

Az antraciklin kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség rizikótényezői és megelőzésének lehetőségei

Ph.D. Tézis

Dr. Fogarassy György

Témavezető: Prof. Dr. Forster Tamás, Ph.D., DSc.



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Általános Orvostudományi Kar
II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Szeged

2020.

PUBLIKÁCIÓS LISTA

A Tézis alapjául szolgáló publikációk:

- I. Fogarassy G, Vathy-Fogarassy Á, Kenessey I, Kásler M, Forster T.** Risk prediction model for long-term heart failure incidence after epirubicin chemotherapy for breast cancer - A real-world data-based, nationwide classification analysis. *Int J Cardiol* 2019; 285: 47-52. *IF: 3,229*
- II. Fogarassy G, Fogarassyné Vathy Á, Kováts T, Hornyák L, Kenessey I, Veress G, Polgár C, Forster T.** Analysing the risk factors of doxorubicin-associated heart failure by a retrospective study of integrated, nation-wide databases. [Doxorubicin kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kialakulásának rizikótényezői a hazai országos adatbázisok integrált, retrospektív elemzése alapján]. *Orv Hetil* 2020; 161: 1094-1102. *[Hungarian] IF: 0,497*
- III. Fogarassy G, Vathy-Fogarassy Á, Kenessey I, Veress G, Polgár C, Forster T.** Prevention of cancer therapy-related heart failure, is it really possible? A population-based study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. *Közlésre elfogadva 2020. augusztus 21-n. IF: 1,225*

A Tézishez közvetlenül kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 4,951

BEVEZETÉS

A daganatos betegségek kezelésében alkalmazott, egyre hatásosabb biológiai és kemoterápiák a kardiovaszkuláris adverz események fokozott kockázatával kapcsolódhatnak, emiatt az onkológiai kezeléssel elért túlélésjavulás is mérséklődhet. Ebből eredően a daganatos betegek körében a kardiovaszkuláris mortalitás jelentősége egyre nagyobb.

A daganat elleni kezelések következtében létrejövő dilatatív kardiomiopátia kiváltásában az antraciklinek máig fontos szerepet játszanak. Bár a kardiotoxikus mellékhatásuk már a '60-as évekbeli bevezetésük után hamarosan kiderült, a jelenlegi kezelésben is fontos szerepet játszanak ezek a szerek, ugyanis a malignus betegségek széles körében mutatnak hatékonyságot. A gyógyszercsoportból leggyakrabban a doxorubicint és az epirubicint alkalmazzák. Alkalmazásukat leginkább a szívizom károsítás és az ennek következtében kialakuló dilatatív szívbetegség korlátozza. A kardiotoxicitást a topoizomeráz 2 β -antraciklin komplexek kialakulása triggereli, a patomechanizmus legfontosabb eleme a mitokondriális funkciózavar. Az antraciklin toxicitás miatt károsodott mitokondriumokban vas jelenlététől függő reaktív oxigén szabadgyök termelődés indul be, ami tovább súlyosbítja diszfunkciót és végül apoptózishoz vezet. Az antraciklinek által okozott szívelégtelenséget a korábbi megfigyelések alapján döntően irreverzibilis folyamatnak tartották. Újabb adatok viszont azt igazolták, hogy korai diagnózis és kombinált kezelés révén a betegek többségénél – legalább részleges – reverzibilitás érhető el. A bal kamra funkció csökkenés általában késleltetett módon, de döntően az antraciklin kezelés befejezése utáni egy éven belül alakul ki. Mindemelett a napi gyakorlatban nem ritkán lehet súlyos, előre haladott szívelégtelenséggel találkozni az onkológiai kezelések utáni években, ennek oka valószínűleg a kezelés alatti és utáni echokardiográfiás ellenőrzések elmaradásában keresendő.

Az antraciklin kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kiváltásában fontos tényező az antraciklinek alkalmazott kumulatív dózisa, ugyanis egy küszöbdózis alatt biztonságosan alkalmazhatóak, de e fölött meredeken emelkedik a szívelégtelenség kialakulásának kockázata. Korábbi kisebb klinikai vizsgálatok eredményei alapján emellett további rizikótényezők is igazolódtak: idősebb kor (>65 év), negroid rassz, előrehaladott daganat stádium, illetve a meglévő súlyos kardiovaszkuláris betegségek. Azonban ezen korai vizsgálatok idején az antraciklineket általában még a jelenlegi gyakorlathoz képest nagyobb kumulatív dózisban alkalmazták. Emellett az utóbbi évtizedekben új terápiás lehetőségek is nyíltak az onkológiában, így a korábbi, egyszerűbb rizikóbecslő modellek jelenleg már nem használhatóak.

