

A kardiotoxicitás gyógyszeres kezelési lehetőségei daganatos betegekben

DR. NAGY ANDRÁS CSABA

Uzsoki Kórház Kardiológiai Osztály

2017. június 8. com



A következő előadás a szerző véleményét tükrözi az adott témában, ami nem feltétlenül esik egybe az EGIS Gyógyszergyár Zrt. által képviseltekkel.

Az előadásban megemlítésre kerülő készítmények indikációját illetően utalok a hivatalos gyógyszer leiratban foglaltakra.

CTRCD = Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction

Cardiotoxicity: involves direct effects of the cancer treatment on heart function and structure, or may be due to accelerated development of CVD, especially in the presence of traditional cardiovascular risk factors.

Type I (myocardium károsodás) DOXO

Lefolyás: stabilizálódhat, de a károsodás permanens, irreverzibilis. Ismételt cardiális stressz összeadódik.

Dózis/hatás: kumulálódik, dózisfüggő

Pathomechanizmus: szabad gyökök képződnek, oxidatív stressz.

UH, MUGA: Csökkent EF, globális falmozgás-csökkenés

Rechallenge: nagy valószínűséggel ismételt, progresszív működési zavar, nem befolyásolható szívelégtelenség, exit.

További szekvenciális stresszek: nagy valószínűséggel cardiális működési zavar

Type II (myocard működési zavar) HER

Nagy valószínűséggel 2-4 hónap alatt visszatér a kiindulási helyzethez, azaz reverzibilis.

Nem függ a dózistól

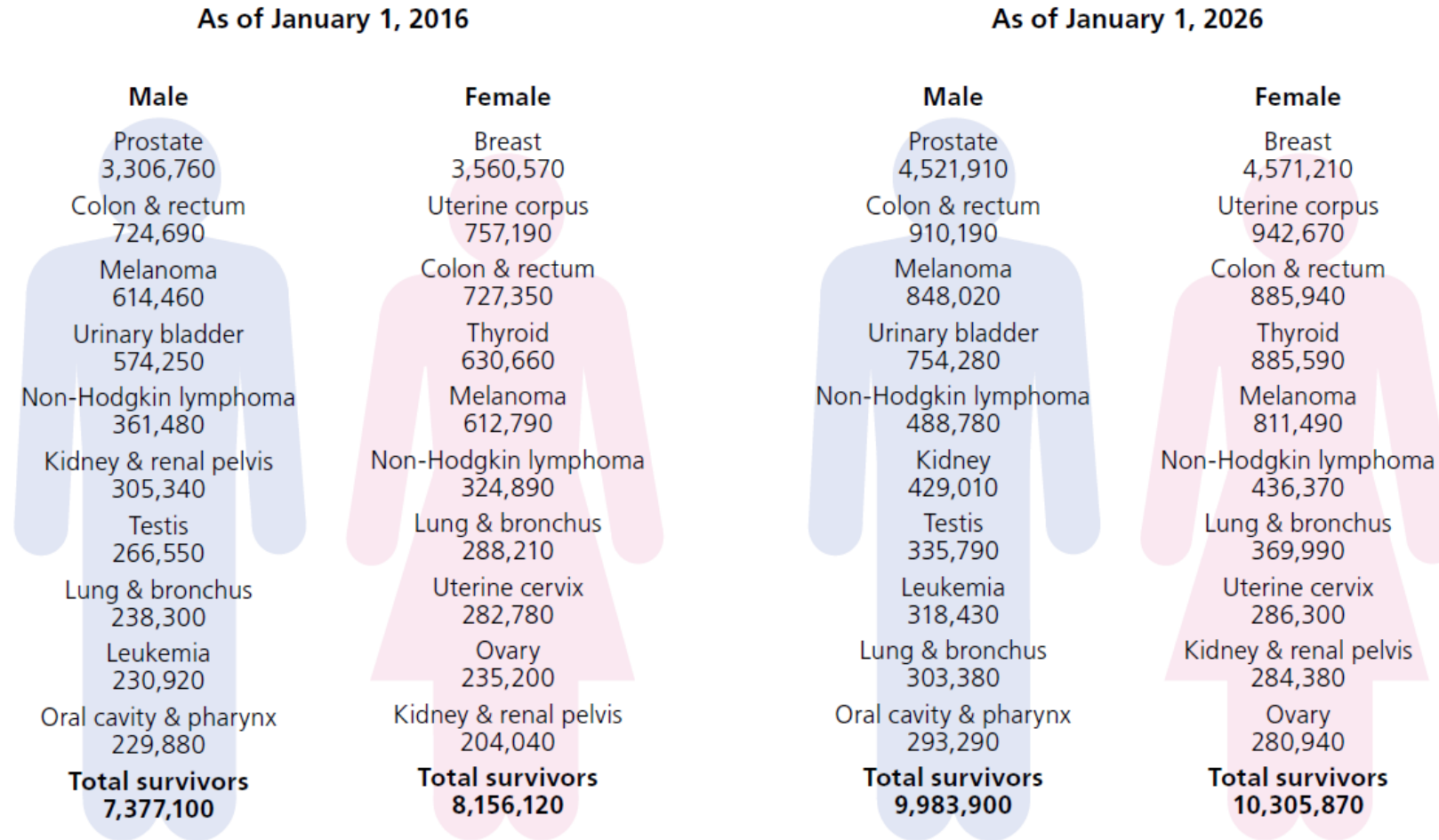
ErbB2 jelátvitel blokkolás

Csökkent EF, globális falmozgás-csökkenés

Egyre több bizonyíték van, hogy a rechallenge biztonságos, de még adatok szükségesek

Nem valószínű a szekvenciális stresszel összefüggő működési zavar.

