

A kemoterápia okozta kardiotoxicitás prevenációs lehetőségei: jelenlegi irányvonalak és jövőbeli perspektívák

Dr. Czuriga Dániel Ph.D.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet

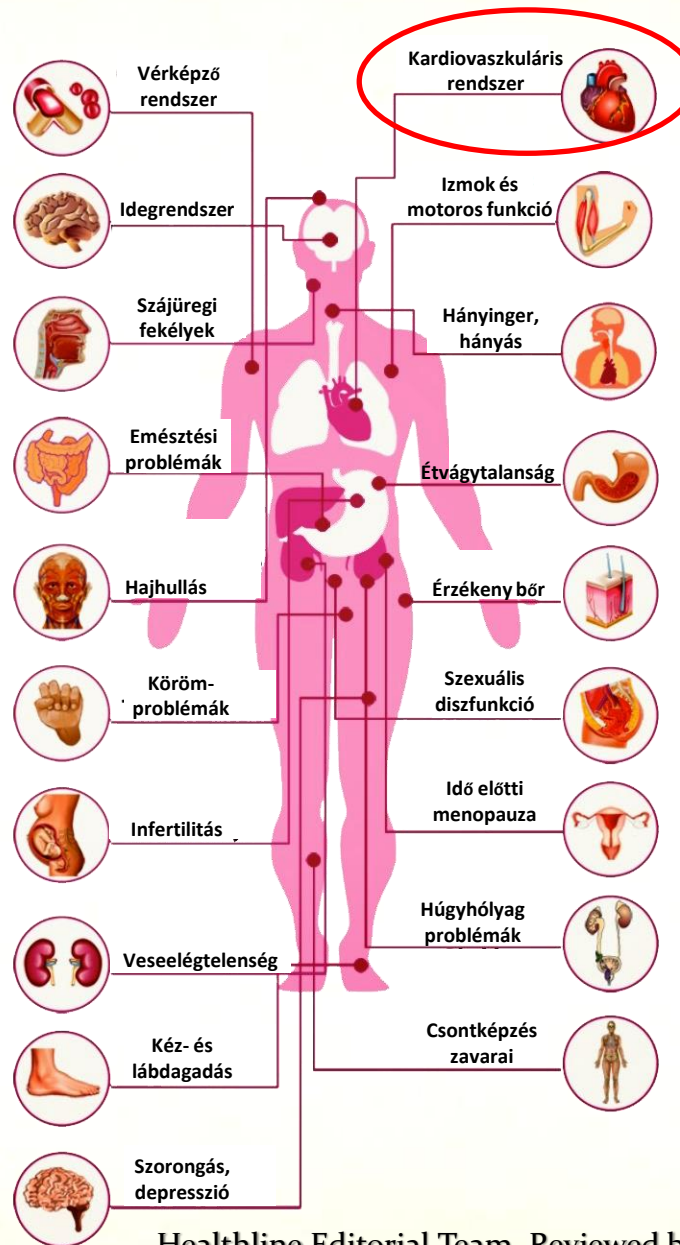


ONKOKARDIOLÓGIAI NAPOK

2017. június 9.

Hajdúszoboszló, Hunguest Hotel Béke****

Az onkoterápia lehetséges mellékhatásai



Korábbi és jelenlegi ajánlások, konszenzus nyilatkozatok

2007
ASCO

VOLUME 26 • NUMBER 26 • SEPTEMBER 1 2007
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects

2011
HFA

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
European Journal of Heart Failure (2011) 13, 1–10
doi:10.1093/eurh/ehq213 POSITION STATEMENT

Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

2012
ESMO

clinical practice guidelines
Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vi155–vi166, 2012
doi:10.1093/annonc/mds293

Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

2013
EACVI/ASE

EACVI/ASE EXPERT CONSENSUS STATEMENT

Expert Consensus for Multi-Modality Imaging Evaluation of Cardiovascular Complications of Radiotherapy in Adults: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography

2014
ASE/EACVI

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2014) 15, 1063–1093
doi:10.1093/ehjci/jeu192 POSITION PAPER

Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging

2014
MAYO

MAYO CLINIC

Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology

2016
CCS

ELSEVIER
Canadian Journal of Cardiology 32 (2016) 831–841
Society Guidelines
Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy

2016
ESC

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw211 ESC CPG POSITION PAPER

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

2016
ASCO

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO SPECIAL ARTICLE

Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Perspektíva

RCT >>> ???

Preklinikai tanulmányok

Retrospektív elemzések

Obszervációs vizsgálatok

Kisbetegszámú prospektív vizsgálatok

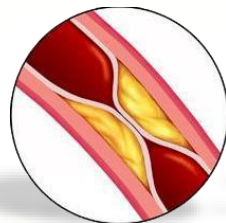
Regiszterek

**Miokardiális diszfunkció
és szívelégtelenség**



Egyéb

Koronária betegség



Billentyű betegségek

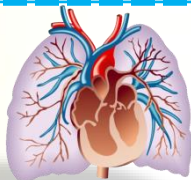


Aritmiák



**Onkoterápia
kardiovaszkuláris
szövődményei**

Pulmonális HT



**Perifériás érbetegség
Stroke**



**Tromboemboliás
következmények**

Szisztémás hipertónia



Miokardiális diszfunkció incidenciája

I. táblázat. A kemoterápiás szerek alkalmazása mellett kialakuló balkamra-diszfunkció incidenciája	
Kemoterápiás szerek	Incidencia (%)
Antracyclinek (dózisfüggő)	
Doxorubicin (Adriamycin) 400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0,9-11,4
Mitoxantron >120 mg/m ²	2,6
Liposzomális antracyclin (>900 mg/m ²)	2
Alkiláló szerek	
Ciklofoszfamid	7-28
Ifoszfamid <10 g/m ²	0,5
12,5-16 g/m ²	17
Antimetabolitok	
Clofarabin	27
Mikrotubulus-gátló szerek	
Docetaxel	2,3-13
Paclitaxel	<1
Monoklonális antitestek	
Trastuzumab	anti-HER2 1,7-20,1 ^a
Bevacizumab	anti-VEGF 1,6-4 ^b
Pertuzumab	anti-HER2 0,7-1,2

Kemoterápiás szerek	Incidencia (%)
Kis molekulájú tirozin kináz-gátlók	
Sunitinib	anti-VEGF 2,7-19
Pazopanib	anti-VEGF 7-11
Sorafenib	anti-HER2 4-8
Dasatinib	anti-BCR-ABL 2-4
Imatinib mezilát	anti-BCR-ABL 0,2-2,7
Lapatinib	anti-HER2 0,2-1,5
Nilotinib	anti-BCR-ABL 1
Poteaszóma-gátlók	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
Kevert hatásmechanizmus	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

LV=bal kamrai; TKI=tirozin kináz-gátlók.

^aAntracyclinnel és ciklofoszfamiddal kombinált alkalmazáskor.