A potenciálisan irreverzibilis, súlyos következmények megelőzése érdekében a szívelégtelenség szempontjából fokozott kockázatú daganatos betegekben megfontolandó lenne a preventív gyógyszeres kezelés. Azonban ezen a téren csak korlátozott evidenciaalapú adattal rendelkezünk, így ez nem is terjedt el szélesebb körben a gyakorlatban.

A dexrazoxán nevű kelátképző az antraciklin kezelés alatt csökkenti a szabad vasionok szintjét a mitokondriumokon belül, ezáltal mérsékli a szabadgyökképződést és feltehetően szívizomkárosodást is. Használata azonban ellentmondásos, mivel súlyos mellékhatásai lehetnek és a daganat elleni hatékonyságot is csökkentheti.

Az enalapril hatékonynak bizonyult a nagy dózisú kemoterápiával kezelt, korai troponinemelkedést mutató, kifejezetten nagy rizikójú daganatos betegekben a szívelégtelenség megelőzésének tekintetében, más kardiovaszkuláris gyógyszeres stratégiát azonban ezen kívül még nem vizsgáltak hosszabb távú, randomizált klinikai vizsgálatban a kemoterápia kiváltotta szívelégtelenség megelőzését illetően. A publikált kis esetszámú randomizált vizsgálatok alapján a kemoterápia során alkalmazott preventív sztatin és angiotenzin-blokkoló kezelés is előnyös hatással lehet a bal kamra funkcióra, azonban a bétablokkoló kezelésekkel kapcsolatban e téren ellentmondásos adatokat közöltek.

CÉLOK

Mivel jelenleg az antraciklinnel kezelt betegnél megbízhatóan használható, átfogó, szívelégtelenségi rizikóbecslő modell nem áll rendelkezésünkre,

- (i) ezért célul tűztük ki egy új, a napjainkban alkalmazott protokollokat, a további daganatelleni kezelésekhöz kapcsolódó rizikót és a betegek klinikai jellemzőit is figyelembe vevő rizikóbecslő modell kidolgozását.

A pontos, egyénre szabottan használható szívelégtelenségi rizikóbecslő algoritmussal az antraciklin kezelés során felmerülő klinikai döntéshozatalt kívántuk segíteni. A fokozott rizikójú betegeknél a preventív gyógyszeres kezelés is megfontolható lenne, de mivel jelenleg nincs olyan evidenciaalapú eredmény, ami igazolná a szélesebb körben alkalmazott preventív gyógyszeres kezelés előnyös hatását a daganat elleni kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség vonatkozásában,

- (ii) ezért az antraciklin kezelés mellett alkalmazott kardiovaszkuláris medikációhoz kapcsolódó potenciális preventív hatások feltárását kívántuk elvégezni.

MÓDSZEREK

A hazai, országos egészségügyi adatbázisok anonimizált integrálásával retrospektív elemzést végeztünk. Az egyesített adathalmaz összetevői a Nemzeti Rákregiszter és a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő fekvő- és járóbeteg ellátási, továbbá receptkiváltási adatbázisai voltak. A vizsgált adatbázisok a 2004. január 1-től 2016. december 31-ig terjedő időszakot fedték le. Csak olyan betegek adatait vizsgáltuk, akiknél az elemzendő daganat megállapítása előtt nem szerepelt az adatbázisban szívelégtelenségre/dilatatív kardiomiopátiára utaló adat, vagy más daganat miatti kezelés. Azért, hogy a kizárási kritériumok gyűjtésére kellő hosszúságú megelőző periódus álljon rendelkezésre, az adatbázis első 3 évéből nem vontuk be betegeket. A vizsgálatok szívelégtelenségi végpontjának definiálásánál két tényező együttes előfordulását vettük alapul: (1) a kacsdiuretikumra, vagy káliumspóroló diuretikumra vonatkozó receptkiváltás, valamint (2) az I50 BNO kód (szívelégtelenség) megjelenése kórházi zárójelentésekben, vagy boncolási jegyzőkönyvekben.