Figure 1. Estimated Numbers of US Cancer Survivors

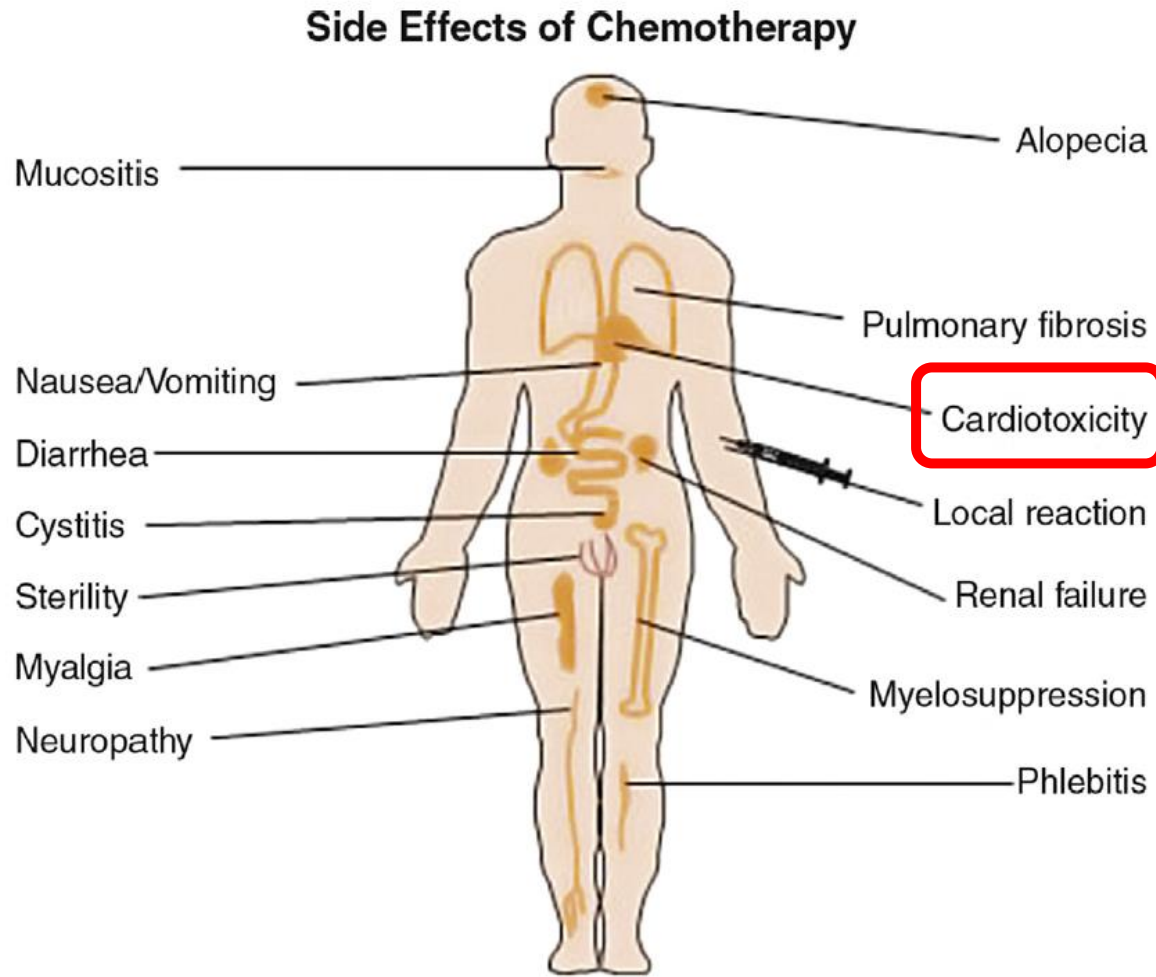


NOTE: Beginning with the 2016-2017 edition, estimates for specific cancer types now take into account the potential for a history of more than one cancer type. Estimates should not be compared to those from previous years. See Sources of Statistics, page 34, for more information.

Source: Surveillance Research Program, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute.

American Cancer Society, Surveillance and Health Services Research, 2016

A daganatellenes kezelések legfontosabb mellékhatásai



- Hypertension**
- Bevacizumab
 - Cisplatin
 - Tyrosine Kinase Inhibitors
 - Alemtuzumab
 - Interferon- α

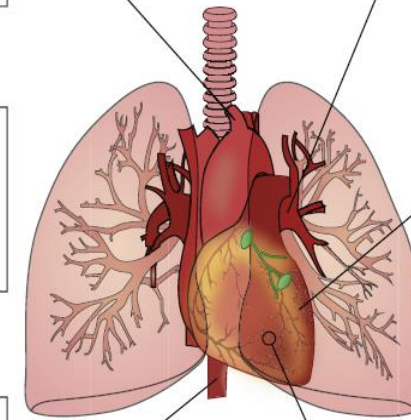
- Thalidomide
- Methotrexate
- Paclitaxel
- Crizotinib
- Gemcitabine
- Ifosfamide

- Thrombosis**
- Thalidomide
 - Cisplatin
 - Ponatinib
 - 5-Fluorouracil
 - Bleomycin
 - Mitomycin C
 - Vorinostat
 - Lenalidomide
 - Erolitinib
 - Gemcitabine
 - Tamoxifen
 - Bevacizumab
 - Cetuximab

- Pulmonary Hypertension**
- Cyclophosphamide
 - Dasatinib
 - Interferon- α
 - Interleukin-2

- Congestive Heart Failure**
- Anthracyclines
 - Trastuzumab
 - Cyclophosphamide
 - Ifosfamide
 - Clofarabine
 - Docetaxel
 - Bortezomib
 - Tamoxifen
 - Dasatinib
 - Lapatinib
 - Sunitinib
 - Sorafenib
 - Mitomycin C
 - Busulphan

- Myocardial Infarction**
- 5-Fluorouracil
 - Paclitaxel
 - Docetaxel
 - Cisplatin
 - Sorafenib
 - Interferon- α
 - Interleukin-2



Cardio-Oncologia

```
graph LR; A[Cardio-Oncologia] --- B[Cardiomyopathia]; A --- C[Pericardium betegségek]; A --- D[Billentyű betegségek]; A --- E[Vascularis betegségek]; A --- F[Hypertonia]; A --- G[Thrombemboliás betegségek]; A --- H[Arrhytmiák];
```