^bEgyidejű antracyclin alkalmazása esetén.

Doxorubicin



- Széleskörben használt kemoterapeutikum
- Gyakori kardiotoxikus mellékhatások (3-48%)
- Kumulatív, dóziszfüggő
- Variábilis szuszceptibilitás
- Lehet akut (már egy dózistól), korai (egy éven belül) vagy akár évek múltán

Hatásmechanizmus

- Tumorsejtekben:

Topoizomeráz II gátlása,
DNS interkaláció,
Keresztkötések

} Apoptosis

- Kardiotoxikus mellékhatások: **Antraciklin-vas komplex**

ROS produkció
Lipid peroxidáció
SH oxidáció
DNS károsodás

} Miokardiális károsodás
(sarcolemma, mitokondrium, SR)

↓
Fibrózis

A kardiotoxicitás megelőzési lehetőségei – általános szempontok

- Kumulatív dózis csökkentése
- Alternatív beadási mód (hetente vs. 3-hetente vs. folyamatos, lassú infúzió)
 - Doxorubicin analógok használata
 - Liposzomális gyógyszer formuláció
 - Össejt kezelés?
 - Dexrazoxán (vas-kelátor)
 - Gyógyszeres kardioprotekció
 - CV rizikó faktorok kontrollja
 - Aerob fizikai tréning

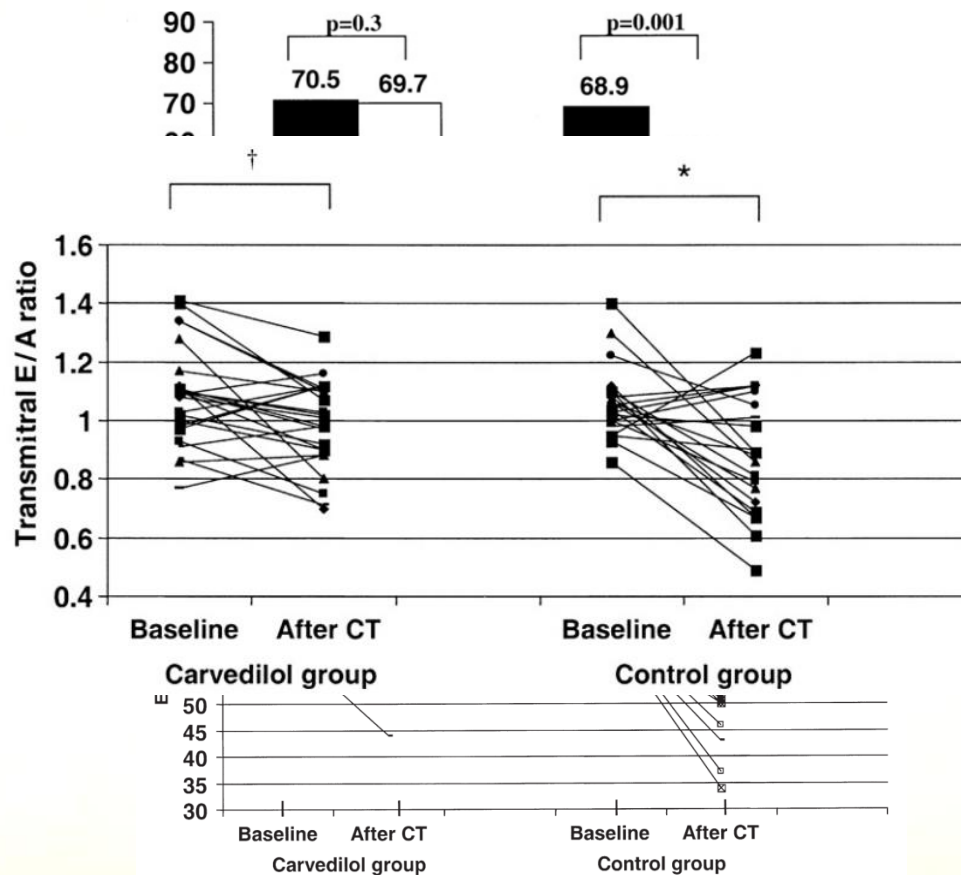
Korábban tesztelt kardioprotektív szerek

- β -blokkoló (carvedilol)
- Angiotenzin konvertáló enzim gátló (enalapril)
- Angiotenzin receptor blokkoló (fimasartan)
- Aldoszteron antagonistá (spironolakton)
- HMG-CoA-reduktáz gátló (lovastatin, atorvastatin)
- Ca^{2+} -csatorna blokkoló (amlodipin)
- Foszfodiészteráz-5 gátló (sildenafil)
- Nitrogén monoxid
- Endotelin receptor antagonistá (bosentan)
- Rho-kináz gátló (fasudil)
- Orális antidiabetikum (metformin)
- PPAR- α agonista (oleylethanolamide)
- Vas-kelátor (dexrazoxán)
- Antioxidáns (merkaptopropionil glicin, szuperoxid dizmutáz, probucol)
- Flavonoid (monoHER)
- Xantin oxidáz gátló (febuxostat)
- Eritropoetin
- Granulocytá-kolónia stimuláló faktor
- Melatonin

ACEI / BB

Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy

Nihat Kalay, MD,* Emrullah Basar, MD,* Ibrahim Ozdogru, MD,* Ozlem Er, MD,†
Yakup Cetinkaya, MD,* Ali Dogan, MD,* Tugrul Inanc, MD, Abdurrahman Oguzhan, MD,*
Namik Kemal Eryol, MD,* Ramazan Topsakal, MD,* Ali Ergin, MD*