Az egyesített adatbázisban az antraciklinekkel (doxorubicinnel, vagy epirubicinnel) kezelt emlődaganatos betegek adatain végzett többváltozós, bináris regressziós analízis segítségével esélyhányadosokat számítottunk a szívelégtelenségi végponttal összefüggést mutató változókra vonatkozóan. Potenciális prediktorként elemeztük a meglévő betegségeket és eltéréseket, továbbá a daganatstádiumot és az alkalmazott daganat elleni gyógyszerek kumulatív dózisait.

Mivel az epirubicin kohorsz betegszáma elég nagy volt a belső validáláshoz, az adatbázist random szelekcióval 70/30 arányban két részre választottuk, a nagyobb lett a derivációs kohorsz, ahol a szívelégtelenségi rizikópontszámokat meghatároztuk, a kisebb rész szolgált a validációra.

A kemoterápiával párhuzamosan alkalmazott kardiovaszkuláris medikáció potenciális szívelégtelenség-megelőző hatásának vizsgálatához szélesebb beteganyagot választottunk, a bármely kemo-, vagy biológiai terápiával kezelt, emlő- és kolorektális daganatos populációt. Az antraciklinnel kezelt betegeket, mint előre meghatározott alcsoportot vizsgáltuk ebben az elemzésben.

Többváltozós logisztikus regresszió segítségével számítottuk ki a kardiovaszkuláris medikációk szedésére vonatkozó becsült részvételi valószínűséget (*propensity score*), melyet az összehasonlítható, kezelt és nem kezelt csoportok kiválasztására használtunk. A becsült részvételi valószínűség szerinti párosítást (*propensity score matching*) a legközelebbi szomszéd módszerével végeztük. Cox-féle arányos kockázati modell használatával

hasonlítottuk össze a kezelt és a nem kezelt csoportokban a szívelégtelenségi végpont első előfordulásáig eltelt időtartamot.

A statisztikai analíziseket az IBM SPSS Statistics Version 23 (Armonk, NY) szoftver segítségével végeztük. A szignifikancia meghatározásánál $p < 0,05$ értéket vettünk figyelembe.

EREDMÉNYEK

A korábbi szívelégtelenségtől mentes, hazai, emlőrákos, antraciklinnel kezelt populációban a szívelégtelenség kumulatív incidenciája epirubicin kezelés (8068 beteg) mellett 6,9% volt a 3–10 éves követés alatt és 6,2% a doxorubicin kezelést (3288 beteg) követően a 3–9 éves követés alatt.

A szívelégtelenség kialakulását fokozta a magas kumulatív antraciklin dózis alkalmazása, a küszöbdózis 709 mg/m² volt az epirubicinre vonatkozóan és 400 mg/m² a doxorubicin vonatkozásában (esélyhányadosok: 1,758 ($p=0,039$) és 2,27 ($p=0,008$), sorrendben). A szívelégtelenség rizikójának fokozásához legjelentősebb mértékben az életkor növekedése járult hozzá, már 40 éves kor fölött nőtt a kockázat az epirubicin csoportban (40–49 év közötti korcsoportban az esélyhányados 2,19; $p=0,035$) és 50 év fölött a doxorubicin csoportban (50–59 közötti korcsoportban az esélyhányados 2,97; $p=0,005$). Mindkét csoportban meredeken emelkedett a rizikó az életkor előrehaladtával, 70 éves kor fölött epirubicin mellett már 9,3; doxorubicin mellett 5,78 volt az esélyhányados. Már a regionális áttétek jelenlétéénél is felvethető volt egy kissé fokozott szívelégtelenségi kockázat (esélyhányados: 1,257; $p=0,061$), azonban a távoli metasztázisok jelenléte egyértelműen nagy jelentőségűnek bizonyult a szívelégtelenség kialakulása terén (esélyhányados: 2,327; $p=1,13 \cdot 10^{-10}$).