Cardiomyopathia

Pericardium betegségek

Billentyű betegségek

Vascularis betegségek

Hypertonia

Thrombemboliás betegségek

Arrhytmiák

Kardiomiopátia - szívelégtelenség

| I. táblázat. A kemoterápiás szerek alkalmazása mellett kialakuló balkamra-diszfunkció incidenciája | |
|---|----------------------|
| Kemoterápiás szerek | Incidencia (%) |
| Antracyclinek (dózisfüggő) | |
| Doxorubicin (Adriamycin) 400 mg/m ² 550 mg/m ² 700 mg/m ² | 3-5 7-26 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 12,5-16 g/m ² | 0,5 17 |

| I. táblázat. A kemoterápiás szerek alkalmazása mellett kialakuló balkamra-diszfunkció incidenciája (folytatás) | |
|--|-----------------------|
| Kemoterápiás szerek | Incidencia (%) |
| Antimetabolitok | |
| Clofarabin | 27 |
| Mikrotubulus-gátló szerek | |
| Docetaxel | 2,3-13 |
| Paclitaxel | <1 |
| Monoklonális antitestek | |
| Trastuzumab | 1,7-20,1 ^a |
| Bevacizumab | 1,6-4 ^b |
| Pertuzumab | 0,7-1,2 |
| Kis molekulájú tirozin kináz-gátlók | |
| Sunitinib | 2,7-19 |
| Pazopanib | 7-11 |
| Sorafenib | 4-8 |
| Dasatinib | 2-4 |
| Imatinib mezilát | 0,2-2,7 |
| Lapatinib | 0,2-1,5 |
| Nilotinib | 1 |
| Poteaszóma-gátlók | |
| Carfilzomib | 11-25 |
| Bortezomib | 2-5 |
| Kevert hatásmechanizmus | |
| Everolimus | <1 |
| Temsirolimus | <1 |

Kardiomiopátia - szívelégtelenség

➤ **Kezelés**

➤ **Megelőzés**

Kezelés



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands)

Document Reviewers: Gerasimos Filippatos (CPG Review Coordinator) (Greece), John J. V. McMurray (CPG Review Coordinator) (UK), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Nawwar Al-Attar (UK), John James Atherton (Australia), Johann Bauersachs (Germany), A. John Camm (UK), Scipione Carerj (Italy), Claudio Ceconi (Italy), Antonio Coca (Spain), Perry Elliott (UK), Çetin Erol (Turkey), Justin Ezekowitz (Canada), Covadonga Fernández-Golfín (Spain), Donna Fitzsimons (UK), Marco Guazzi (Italy),

Újdonságok az új, 2016-ban publikált ESC HF guideline-ban

Újdonságok a szívelégtelenség terminológiájában

Új, egyértelműbb diagnosztikus kritériumok

Új diagnosztikus algoritmus

Új fejezet: A szívelégtelenség megelőzése, vagy kialakulásának késleltetése a szívelégtelenség tüneteinek kialakulását megelőzően

Újdonságok a csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelésében

Újdonságok a csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség (HFrEF) eszközös kezelésében

ESC HF 2012 guidelines

A szívelégtelenség terminológiája

The diagnosis of HF-REF requires three conditions to be satisfied:

1. Symptoms typical of HF
2. Sign typical of HF
3. Reduced LVEF

The diagnosis of HF-PEF requires four conditions to be satisfied:

1. Symptoms typical of HF
2. Signs typical of HF
3. Normal or only mildly reduced LVEF and LV not dilated
4. Relevant structural heart disease (LV hypertrophy/LA enlargement) and/or diastolic dysfunction (see Section 4.1.2.)

Új diagnosztikus kritériumok

| HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
|-------------------------------|---|---|
| Symptoms ± Signs ^a | Symptoms ± Signs ^a | Symptoms ± Signs ^a |
| LVEF <40% | LVEF 40–49% | LVEF ≥50% |
| – | 1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2). | 1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2). |

Szívelégtelenség etiológiája

Mikardiális betegségek

1. Koszorúér-betegség

3. Kardiomiopátiák

a. Familiáris

i. Hypertrófiás

ii. Dilatatív

iii. Aritmogén jobb kamrai

iv. Restrictív

v. Bal kamrai nem kompakt kardiomiopátia

b. Szerzett

i. Miokarditis (gyulladásos kardiomiopátia):

Infektív

- Bakteriális
- Gomba
- Protozoon
- Parazita
- Rickettsia
- Virális

Immunmediált

- Vakcinák , gyógyszerek
- Limfocitás miokarditis
- Sarcoidosis
- Autoimmun
- Eozinofil
(Churg–Strauss)

Toxikus

- **Gyógyszerek**
- Alkohol
- Nehézfémek (ólom, vas)
- Endokrin/anyagcsere
- Phaeochromocytoma
- Vitamin hiány
(pl. thiamin hiány)
- Szelén hiány
- Hypophosphataemia
- Hypocalcaemia
- Thyreotoxicosis

iii. Terhesség

iv. Infiltráció (amyloidosis, malignitás)

Billentyű betegségek

Mitrális

Aorta

Tricuspidális

Pulmonáris

Perikardium betegségek

Konstriktív perikarditis

Perikardiális folyadék

Endokardium betegségek

- Hipereozinofil endomiokarditis
[hypereozinofil-szindróma.(HES)]
- Endomiokarditis eozinofília nélkül

- Endomiokardiális fibroelasztózis

Kongenitális szívbetegségek

Aritmiák

Pitvari

Kamrai

Tachy- és bradyaritmák

Sinusz csomó betegségek

Ingerületvezetési zavarok

- AV blokk, bal Tawara-szár-blokk

Magas perctérfogattal járó betegségek

- Anaemia
- Sepszis
- Thyrotoxicosis
- Paget-kór
- Arteriovenózus fisztula

Nyomásterhelés (hipertónia)

