receiving Carfilzomib. *Curr Hypertens Rev.* 2019;15(1):47-53.
148. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Sep 20;68(12):1323-41.

149. Wechalekar AD, Fontana M, Quarta CC, Liedtke M. AL Amyloidosis for Cardiologists: Awareness, Diagnosis, and Future Prospects: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2022 Nov 15;4(4):427-441.
150. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, Herrmann J, Herrmann SM, Versmissen J, Mathijssen RHJ, Danser AHJ, Lang NN. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circ Res.* 2021 Apr 2;128(7):1040-1061.
151. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 3;74(9):1237-1263.
152. Iannaccone A, Bruno G, Ravera A, Gay F, Salvini M, Bringham S, Sabia L, Avenatti E, Veglio F, Milan A. Evaluation of Cardiovascular Toxicity Associated with Treatments Containing Proteasome Inhibitors in Multiple Myeloma Therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018 Jun;25(2):209-218.
153. Bruno G, Bringham S, Maffei I, Iannaccone A, Crea T, Ravera A, Astarita A, Valleslonga F, Salvini M, Gay F, Veglio F, Milan A. Cardiovascular Organ Damage and Blood Pressure Levels Predict Adverse Events in Multiple Myeloma Patients Undergoing Carfilzomib Therapy. *Cancers (Basel).* 2019 May 3;11(5):622.
154. Lamarche F, Agharazii M, Madore F, Goupil R. Prediction of Cardiovascular Events by Type I Central Systolic Blood Pressure: A Prospective Study. *Hypertension.* 2021 Feb;77(2):319-327.
155. Laina A, Georgiopoulos G, Makris N, Gavriatopoulou M, Papanagnou E, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Dialoupi I, Migkou M, Roussou M, Terpos E, Trougakos I, Dimopoulos MA, Kastritis E, Stamatelopoulos K. Aortic hemodynamic parameters as

- predictors of incident or deteriorating hypertension during carfilzomib therapy in patients with relapsed multiple myeloma. *European Heart Journal*. 2021;42(Supplement_1).
156. Ricard N, Bailly S, Guignabert C, Simons M. The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Aug;18(8):565-580.
157. Litviňuková M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Heinig M, Lee M, Nadelmann ER, Roberts K, Tuck L, Fasouli ES, DeLaughter DM, McDonough B, Wakimoto H, Gorham JM, Samari S, Mahbubani KT, Saeb-Parsy K, Patone G, Boyle JJ, Zhang H, Zhang H, Viveiros A, Oudit GY, Bayraktar OA, Seidman JG, Seidman CE, Nosedá M, Hubner N, Teichmann SA. Cells of the adult human heart. *Nature*. 2020 Dec;588(7838):466-472.
158. Tsakiri EN, Trougakos IP. The amazing ubiquitin-proteasome system: structural components and implication in aging. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2015;314:171-237.
159. Wei Q, Xia Y. Proteasome inhibition down-regulates endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation and function. *J Biol Chem*. 2006 Aug 4;281(31):21652-21659.
160. Ludwig A, Fechner M, Wilck N, Meiners S, Grimbo N, Baumann G, Stangl V, Stangl K. Potent anti-inflammatory effects of low-dose proteasome inhibition in the vascular system. *J Mol Med (Berl)*. 2009 Aug;87(8):793-802.
161. Martínez-Sánchez J, Palomo M, Torramade-Moix S, Moreno-Castaño AB, Rovira M, Gutiérrez-García G, Fernández-Avilés F, Escolar G, Penack O, Rosiñol L, Carreras E, Diaz-Ricart M. The induction strategies administered in the treatment of multiple myeloma exhibit a deleterious effect on the endothelium. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Dec;55(12):2270-2278.