A kapecitabin (pirimidinanalóg) alkalmazásához jelentősen fokozott szívelégtelenségi kockázat társult mind az epirubicin, mind a doxorubicin csoportban (esélyhányadosok: 2,507 ($p=3,39 \cdot 10^{-9}$) és 2,52 ($p=7,49 \cdot 10^{-6}$), sorrendben). Az epirubicin mellett alkalmazott 5-fluorouracil kivételével a többi pirimidinanalóg esetében is szignifikáns rizikó növekedés volt észlelhető. A metasztatikus emlőkarcinóma kezelésére gyakran alkalmazott vaszkuláris endoteliális növekedési faktor antagonistá ellenanyag, a bevacizumab alkalmazásához is fokozott szívelégtelenségi kockázat kapcsolódott (esélyhányados epirubicin mellett: 2,48; doxorubicin mellett: 1,96; $p < 0,05$ mindkét esetben). Az antraciklin kezelés mellett alkalmazott docetaxel terápia kumulatív dózissal összefüggő módon fokozta a szívelégtelenség előfordulását, 510 mg/m² dózis fölött a kockázat tovább nőtt (esélyhányadosok: 1,279 vs. 1,586; $p < 0,05$ mindkét esetben). A doxorubicin mellett alkalmazott karboplatin kezelés szintén fokozott rizikóval járt (esélyhányados: 1,85; $p < 0,05$).

Az epirubicin kohorsz nagy esetszámának köszönhetően a betegek klinikai jellemzőire vonatkozóan is részletes rizikóelemzést tudtunk végezni. Ezek vonatkozásában a diabetes mellitus (esélyhányados: 1,642); a hipertónia (esélyhányados: 1,356); a koronária betegség korábbi infarktussal/revaszkularizációval (esélyhányados: 1,886), illetve anélkül

(esélyhányados: 1,295) és a korábbi stroke (esélyhányados: 1,704) igazolódott, mint a szívelégtelenség kialakulására hajlamosító állapot (mindegyikre $p < 0,05$).

Az epirubicin vizsgálat regressziós eredményei alapján létrehoztunk egy szívelégtelenségi rizikóbecslő pontrendszert, amivel a validációs kohorszban a kockázat széles tartományban (2–30%) megbecsülhető volt a klinikai jellemzők és a tervezett onkológiai kezelések figyelembevételével; emellett a szívelégtelenség kialakulására vonatkozó emelkedett kockázat (rizikó pontszám ≥ 9) is jó szenzitivitással (0,79) és elfogadható specificitással (0,65) azonosítható volt.

Az onkológiai kezeléssel összefüggő szívelégtelenség kialakulásának megelőzésére alkalmas gyógyszerek azonosítását célzó vizsgálatunk eredményeként megállapítható volt, hogy az ACEi/ARB kezelés alkalmas volt preventív hatás kifejtésére (kockázati arány: 0,809; $p=0,032$). Ez a hatás kifejezettebb volt azoknál a betegeknél, akik emelkedett kardiovaszkuláris rizikójúak voltak, összevetve azokkal, akiknél ez nem volt jelen (kockázati arány: 0,707; $p=0,032$ vs. kockázati arány: 0,805; $p=0,117$). Az ACEi/ARB kezelés preventív hatását illetően szignifikáns interakció az antraciklinek jelenlétének tekintetében nem volt kimutatható (interakcióra vonatkozó $p=0,722$).

A sztatin preventív medikációval szintén jótékony hatás volt elérhető az onkológiai kezeléssel összefüggő szívelégtelenség megelőzése terén (kockázati arány: 0,748; $p=0,038$). Ez az összefüggés az alap kardiovaszkuláris rizikótól függetlenül kimutatható volt (interakcióra vonatkozó $p=0,245$). A kockázati arányok alapján a jótékony hatás kifejezettebb volt a magas sztatin adagok esetén, mint az alacsonyabb adaggal kezeltéknél (kockázati arány: 0,722; $p=0,234$ vs. kockázati arány: 0,928; $p=0,729$). Az antraciklinnel, platina alapú szerrel, vagy kapecitabinnel kezelt alcsoport profitált a legjelentősebb mértékben a sztatin medikációból (kockázati arány: 0,66; $p=0,032$), míg az antraciklint nem kapó alcsoportban nem volt előnyös hatás kimutatható (kockázati arány: 0,917; $p=0,628$).

A bétablokkolók közül egyedül a nebivolol esetében merült fel, hogy lehet preventív hatása a kemoterápiához kapcsolódó szívelégtelenség kialakulása ellen. Azonban ez a hatás csupán határérték szignifikanciát mutatott, és csak az antraciklinnel, vagy kapecitabinnel kezelt alcsoportban mutatkozott meg (kockázati arány: 0,584; $p=0,069$).