Volumenterhelés

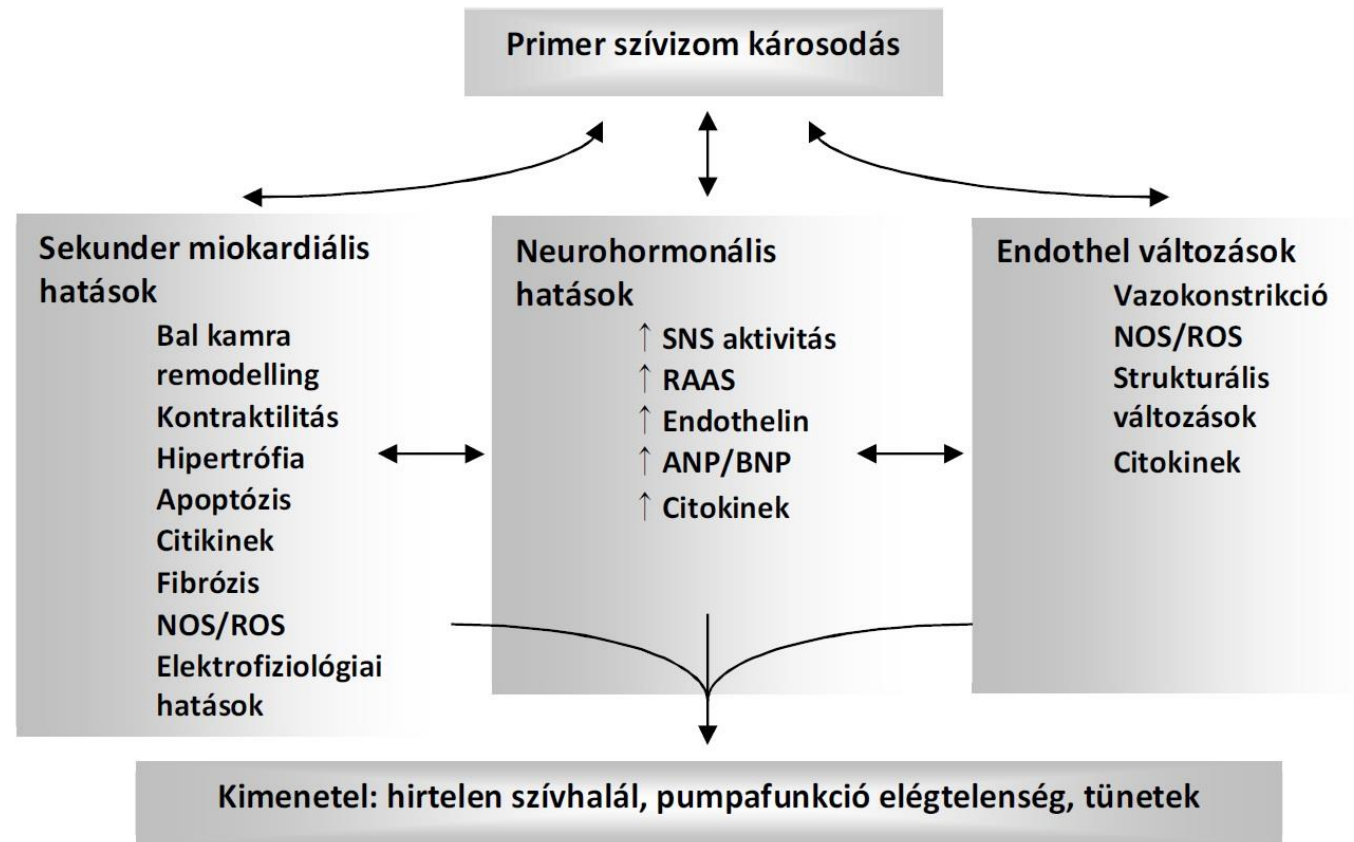
- veseelégtelenség
- latrogénia (pl. folyadéktöltés)

Tüdőbetegségek

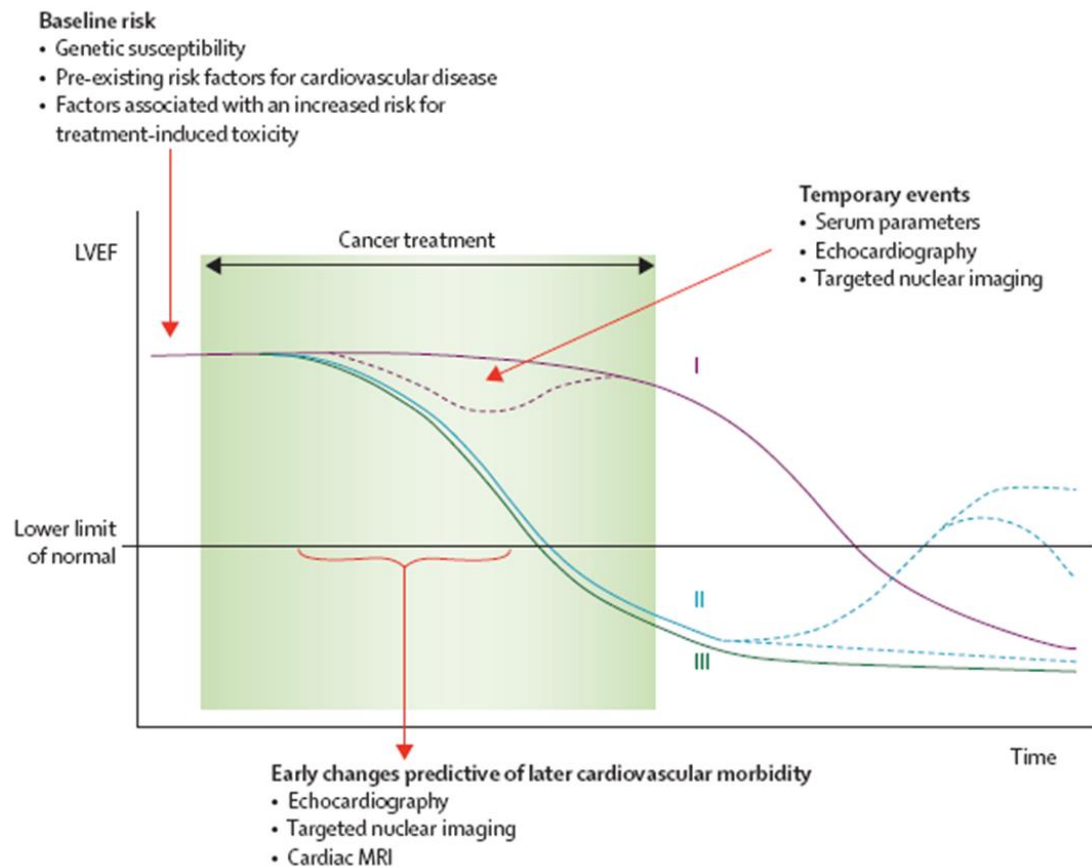
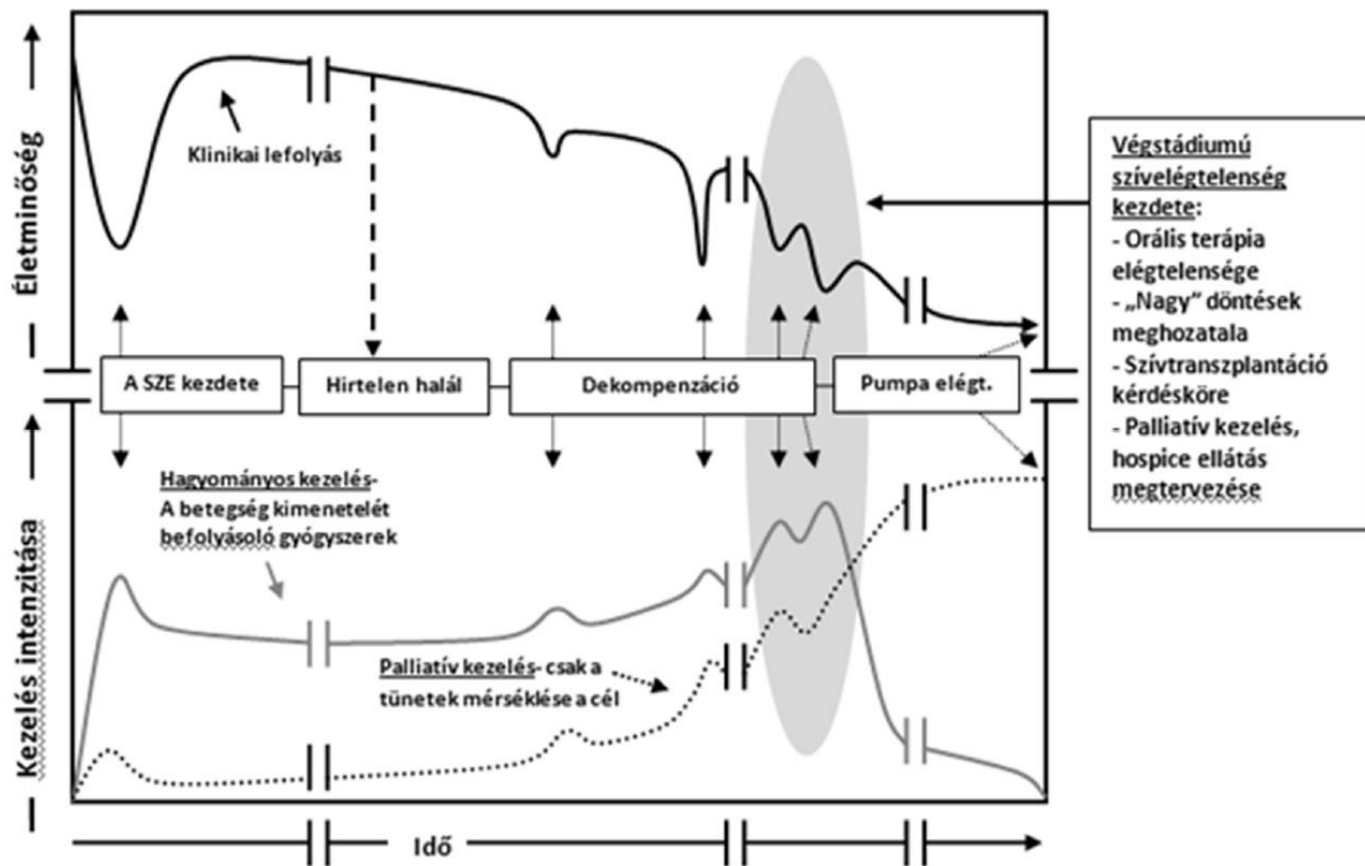
Cor pulmonale