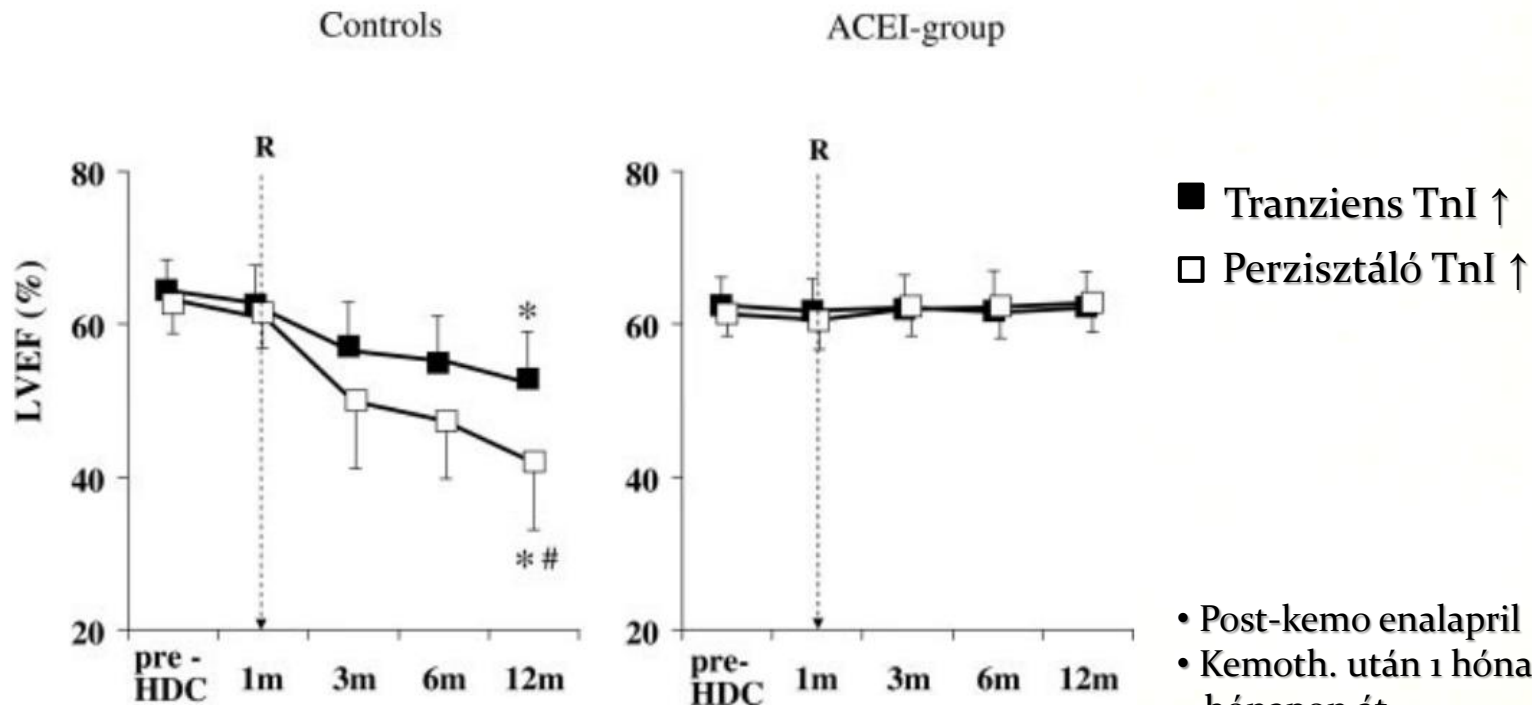


n=50

- Profilaktikus carvedilol (12,5 mg)
- 6 hónapon át

Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD

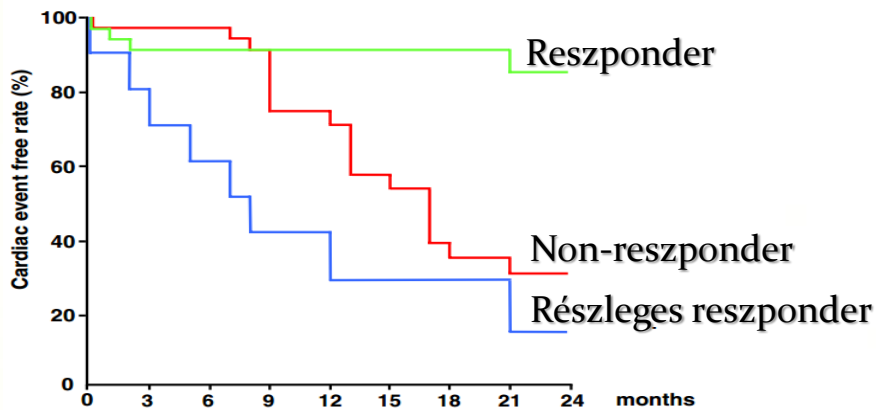


n=104

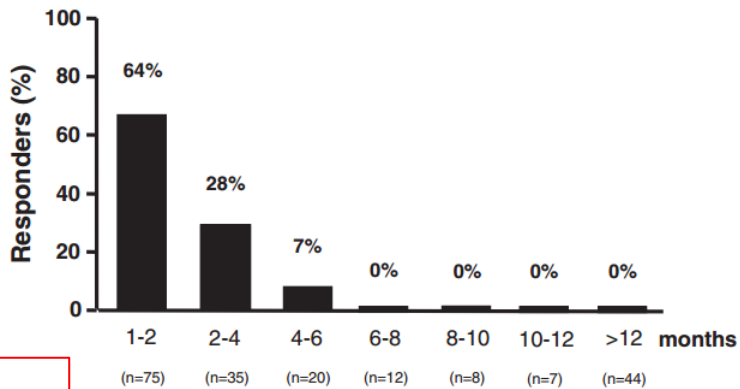
Anthracycline-Induced Cardiomyopathy

Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy

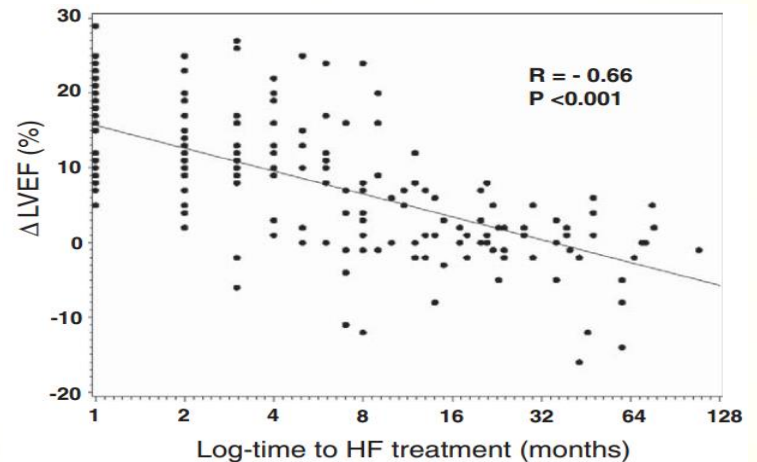
Daniela Cardinale, MD, PhD,* Alessandro Colombo, MD,* Giuseppina Lamantia, MD,* Nicola Colombo, MD,* Maurizio Civelli, MD,* Gaia De Giacomo, MD,* Mara Rubino, MD,† Fabrizio Veglia, PhD,† Cesare Fiorentini, MD,† Carlo M. Cipolla, MD*