DISZKUSSZIÓ

Kutatásaink során az első átfogó, nagy esetszámú, a társbetegségeket, a gyógyszerelést, a daganatstádiumot és a kemoterápiás szerek kumulatív dózisait is figyelembe vevő adatbázis elemzést végeztük el, amelyben a daganat elleni kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség előfordulási gyakoriságát befolyásoló tényezőket vizsgáltuk.

A vizsgált nagy esetszámú, emlőrákos, antraciklinnel kezelt populációban a szívelégtelenség kumulatív, hosszú távú incidenciája 6,9% volt epirubicin kezelés (8068 beteg) mellett és 6,2% doxorubicin kezelést (3288 beteg) követően. Ezek a gyakoriságok jól korrelálnak a korábban publikált adatokkal. A küszöb kumulatív dózis fölött (epirubicin esetében 709 mg/m^2 , doxorubicin esetében 400 mg/m^2) a szívelégtelenség incidenciája szignifikáns mértékben emelkedett. Mivel az antraciklineket a jelenlegi gyakorlat szerint általában ezen dózisoknál kisebb adagban alkalmazzák, a kardiomiopátia kialakulását döntően más tényezők befolyásolják.

Korábban publikált vizsgálatok igazolták, hogy az antraciklin kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség rizikója jelentősen emelkedik 65 éves kor fölött. A mi eredményeink azt mutatták, hogy az életkor már 40 éves kor fölött növeli a kockázatot, és a kor előre haladtával a rizikó meredeken emelkedik. A szívelégtelenség rizikójának emelkedése legjelentősebb mértékben a magasabb életkorral volt összefüggésbe hozható. A várakozásnak megfelelően emelkedett a szívelégtelenség kialakulásának rizikója az előre haladott stádiumú, távoli áttéteket mutató betegeknél.

A fent említett tényezők mellett, mind az epirubicin, mind a doxorubicin kohorszban igen jelentős mértékben járult hozzá a szívelégtelenség kockázatának emelkedéséhez a kapecitabin kezelés. A kapecitabin és a többi fluoropirimidin analóg (gemcitabin, 5-fluorouracil) is jól ismert kiválthatnak akut koronária szindrómát, azonban az antraciklinekkel kombinációban történő alkalmazásukhoz köthető szívelégtelenség rizikójának részletes elemzését elsőként mi végeztük el.

A taxánok vonatkozásában már ismert volt, hogy az antraciklinek után alkalmazva elősegíthetik a szívelégtelenség kialakulását, ez a hatás vizsgálatunkban az epirubicin kohorszban a docetaxel esetében igazolódott, de a paklitaxel vonatkozásában nem. Ezen túlmenően a docetaxelnél kumulatív dózistól függő fokozott hatást is találtunk.

Vizsgálatunkban a jól ismert Erb2-receptor antagonistá, a trasztuzumab nem kapcsolódott a szívelégtelenség fokozott kockázatával, ez valószínűleg az előírt echokardiográfiás

szűrésnek és a trasztuzumabhoz köthető kardiomiopátia korai kezelés melletti gyorsan regrediáló természetének köszönhető. Ezzel ellentétben a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) gátló antitest, a bevacizumab, melyet gyakran alkalmaznak a metasztatikus emlőrák esetén, a szívelégtelenség fokozott rizikójával kapcsolódott mindkét kohorszban. Feltehetőleg a gyógyszer gyakori mellékhatása, a hipertonia hozzájárulhat ehhez a folyamathoz.

A várakozásnak megfelelően a diabetes, a hipertonia és a koronáriabetegség is a szívelégtelenség emelkedett kockázatával jártak, de ezen túlmenően vizsgálatunkban a lezajlott stroke is a szívelégtelenség kialakulásának független prediktora volt.

A protektív szerként alkalmazott dexrazoxán esetében nem tudunk szívelégtelenségi rizikócsökkentő hatást kimutatni.

A sugárkezelés nem fokozta a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát. A jelenlegi irradiációs technikák a szív védelmére is figyelmet fordítanak, feltehetőleg e miatt nem volt kimutatható a szívelégtelenséget kiváltó hatás.