Pulmonális vaszkuláris betegségek

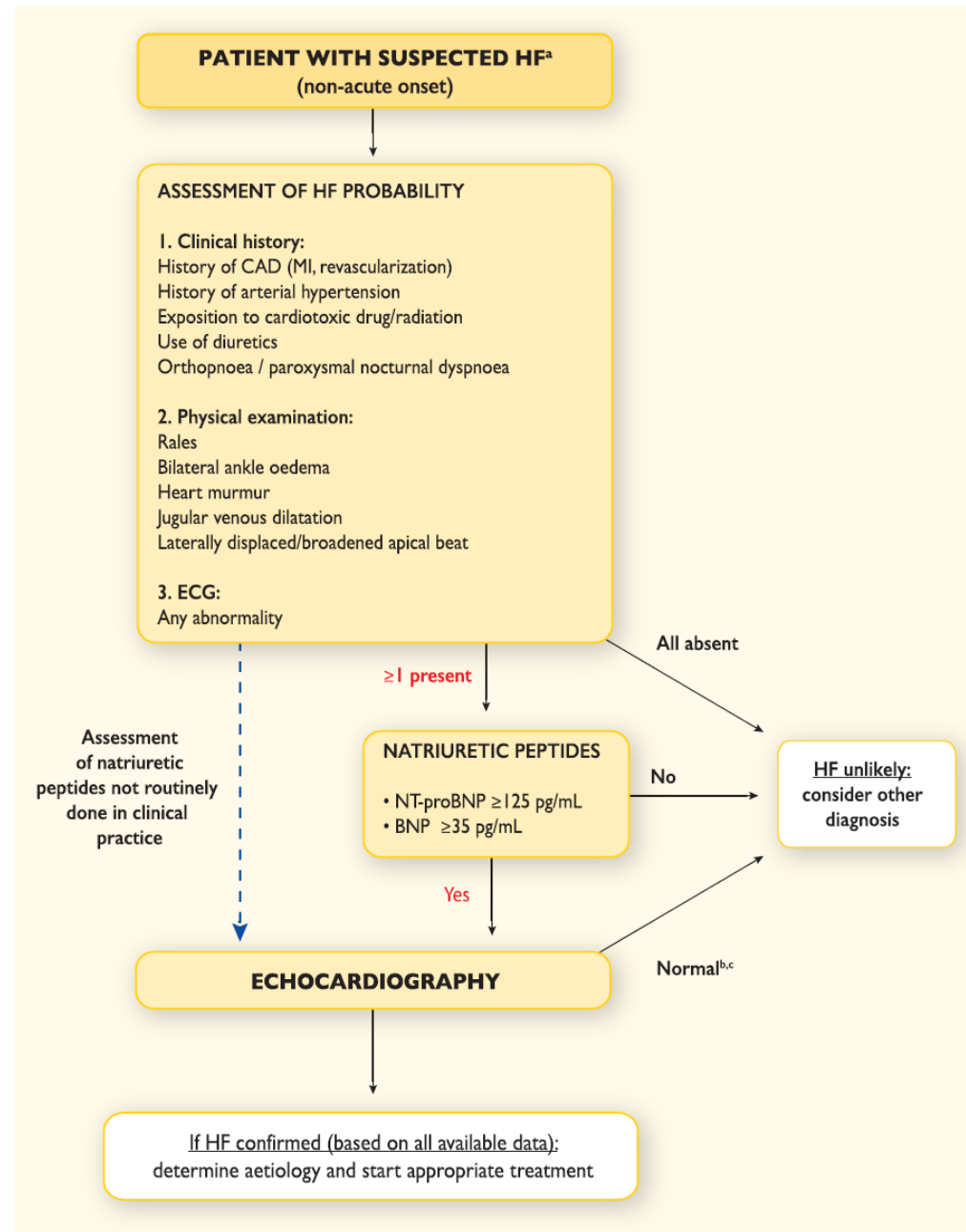
A szívelégtelenség patofiziológiája



A szívelégtelenség progressziója



Új diagnosztikus algoritmus



Szív képkalkotás és más diagnosztikai teszt:

- Mellkas rtg
- TTE
- TE
- Stressz echo
- CMR
- SPECT
- PET/CT
- Coronarographia
- Szív CT

A HFrEF gyógyszeres kezelésének lehetőségei

- Prognosztikai megközelítés
- Klinikai megközelítés
- Gondozási megközelítés

A HFrEF gyógyszeres kezelésének lehetőségei

Prognosztikai megközelítés

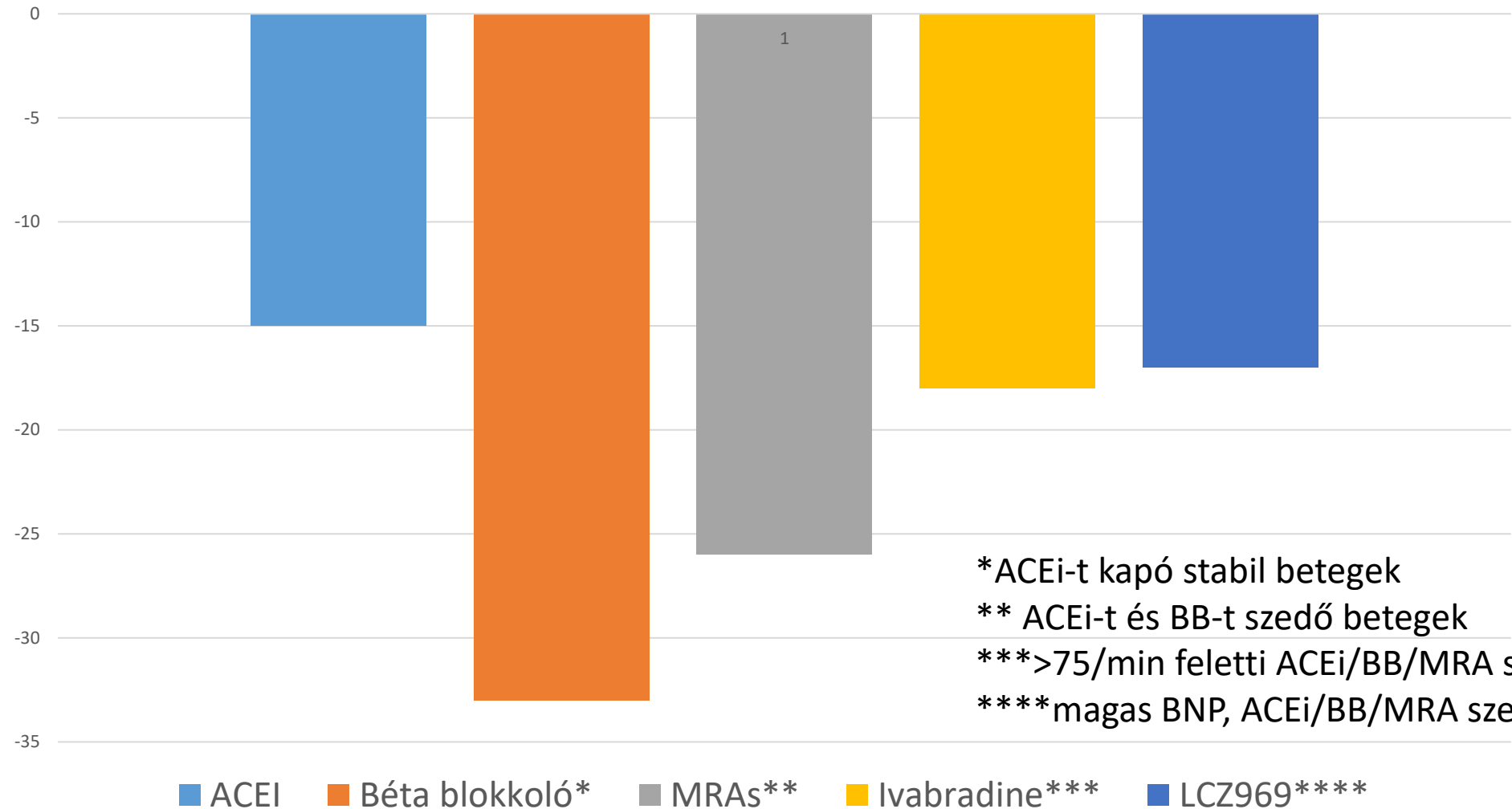
kemény végpontok (halálozás, súlyos események) megelőzése

Elsővonalbeli szerek: FDA/EMA szükségesnek tartja a morbiditás/mortalitás csökkentő hatást!

elsővonalbeli szerek – ACEi, béta blokkolók, MRA-k

második vonal (kevesebb evidencia, csak az első vonal után) – ivabradine, ARNI, ARB-k, (trimetazidine), (diureticumok)

Mortalitást csökkentő gyógyszerek HFrEF-ben



A HFrEF gyógyszeres kezelésének lehetőségei

Prognosztikai megközelítés

kemény végpontok (halálozás, súlyos események) megelőzése

Elsővonalbeli szerek: FDA/EMA szükségesnek tartja a morbiditás/mortalitás csökkentő hatást!

elsővonalbeli szerek – ACEi, béta blokkolók, MRA-k

második vonal (kevesebb evidencia, csak az első vonal után) – ivabradine, ARNI, ARB-k, (trimetazidine), (diureticumok)

Diureticumok: RCT-ben nem nézték külön, de meta-analízis FSD chr HFrEF-ben csökkentette a halál és HF rosszabbodás rizikóját placeboval szemben

Trimetazidine: kis tanulmányok meta-analízise – javíthatja a HFrEF betegek prognózisát (főleg ISZB, idős és diabeteses betegekből, illetve CX esetén)