- 42% Reszponder
- 13% Részleges reszponder
- 45% Non-reszponder



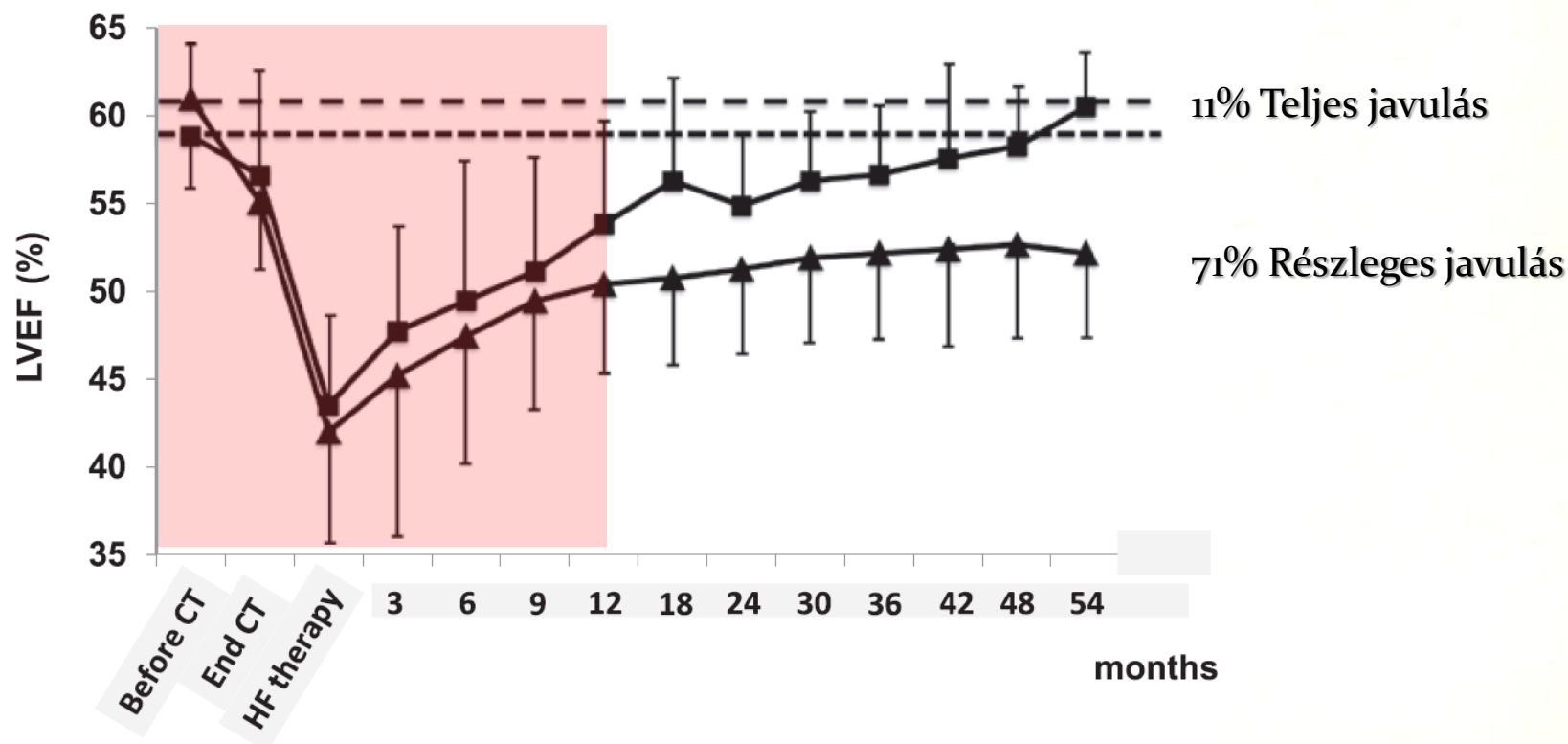
n=201



- Korai post-kemo enalapril (20 mg) ± carvedilol (50 mg)

Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy

Daniela Cardinale, MD, PhD, FESC; Alessandro Colombo, MD; Giulia Bacchiani, MD; Ines Tedeschi, MSc; Carlo A. Meroni, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Maurizio Civelli, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Giuseppe Curigliano, MD, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD



n=226

• Post-kemo enalapril ± β -blokkoló

Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up

Peter Georgakopoulos,^{1*} Paraskevi Roussou,¹ Evangellos Matsakas,² Apostolos Karavidas,² Nick Anagnostopoulos,³ Theodoros Marinakis,³ Athanasios Galanopoulos,³ Fotis Georgiakodis,⁴ Stelios Zimeras,⁵ Michael Kyriakidis,¹ and Apostolos Ahimastos¹

	Baseline				12 months			
	Metoprolol group	Enalapril group	Control group	<i>P</i> value	Metoprolol group	Enalapril group	Control group	<i>P</i> value
LVEDD, cm (SD)	4.7 (0.5)	4.9 (0.4)	4.8 (0.6)	0.19	4.9 (0.4)	5.0 (0.5)	4.8 (0.5)	0.34
LVESD, cm (SD)	2.9 (0.3)	3.1 (0.4)	3.0 (0.5)	0.16	3.2 (0.4)	3.2 (0.5)	3.0 (0.4)	0.13
LVEF, % (SD)	65.7 (5.0)	65.2 (7.1)	67.6 (7.1)	0.40	63.3 (7.4)	63.9 (7.5)	66.6 (6.7)	0.06
FS, % (SD)	36.5 (4.8)	35.7 (5.8)	37.9 (5.7)	0.33	34.6 (5.5)	35.4 (5.3)	37.0 (5.0)	0.17
E/A, ratio (SD)	1.1 (0.4)	1.1 (0.4)	1.0 (0.4)	0.62	1.1 (0.4)	1.0 (0.4)	1.0 (0.4)	0.34
E/E _a , ratio (SD)	4.8 (1.9)	4.6 (1.3)	4.9 (1.4)	0.73	5.3 (2.7)	4.7 (1.3)	5.0 (1.5)	0.68

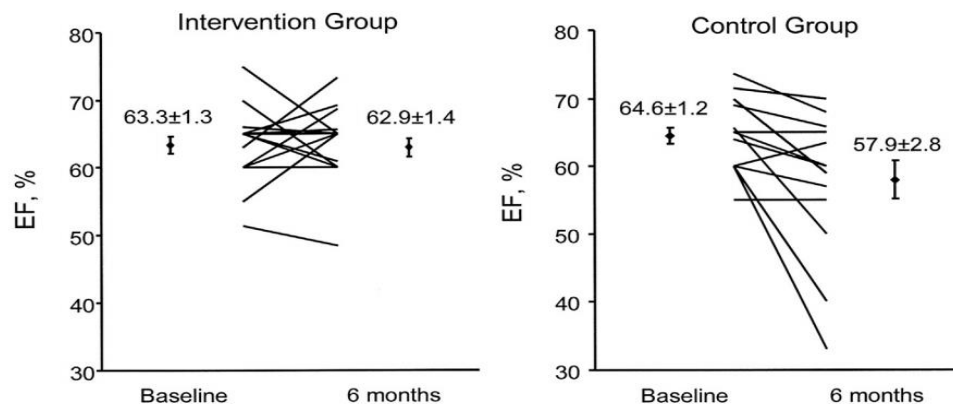
n=125

• Profilaktikus metoprolol / enalapril

Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies

The OVERCOME Trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies)