Az általunk javasolt rizikópontrendszer képes volt a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát széles tartományban (2–30%) differenciálni, továbbá jó szenzitivitással és elfogadható specificitással kimutatni a szívelégtelenség fokozott rizikóját (küszöb pontérték ≥ 9). Mivel az analizált adatbázis a jelenlegi terápiás protokollokat tükrözi, így az általunk létrehozott rizikómodellek használhatóak a doxorubicinnel, vagy epirubicinnel kezelt betegeknél a szívelégtelenség hosszútávú kockázatának becslésére. Ennek révén, a legjobb túlélési eredmények biztosítása érdekében a betegek ellenőrzése, daganat elleni kezelése és a preventív stratégiák is tervezhetővé válnak. Az antraciklin által indukált kardiomiopátia korai felismerés és kezelés esetén, legalább is részben, reverzibilis, ennek elérése a kezelés alatti és utáni optimális echokardiográfiás ellenőrzési protokollok követésével biztosítható.

A kemoterápiához kötődő szívelégtelenség hatékony gyógyszeres megelőzését illetően nagyon kevés evidencia-alapú ismeretünk van, emiatt ez a szemlélet nem is terjedt el a napi gyakorlatban. A vizsgált egyesített adatbázisban szereplő, emlő-, illetve kolorektális daganat miatt biológiai, vagy kemoterápiával kezelt kohorsz tekintetében végzett, becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás (*propensity score matching*) segítségével kivitelezett elemzésünkkel ezt a fontos területet kívántunk vizsgálni. Mint igazolódott, a kemoterápiával együtt alkalmazott az ACEi/ARB, illetve sztatin kezelés is az újonnan megjelenő szívelégtelenség alacsonyabb rizikójával kapcsolódott.

Egy korábbi randomizált vizsgálat eredményei alapján ismert, hogy az ACEi kezelés hatékonyan alkalmazható a kemoterápia által kiváltott szívelégtelenség kialakulásának megelőzésére azokban a kifejezetten fokozott kockázatú betegekben, akik a kezelés alatt korán troponin emelkedést mutatnak.

Eredményeink alapján az ACEi/ARB kezelés segítségével szélesebb betegcsoportban is hatékonyan megelőzhető a kemoterápiához kötődő szívelégtelenség kialakulása. A legnagyobb mértékben az emelkedett kardiovaszkuláris rizikójú (DM, korábbi szívizominfarktus, vagy -revaszkularizáció, korábbi stroke, perifériás érbetegség) betegcsoport profitált a kezelésemből. Az ACEi/ARB kezelés preventív hatása nem mutatott interakciót az antraciklinek kemoterápiában való jelenlétével. A vélhetően normális bal kamrai ejekciós frakciójú betegeknel észlelt jótékony ACEi/ARB hatás háttérében a kemoterápia során kimutatható fokozott intramiokardiális szöveti ACE aktivitás állhat.

Vizsgálatunk során igazolódott továbbá, hogy a sztatin kezelés is a kemoterápiához köthető szívelégtelenség kialakulásának alacsonyabb rizikójával járt, leginkább az antraciklinnel, platinaalapú szerrel, vagy kapecitabinnel kezelt alcsoport profitált a kezelésemből. A preventív hatás az alap kardiovaszkuláris rizikótól független módon, homogéneen észlelhető volt. Ebből adódóan a sztatin preventív kezelés nemcsak az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegnél alkalmazandó, hanem a mérsékelten fokozott rizikójú csoportban is megfontolható az adásuk a szívelégtelenség megelőzése céljából. A reaktív oxigénradikálok által mediált oxidatív folyamatok fontos szerepet játszanak az antraciklinekhez köthető kardiomiopátia kialakulásában, feltehetően a sztatinek antioxidatív hatásai révén fejthetik ki ezt a preventív hatást. Az intenzívebb sztatin kezeléshez (szimvasztatin ≥ 40 mg, atorvasztatin ≥ 30 mg, rozuvasztatin ≥ 15 mg) nagyobb mértékű rizikócsökkenés kapcsolódott, mint az alacsonyabb adagokhoz.

A daganat elleni kezeléshez köthető bal kamrai ejekciósfrakció-csökkenés bétablokkolókkal történő megelőzését illetően ellentmondó adatok kerültek publikálásra. Eredményeink sem szolgáltatnak általános evidenciát a bétablokkolók ez irányú preventív hatására vonatkozóan. A szívelégtelenség megelőzése nem volt igazolható sem a magas kardiovaszkuláris rizikójú, sem az antraciklinnel kezelt alcsoportban. A nebivolol kezelés mellett azonban, határérték szignifikanciával, alacsonyabb rizikó volt kimutatható az antraciklinekkel, vagy kapecitabinnel kezelt alcsoportban. Ez a potenciális előnyös hatás a nebivolol nitrogén-oxid szintet emelő tulajdonságával lehet összefüggésben.

A becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás alapján elvégzett analízisünk eredményei számos további, randomizált klinikai vizsgálat számára szolgálhatnak kiindulási

alapként a daganat elleni kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség megelőzésének vonatkozásában.

ÚJ MEGFIGYELÉSEINKBŐL LEVONHATÓ KONKLÚZIÓK

- (i) Hazai, való világból származó adatbázisok többváltozós elemzésével megállapítottam, hogy az antraciklinnel kezelt betegeknél a szívelégtelenség kialakulásában a kumulatív antraciklin dózis mellett a legfontosabb rizikótényezők az 50 év fölötti életkor és a disztális áttétekkel járó előrehaladott daganatstádium.
- (ii) Kimutattam, hogy a daganat elleni további gyógyszerek közül a kapecitabin az, ami legnagyobb mértékben hozzájárul a szívelégtelenség kialakulására vonatkozó emelkedett kockázathoz.
- (iii) Megállapítottam, hogy a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor elleni antitest, a bevacizumab alkalmazása is a szívelégtelenség jelentősen emelkedett kockázatával jár.
- (iv) Kimutattam, hogy az antraciklin kezelés mellett alkalmazott docetaxel kezelés kumulatív dózistól függő módon járul hozzá a szívelégtelenség kialakulásához.
- (v) Megállapítottam, hogy a diabetes mellitus, a hypertonia, a koszorúér-betegség (különösen szívizominfarktussal, vagy revaszkularizációval) és a korábbi stroke azok a társbetegségek, amik az antraciklin kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség fokozott kockázatával járnak.
- (vi) A többváltozós analízis eredményére építve létrehoztam egy rizikópont-rendszert, amivel az antraciklin kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kockázta széles tartományban (2-30%) osztályozható, és az emelkedett kockázatú betegek jó szenzitivitással (0,79) és elfogadható specificitással (0,65) azonosíthatóak.
- (vii) A becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás (*propensity score matching*) alapján elvégzett analízis alapján megállapítottam, hogy a daganat elleni gyógyszeres kezeléssel együtt alkalmazott ACEi/ARB terápia képes a betegek széles körében preventív hatást kifejteni a szívelégtelenség kialakulására vonatkozóan, mely kifejezettebb az emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél.
- (viii) Megállapítottam, hogy a sztatin kezelés is kedvező hatású a daganat elleni gyógyszeres terápiához kapcsolódó szívelégtelenség megelőzése terén. Észlelhető volt továbbá, hogy ez az összefüggés a kardiovaszkuláris rizikótól független és magasabb intenzitású sztatin adagolás mellett kifejezettebb.

- (ix) Eredményeink rámutattak arra is, hogy az antraciklinnel, platina alapú szerrel, vagy kapecitabinnel kezelt alcsoport esetében volt a legelőnyösebb a sztatin kezelés.
- (x) A bétablokkolók közül csak a nebivolol esetében vetődött fel összefüggés (határérték szignifikanciával) a daganat elleni kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kisebb kockázatára vonatkozóan, mely kizárólag az antraciklinnel, vagy kapecitabinnel kezelt betegcsoportban volt észlelhető.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki **Prof. Dr. Forster Tamásnak** a II. Számú Belgyógyászati Klinikai korábbi igazgatójának és a „*Szívbetegségek klinikai és experimentális vizsgálata*” című kutatási program vezetőjének a tőle kapott támogatásért.

Köszönet illeti **Dr. Kenessey Istvánt** a Nemzeti Rákregiszter vezetőjét a regiszter adatainak integrálásában és a publikációs folyamatban nyújtott közreműködéséért és támogatásáért.

A vizsgálat adatbázisának létrehozásában végzett közreműködésért köszönetet szeretnék mondani **Kováts Tamásnak** az Állami Egészségügyi Ellátó Központból.

Szintén szeretnék köszönetet mondani feleségemnek, **Dr. Fogarassyné dr. Vathy Ágnesnek**, a Pannon Egyetem Rendszer- és Számítástudományi Tanszék és a „VKSZ 12-1-2013-0012. Világszínvonalú intelligens és inkluzív egészségügyi információs és döntéstámogató keretrendszer (Analytic Healthcare Quality User Information) kutatása” című projekt vezetőjének a teljes kutatási folyamatban nyújtott segítségéért.