ACE inhibítorok

| Trial | Drug | Major inclusion criteria | Mean follow-up | Impact of treatment on primary endpoint | Other results |
|--------------------------------|---|---|----------------|---|--|
| ACEIs | | | | | |
| CONSENSUS ² | Enalapril (n = 127) vs placebo (n = 126). | Congested HF, NYHA IV, cardiomegaly on chest X-ray. | 0.5 y | All-cause mortality reduced by 40% at 6 months (26% vs 44%, <i>P</i> =0.002) and by 31% at 12 months (52% vs 36%, <i>P</i> =0.001). | - |
| SOLVD-TREATMENT ¹⁶⁸ | Enalapril (n = 1285) vs placebo (n = 1284). | LVEF ≤35%; NYHA I-IV (90% NYHA II-III). | 3.5 y | All-cause mortality reduced by 16% (35% vs 40%) (<i>P</i> =0.004). | Reduction in combined all-cause mortality and HF hospitalization rate by 26% (<i>P</i> < 0.0001). |
| ATLAS ¹⁶⁹ | High (n = 1568) vs low (n = 1596) dose of lisinopril. | LVEF ≤30%; NYHA II-IV. | 3.8 y | All-cause mortality was non-significantly reduced by 8% (43% vs 45%, <i>P</i> =0.13). | Trend towards a reduction in cardiovascular mortality by 10% (<i>P</i> =0.07) Reduction in combined all-cause mortality or HF hospitalization rate by 15% (<i>P</i> < 0.001). |

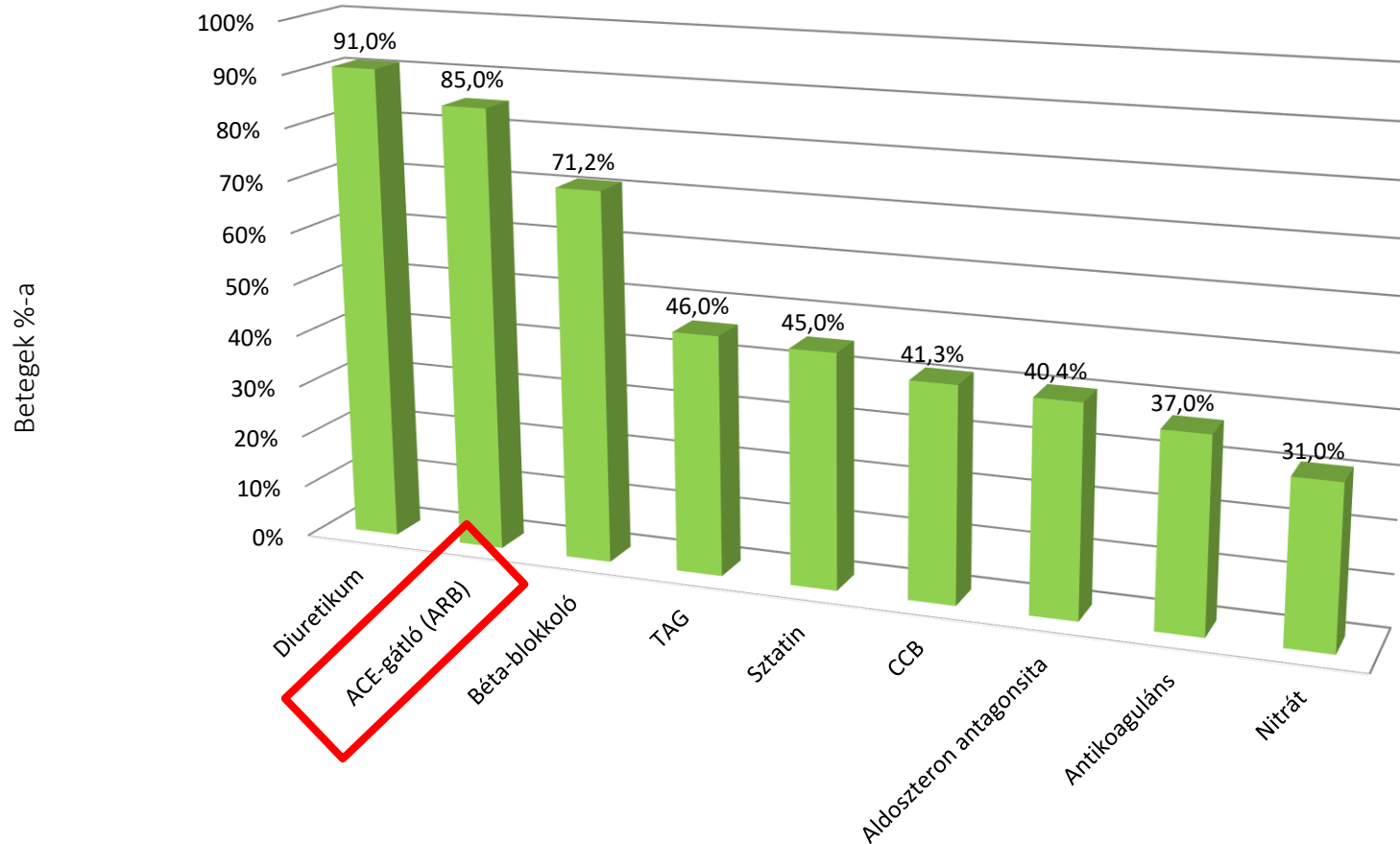
Ajánlás

ACE inhibitor javasolt – béta receptor blokkoló mellett - minden tünetes systoles szívelégtelenségben szenvedő betegnek a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.

ESC 2016 I. osztályú ajánlás; „A” evidencia

ACCF/AHA 2013 I. osztályú ajánlás; „A” evidencia

A szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében alkalmazott gyógyszerek használatának arányai Mo-n



Béta receptor blokkolók

| Trial | Drug | Major inclusion criteria | Mean follow-up | Impact of treatment on primary endpoint | Other results |
|---------------------------|--|--|----------------|---|--|
| Beta-blocker | | | | | |
| COPERNICUS ¹⁷⁰ | Carvedilol (n = 1156) vs placebo (n = 1133). | LVEF <25%, NYHA IV. | 0.9 y | All-cause mortality reduced by 35% (11% vs 17%) (P < 0.001). | Reduction in combined all-cause mortality and any hospitalization rate by 24% (P < 0.001). |
| CIBIS-II ¹⁷¹ | Bisoprolol (n = 1327) vs placebo (n = 1320). | LVEF ≤35%, NYHA III-IV. | 1.3 y | All-cause mortality reduced by 34% (12% vs 17%) (P < 0.001) | Reduction in combined cardiovascular mortality or cardiovascular hospitalization rate by 21% (P < 0.001). |
| MERIT-HF ¹⁷² | Metoprolol CR/XL (n = 1991) vs placebo (n = 2001). | LVEF ≤40%, NYHA II-IV. | 1.0 y | All-cause mortality reduced by 34% (7% vs 11%) (P < 0.001). | Reduction in the risk of cardiovascular death by 38% (P < 0.001), sudden death by 41% (P < 0.001) and death from aggravated HF by 49% (P = 0.002). |
| SENIORS ¹⁷³ | Nebivolol (n = 1067) vs placebo (n = 1061). | Age ≥70 y, HF confirmed as HF hospitalization in recent 12 months and/or LVEF ≤35% in recent 6 months. | 1.8 y | Combined all-cause mortality and cardiovascular hospitalization rate reduced by 14% (31% vs 35%, P = 0.04). | - |