Xavier Bosch, MD, PhD,*† Montserrat Rovira, MD, PhD,†‡ Marta Sitges, MD, PhD,*† Ariadna Domènech, RN,‡ José T. Ortiz-Pérez, MD, PhD,*† Teresa M. de Caralt, MD, PhD,§ Manuel Morales-Ruiz, PhD,†|| Rosario J. Perea, MD, PhD,§ Mariano Monzó, MD, PhD,†¶ Jordi Esteve, MD, PhD†‡



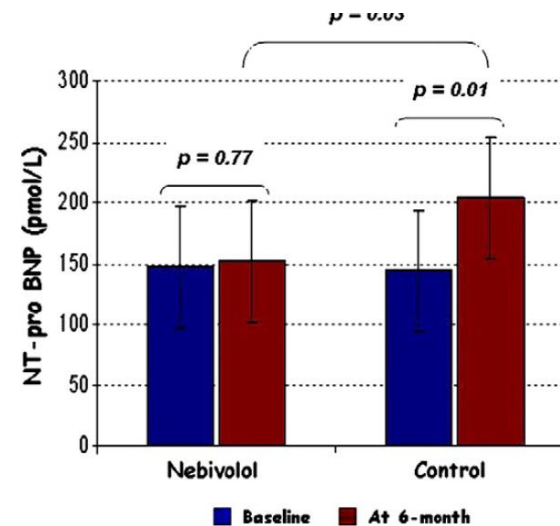
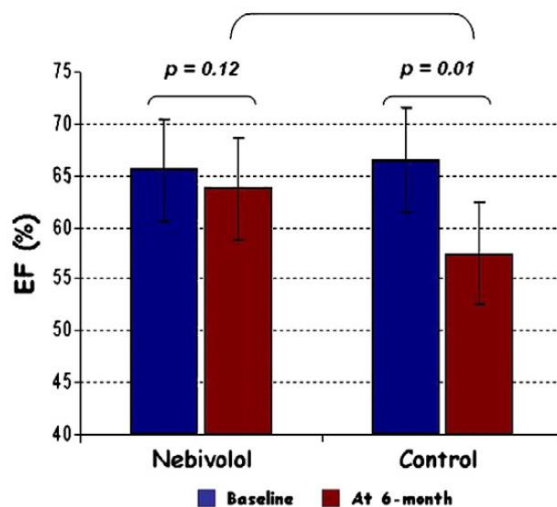
	Enalapril + Carvedilol	Control	p Value
Premature end of the study (%)	3 (6.7)	11 (24.4)	0.02
Total mortality (%)	3 (6.7)	8 (17.8)	0.11
Death or heart failure (%)	3 (6.7)	10 (22.2)	0.036
Death, heart failure or final LVEF < 45% (%)	3 (6.7)	11 (24.4)	0.020
≥10% decrease in LVEF with a final LVEF < 50% (%)	2 (4.8)	2 (5.4)	0.90
Heart failure or ≥10% decrease in LVEF (%)	4 (9.5)	7 (19)	0.22
Severe adverse events* (%)	9 (20)	15 (33)	0.15

n=90

- Szimultán adott, kombinált enalapril (2 x 5-10 mg) és carvedilol (2 x 12,5-25 mg)
- 6 hónapon át

Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study[☆]

Mehmet G. Kaya^a, Metin Ozkan^b, Ozgur Gunebakmaz^a, Hasan Akkaya^a, Esmâ G. Kaya^c, Mahmut Akpek^a, Nihat Kalay^a, Mustafa Dikilitas^b, Mikail Yarlioglu^a, Halit Karaca^b, Veli Berk^b, Idris Ardic^a, Ali Ergin^a, Yat Yin Lam^{d,*}



n=45

- Profilaktikus nebivolol (5 mg)
- 6 hónapon át

Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101–Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity

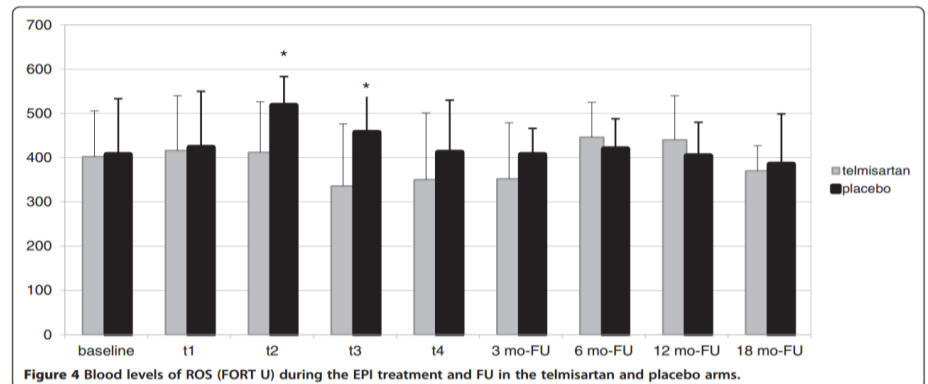
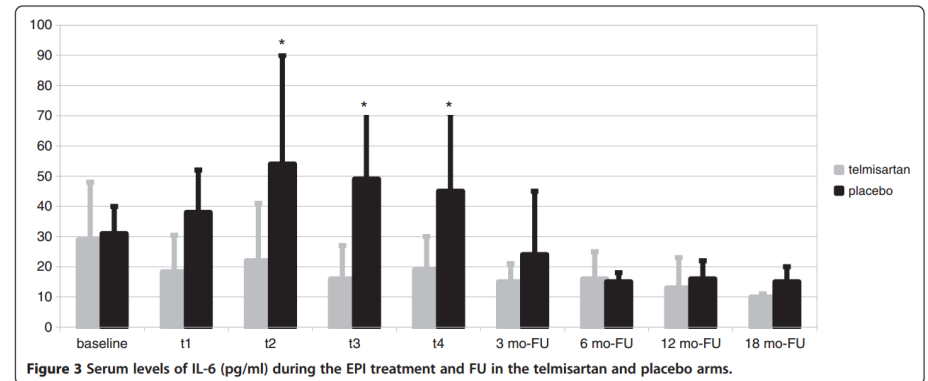
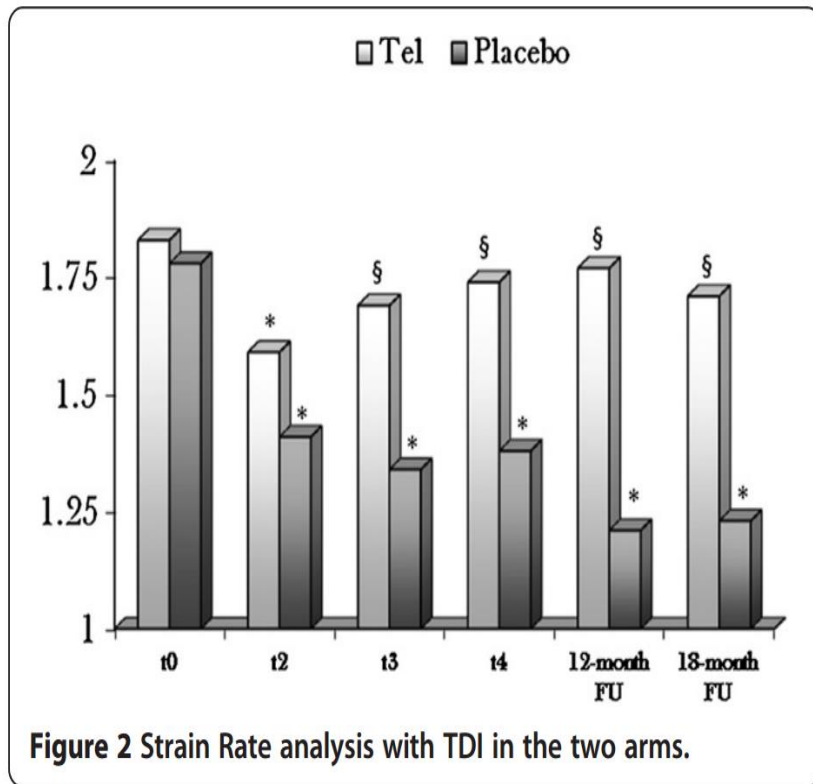
Table 3. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Measures Throughout Trastuzumab Therapy