162. Goldberg RJ, Nakagawa T, Johnson RJ, Thurman JM. The role of endothelial cell injury in thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis.* 2010 Dec;56(6):1168-74.
163. Lodhi A, Kumar A, Saqlain MU, Suneja M. Thrombotic microangiopathy associated with proteasome inhibitors. *Clin Kidney J.* 2015 Oct;8(5):632-6.
164. Zheng Q, Su H, Tian Z, Wang X. Proteasome malfunction activates macroautophagy in the heart. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1(3):214-26. Epub 2011 Jul 28.
165. Tsakiri EN, Gumeni S, Vougas K, Pendin D, Papassideri I, Daga A, Gorgoulis V, Juhász G, Scorrano L, Trougakos IP. Proteasome dysfunction induces excessive proteome instability and loss of mitostasis that can be mitigated by enhancing mitochondrial fusion or autophagy. *Autophagy.* 2019 Oct;15(10):1757-1773.
166. Tsakiri EN, Sykiotis GP, Papassideri IS, Terpos E, Dimopoulos MA, Gorgoulis VG, Bohmann D, Trougakos IP. Proteasome dysfunction in *Drosophila* signals to an Nrf2-dependent regulatory circuit aiming to restore proteostasis and prevent premature aging. *Aging Cell.* 2013 Oct;12(5):802-13.
167. Kastritis E, Laina A, Georgiopoulos G, Gavriatopoulou M, Papanagnou ED, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Kanellias N, Dialoupi I, Makris N, Manios E, Migkou M, Roussou M, Kotsopoulou M, Stellos K, Terpos E, Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA. Carfilzomib-induced endothelial dysfunction, recovery of proteasome activity, and prediction of cardiovascular complications: a prospective study. *Leukemia.* 2021 May;35(5):1418-1427.
168. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound

- assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):257-65.
169. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, Richardson PG, Moslehi J. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review. *JAMA Oncol*. 2017 Jul 1;3(7):980-988.
170. Yang JZ, Buckstaff T, Narezkina A, Fernandes TM. Carfilzomib-associated pulmonary arterial hypertension in multiple myeloma. *Pulm Circ*. 2021 Sep 29;11(4):20458940211049300.
171. Akosman C, Ordu C, Eroglu E, Oyan B. Development of acute pulmonary hypertension after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and the review of the literature. *Am J Ther*. 2015 May-Jun;22(3):e88-92.
172. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731.
173. Rigaud VO, Ferreira LR, Ayub-Ferreira SM, Ávila MS, Brandão SM, Cruz FD, Santos MH, Cruz CB, Alves MS, Issa VS, Guimarães GV, Cunha-Neto E, Bocchi EA. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget*. 2017 Jan 24;8(4):6994-7002.

174. Linschoten M, Teske AJ, Cramer MJ, van der Wall E, Asselbergs FW. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: A Systematic Review of Genetic Variants Modulating Individual Risk. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Jan;11(1):e001753.
175. Yang X, Li G, Guan M, Bapat A, Dai Q, Zhong C, Yang T, Luo C, An N, Liu W, Yang F, Pan H, Wang P, Gao Y, Gong Y, Das S, Shang H, Xing Y. Potential Gene Association Studies of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jun 4;8:651269.
176. Imam F, Al-Harbi NO, Al-Harbi MM, Ansari MA, Almutairi MM, Alshammari M, Almukhlafi TS, Ansari MN, Algerian K, Ahmad SF. Apremilast reversed carfilzomib-induced cardiotoxicity through inhibition of oxidative stress, NF- κ B and MAPK signaling in rats. *Toxicol Mech Methods*. 2016 Nov;26(9):700-708.
177. Mina R, Cerrato C, Bernardini A, Aghemo E, Palumbo A. New pharmacotherapy options for multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(2):181-92.
178. Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Goranova-Marinova V, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Dimopoulos MA. Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). *Blood* 2015;126:abstract 4250.
179. Makris N, Laina A, Georgiopoulos G, Gavriatopoulou M, Papanagnou ED, Eleutherakis-Papaiakevou E, Fotiou D, Dialoupi I, Migkou M, Roussou M, Terpos E, Trougakos IP, Dimopoulos MA, Kastritis E, Stamatelopoulos K. Global deterioration of cardiovascular

mechanics by carfilzomib treatment is associated with proteasome activity in patients with relapsed multiple myeloma. *European Heart Journal*. 2021;42(Supplement_1).

180. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). May 13, 2022
https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
181. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, Raimondi R, Fossier V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Feb;35(4):323-34.
182. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
183. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360.
184. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P,

- Thomas JD, Voigt JU. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):591-600.
185. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):1-11.
186. Shehata IE, Eldamanhory AS, Shaker A. Early predictors of left ventricular dysfunction in hypertensive patients: comparative cross-section study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun;36(6):1031-1040.
187. Stamatelopoulos K, Sibbing D, Rallidis LS, Georgiopoulos G, Stakos D, Braun S, Gatsiou A, Sopova K, Kotakos C, Varounis C, Tellis CC, Kastritis E, Alevizaki M, Tselepis AD, Alexopoulos P, Laske C, Keller T, Kastrati A, Dimmeler S, Zeiher AM, Stellos K. Amyloid-beta (1-40) and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 10;65(9):904-16.
188. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinouadaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, Creatsa M, Christodoulakos G, Alevizaki M, Sfrikakis PP, Papamichael C. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009 Jul;54(1):98-105.
189. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2):155-63.

190. Tsakiri EN, Terpos E, Papanagnou ED, Kastritis E, Brieudes V, Halabalaki M, Bagratuni T, Florea BI, Overkleeft HS, Scorrano L, Skaltsounis AL, Dimopoulos MA, Trougakos IP. Milder degenerative effects of Carfilzomib vs. Bortezomib in the Drosophila model: a link to clinical adverse events. *Sci Rep*. 2017 Dec 19;7(1):17802.
191. Laufer-Perl M, Arias O, Dorfman SS, Baruch G, Rothschild E, Beer G, Hasson SP, Arbel Y, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Kapusta L. Left Atrial Strain changes in patients with breast cancer during anthracycline therapy. *Int J Cardiol*. 2021 May 1;330:238-244.
192. Cadeddu C, Piras A, Dessì M, Madeddu C, Mantovani G, Scartozzi M, Hagendorff A, Colonna P, Mercurio G. Timing of the negative effects of trastuzumab on cardiac mechanics after anthracycline chemotherapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;33(2):197-207.
193. Rosenthal A, Luthi J, Belohlavek M, Kortüm KM, Mookadam F, Mayo A, Fonseca R, Bergsagel PL, Reeder CB, Mikhael JR, Stewart AK. Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect? *Blood Cancer J*. 2016 Jan 15;6(1):e384.
194. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 23;73(15):1961-1977.
195. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;8(12):1444-1460.
196. Maharaj N, Khandheria BK, Libhaber E, Govender S, Duarte R, Peters F, Essop MR. Relationship between left ventricular twist and circulating biomarkers of collagen turnover in hypertensive patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Oct;27(10):1064-71.

197. Kostin S, Pool L, Elsässer A, Hein S, Drexler HC, Arnon E, Hayakawa Y, Zimmermann R, Bauer E, Klövekorn WP, Schaper J. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res*. 2003 Apr 18;92(7):715-24.
198. Efentakis P, Psarakou G, Varela A, Papanagnou ED, Chatzistefanou M, Nikolaou PE, Davos CH, Gavriatopoulou M, Trougkos IP, Dimopoulos MA, Andreadou I, Terpos E. Elucidating Carfilzomib's Induced Cardiotoxicity in an In Vivo Model of Aging: Prophylactic Potential of Metformin. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 11;22(20):10956.
199. Atrash S, Tullos A, Panozzo S, Bhutani M, Van Rhee F, Barlogie B, Usmani SZ. Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib. *Blood Cancer J*. 2015 Jan 16;5(1):e272.