Measure	Placebo (n = 30)	Perindopril (n = 33)	Bisoprolol (n = 31)	ANOVA <i>P</i>
LVEDVi, mL/m²				
Baseline	76 ± 13*	67 ± 14	69 ± 10	.01
Post-cycle 4	77 ± 10	71 ± 16†	76 ± 11†	.09
Change from baseline	+2 ± 9	+4 ± 9	+7 ± 8	.07
Post-cycle 17	79 ± 12	74 ± 16†	76 ± 14†	.27
Change from baseline	+4 ± 11	+7 ± 14	+8 ± 9	.36
LVEF, %				
Baseline	61 ± 5	62 ± 5	62 ± 4	.55
Post-cycle 4	54 ± 5*†	59 ± 6†	59 ± 4†	< .001
Change from baseline	-7 ± 5*	-4 ± 4	-4 ± 5	.01
Post-cycle 17	56 ± 4*†	59 ± 6†	61 ± 4	< .001
Change from baseline	-5 ± 5*	-3 ± 4	-1 ± 5	.001
LVESVi, mL/m²				
Baseline	30 ± 7*	25 ± 6	26 ± 5	.01
Post-cycle 4	35 ± 7*†	29 ± 8†	31 ± 5†	.002
Change from baseline	6 ± 5	4 ± 5	5 ± 5	.31
Post-cycle 17	35 ± 8*†	30 ± 8†	30 ± 6†	.006
Change from baseline	6 ± 5	5 ± 6	4 ± 4	.37
LV MASSi, g/m²				
Baseline	53 ± 8	52 ± 7	51 ± 7	.62
Post-cycle 4	55 ± 8†	53 ± 7	53 ± 8	.28
Change from baseline	2 ± 5	1 ± 5	1 ± 5	.58
Post-cycle 17	53 ± 8	52 ± 8	52 ± 6	.61
Change from baseline	0 ± 7	0 ± 5	1 ± 5	.91

ARB / AA

Long-term, up to 18 months, protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on Epirubin-induced inflammation and oxidative stress assessed by serial strain rate

Mariele Dessì¹, Clelia Madeddu¹, Alessandra Piras², Christian Cadeddu², Giorgia Antoni¹, Giuseppe Mercurio² and Giovanni Mantovani^{1,3*}



n=49

- Profilaktikus telmisartan (40 mg)
- 6 hónapon át

Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol

Geeta Gulati^{1,2†}, Siri Lagethon Heck^{1,2†}, Anne Hansen Ree^{3,4}, Pavel Hoffmann⁵, Jeanette Schulz-Menger^{6,7}, Morten W. Fagerland⁸, Berit Gravdehaug⁹, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff⁶, Åse Bratland¹⁰, Tryggve H. Storås¹¹, Tor-Arne Hagve^{4,12}, Helge Røsjø^{1,2}, Kjetil Steine^{1,2}, Jürgen Geisler^{3,4}, and Torbjørn Omland^{1,2*}

Table 2 Primary and secondary endpoints, estimated values from linear mixed models (intention-to-treat analysis)

	n	Baseline	EOS	Change from baseline to EOS	Between-group difference in change from baseline to EOS	P-value
LVEF						
No candesartan	60	63.2 (62.0, 64.4)	60.6 (59.4, 61.8)	-2.6 (-3.8, -1.5)	1.9 (0.2, 3.5) ^a	0.026
Candesartan	60	62.1 (61.0, 63.3)	61.4 (60.2, 62.6)	-0.8 (-1.9, 0.4)		
No metoprolol	62	62.8 (61.6, 64.0)	61.0 (59.8, 62.2)	-1.8 (-3.0, -0.7)	0.2 (-1.4, 1.9)	0.772
Metoprolol	58	62.5 (61.3, 63.7)	61.0 (59.8, 62.2)	-1.6 (-2.8, -0.4)		

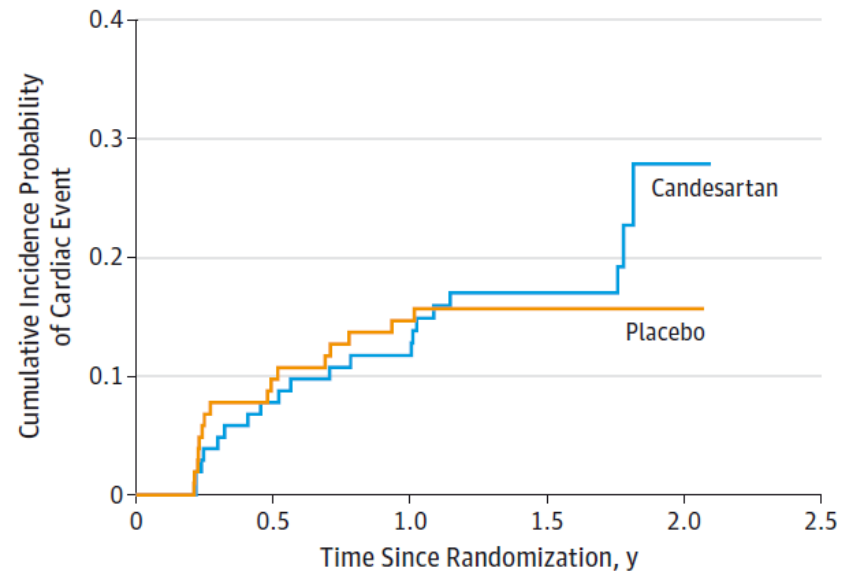
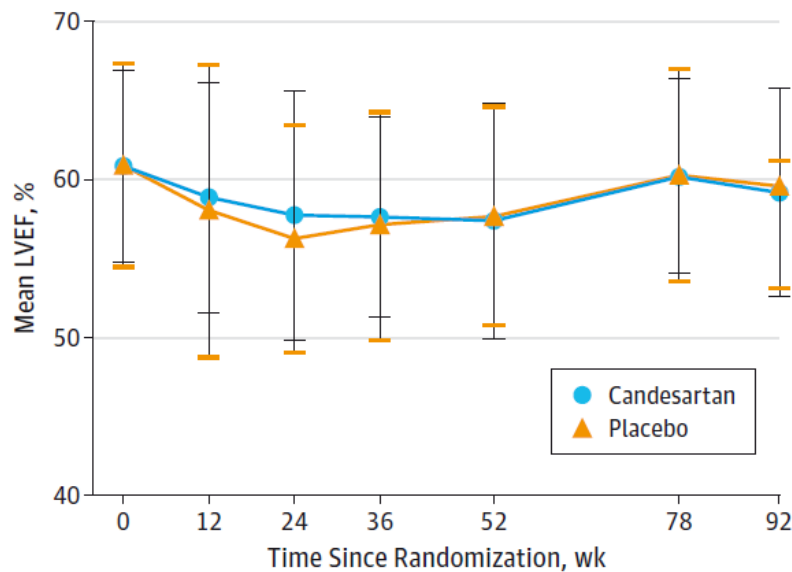
n=130

- Profilaktikus candesartan (32 mg) ± metoprolol (100 mg)
- Kemoth. végéig

Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer

A Randomized Clinical Trial

Annelies H. Boekhout, PhD; Jourik A. Gietema, MD, PhD; Bojana Milojkovic Kerklaan, PhD; Erik D. van Werkhoven, MSc; Renske Altena, MD, PhD; Aafke Honkoop, MD, PhD; Maartje Los, MD, PhD; Willem M. Smit, MD, PhD; Peter Nieboer, MD, PhD; Carolien H. Smorenburg, MD, PhD; Caroline M. P. W. Mandigers, MD, PhD; Agnes J. van der Wouw, MD, PhD; Lonneke Kessels, MD; Annette W. G. van der Velden, MD; Petronella B. Ottevanger, MD, PhD; Tineke Smilde, MD, PhD; Jaap de Boer, MD; Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD; Ido P. Kema, PhD; Elisabeth G. E. de Vries, MD, PhD; Jan H. M. Schellens, MD, PhD

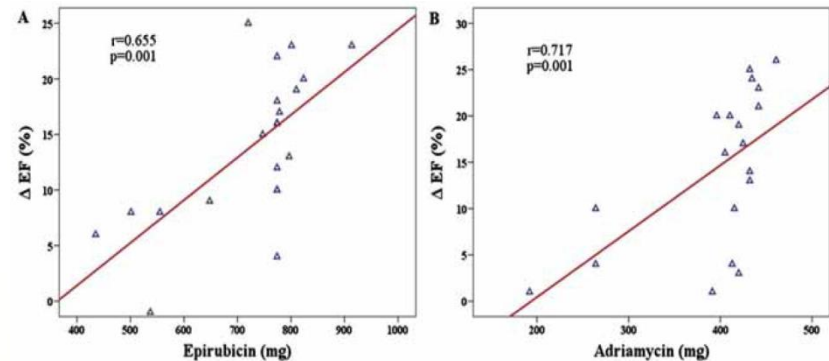
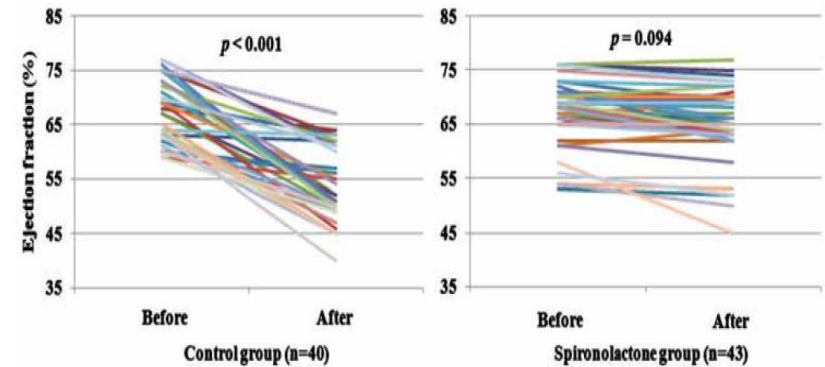
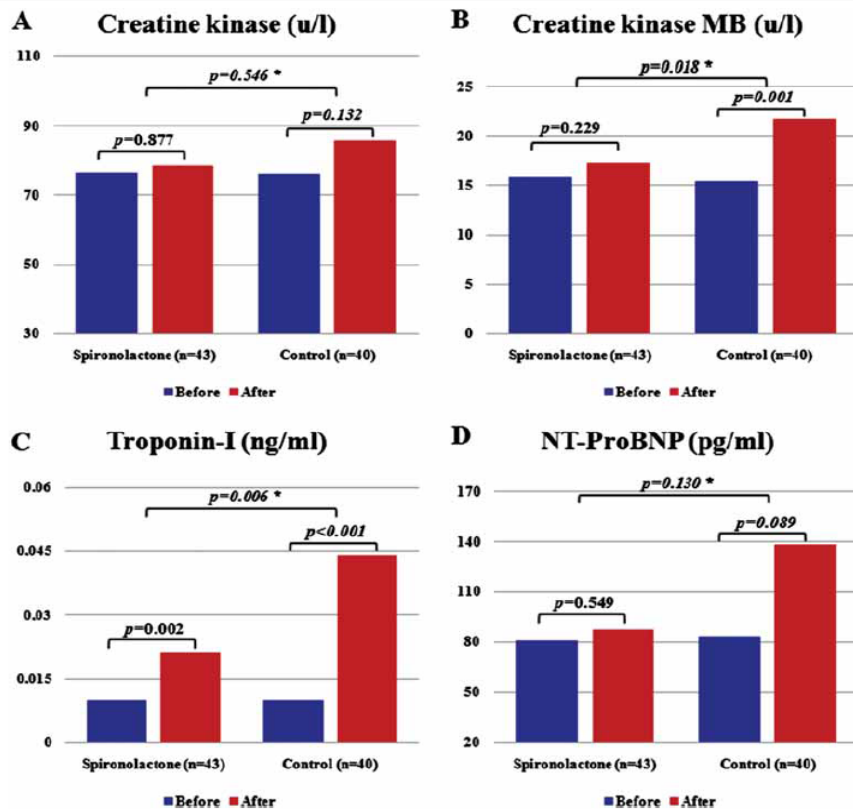


n=210

- Szimultán candesartan (16-32 mg)
- Kemoth. befejezését követő 6,5 hónapig

Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy

Mahmut Akpek^{1*}, Ibrahim Ozdogru¹, Omer Sahin¹, Mevlude Inanc², Ali Dogan¹, Cevat Yazici³, Veli Berk², Halit Karaca², Nihat Kalay¹, Abdurrahman Oguzhan¹, and Ali Ergin¹



n=83

- Profilaktikus spironolakton (25 mg)
- 6 hónapon át

Statinok

Efficiency of Atorvastatin in the Protection of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy

Zeydin Acar et al.

	Statin Group (n = 20)	Control Group (n = 20)	p Value
LVEF (%)			
Baseline	61.3 ± 7.9	62.9 ± 7.0	
After 6 months	62.6 ± 9.3	55.0 ± 9.5	
Mean change	1.3 ± 3.8	-7.9 ± 8.0	<0.001
LVEDD (mm)			
Baseline	46.5 ± 7.2	47.2 ± 5.2	
After 6 months	46.3 ± 6.8	49.2 ± 6.2	
Mean change	-0.15 ± 4.0	2.0 ± 3.3	0.021
LVESD (mm)			
Baseline	30.9 ± 7.2	30.3 ± 5.4	
After 6 months	29.6 ± 6.1	32.3 ± 5.4	
Mean change	-1.35 ± 4.0	2.1 ± 1.8	<0.001

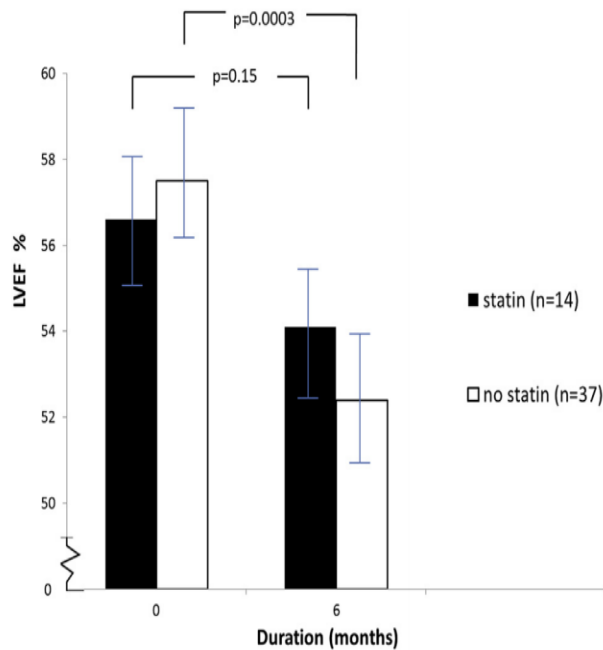
n=40

- Profilaktikus atorvastatin (40 mg)
- 6 hónapon át

Clinical Research

Chronic Statin Administration May Attenuate Early Anthracycline-Associated Declines in Left Ventricular Ejection Function

Runyawan Chotenimitkhun, MD,^a Ralph D’Agostino, Jr, PhD,^b Julia A. Lawrence, MD,^c Craig A. Hamilton, PhD,^d Jennifer H. Jordan, PhD,^a Sujethra Vasu, MD,^a Timothy L. Lash, DSc,^f Joseph Yeboah, MD, MPH,^a David M. Herrington, MD, MPH,^a and W. Gregory Hundley, MD^{a,e}



Other medications

<u>β-Blockers</u>	7 (50%)	3 (8%)	0.003
<u>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</u>	6 (43%)	4 (11%)	0.02
<u>Angiotensin II receptor blockers</u>	4 (29%)	0 (0%)	0.004
Calcium channel blockers	4 (29%)	1 (3%)	0.02
Diuretics	7 (50%)	1 (3%)	0.0002

Gyógyszeres kardioprotekció



- Javasolt az alábbi esetekben:
 - Nagy kiindulási kardiotoxicitási rizikó
 - Magas kumulatív antraciklin dózisok ($>250-300 \text{ mg/m}^2$)
 - Troponin emelkedés (megfontolható)
 - LVEF csökkenés (később felfedezve problematikus)
 - Szimptomás szívelégtelenség
 - „Drug rechallenge” esetén
- Nincs evidencia a kardioprotekció létjogosultságára:
 - Kis/közepes kiindulási kardiotoxicitási rizikójú egyének
 - Szubklinikus miokardiális diszfunkció a GLS csökkenés alapján

Financiális vonzatok

TABLE 2 Primary Prevention for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity

Prevention Strategy	Cost*	Comments
Continuous doxorubicin infusion (48-72 h)	\$67/50 mg†	Effective in cardioprotection in sarcoma and lymphoma, but not in the pediatric population
Liposomal doxorubicin	\$2,851/50 mg	FDA-approved for ovarian cancer, AIDS-related Kaposi sarcoma, and multiple myeloma, after failure of at least 1 prior therapy
Dexrazoxane	\$362/500 mg	FDA-approved only for women with metastatic breast cancer who received at least 300 mg/m ² doxorubicin and need additional doxorubicin to maintain tumor control
ACEI/ARB/β-blockers	\$4/month	Unknown whether they were cardioprotective or simply changed hemodynamics

*2014 Walmart pharmacy prices. †May be higher, depending on hospital stay or infusion pump care costs.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; AIDS = acquired immune deficiency syndrome; ARB = angiotensin receptor blocker; FDA = U.S. Food and Drug Administration.

Perspektívák, kutatási irányok

- Primer prevenció?
- Szekunder prevenció?
- Meg kell határozni a korai kardiotoxicitás kritériumait, amik jól reprezentálják a késői morbiditást és mortalitást
 - Meg kell vizsgálni, hogy a jelenlegi biomarkerek jó előrejelzői-e a késői komplikációknak
- Meg kell vizsgálni az onkoterápia megszakításának hatásait

Jelenleg zajló vizsgálatok

- **ICOS-ONE** (International CardiOncology Society; NCT01968200): **ENALAPRIL** alkalmazása antraciklin kezeléssel párhuzamosan vs. csak troponinnal igazolt szubklinikus kardiotoxicitás esetén – – várható befejezés 2017 december
- **SAFE** (Cardiotoxicity Prevention in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline and/or Trastuzumab): **RAMIPRIL** és/vagy **BISOPROLOL** alkalmazása antraciklin ± trastuzumab kezelés során – – várható befejezés 2017 november
- **NCT01009918**: **LISINOPRIL** vagy **CARVEDILOL** vs. placebo a trastuzumab kardiális mellékhatásainak kivédésére HER2-pozitív emlőrákos betegekben – várható befejezés 2017 július

Mi a jövő?

??? Kombinált, profilaktikus gyógyszeres
kardioprotekció minden onkoterápia
előtt álló betegnek ???

Köszönöm a figyelmet!