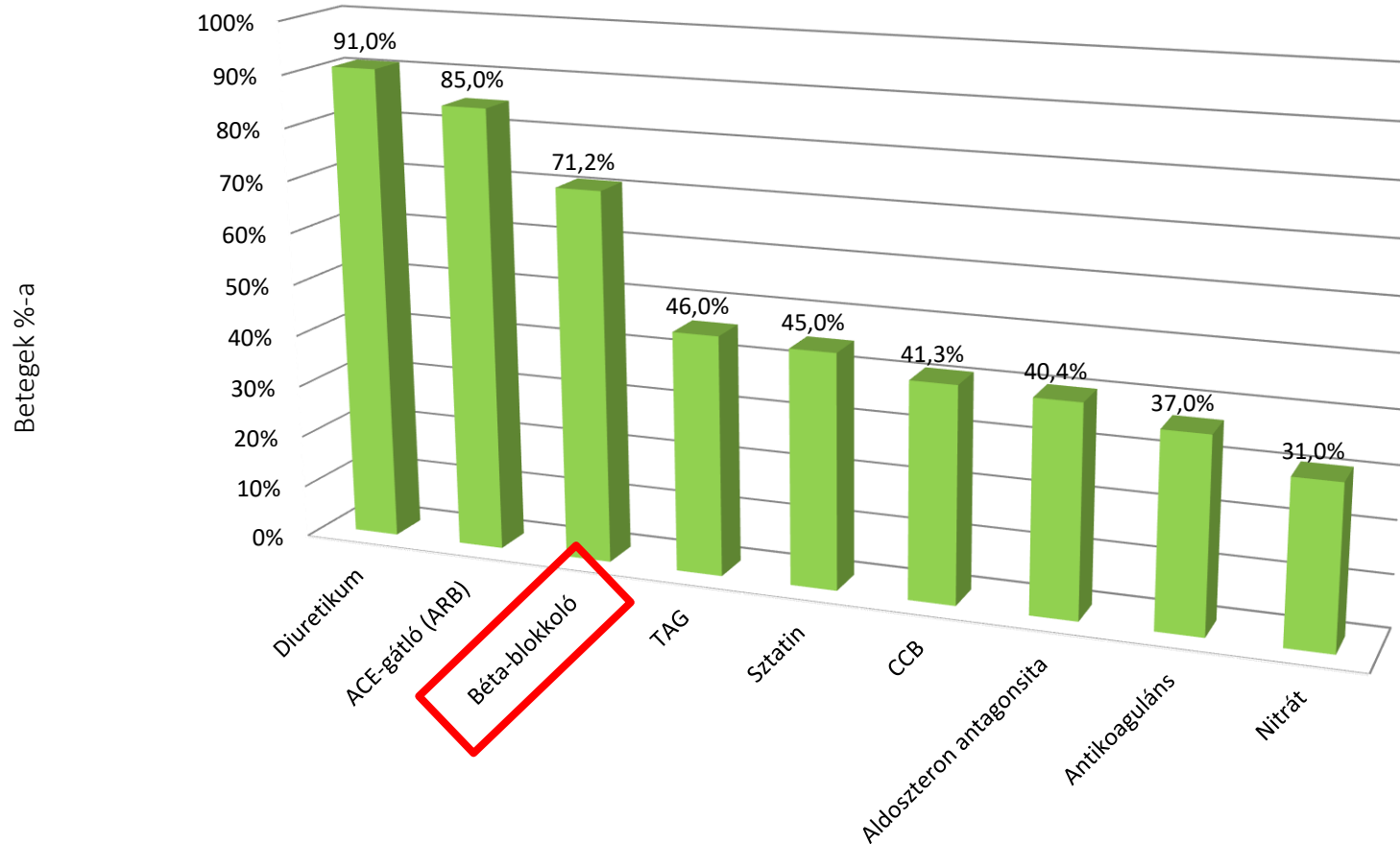
Ajánlás

Béta receptor blokkoló javasolt – ACE inhibitor (vagy ACEi intolerancia esetén ARB) mellett – minden stabil, tünetes systoles szívelégtelenségben szenvedő betegnek a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.

ESC 2016 I. osztályú ajánlás; „A” evidencia

ACCF/AHA 2013 I. osztályú ajánlás; „A” evidencia

A szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében alkalmazott gyógyszerek használatának arányai Mo-n



Mineralokortikoid receptor antagonisták

| Trial | Drug | Major inclusion criteria | Mean follow-up | Impact of treatment on primary endpoint | Other results |
|----------------------------|--|--|----------------|--|--|
| MRA s | | | | | |
| RALES ¹⁷⁴ | Spironolactone (n = 822) vs placebo (n = 841). | LVEF ≤ 35%, NYHA III–IV at enrolment and NYHA IV in 6 recent months. | 2.0 y | All-cause mortality reduced by 30 (35% vs 46%) (P < 0.001). | Reduction in a cardiac hospitalization rate by 35% (P < 0.001). |
| EMPHASIS-HF ¹⁷⁵ | Eplerenone (n = 1364) vs placebo (n = 1373). | NYHA II, LVEF ≤ 30% or LVEF 30–35% with QRS > 130 ms, cardiovascular hospitalization in recent 6 months or BNP ≥ 250 pg/mL or NT-proBNP ≥ 500 pg/mL in men and ≥ 750 pg/mL in women. | 1.8 y | Combined cardiovascular mortality or HF hospitalization rate reduced by 37% (18% vs 26%, P < 0.001). | Reduction in all-cause mortality by 24% (P = 0.008) and cardiovascular mortality by 24% (P = 0.01) Reduction in HF hospitalization rate by 42% (P < 0.001). |

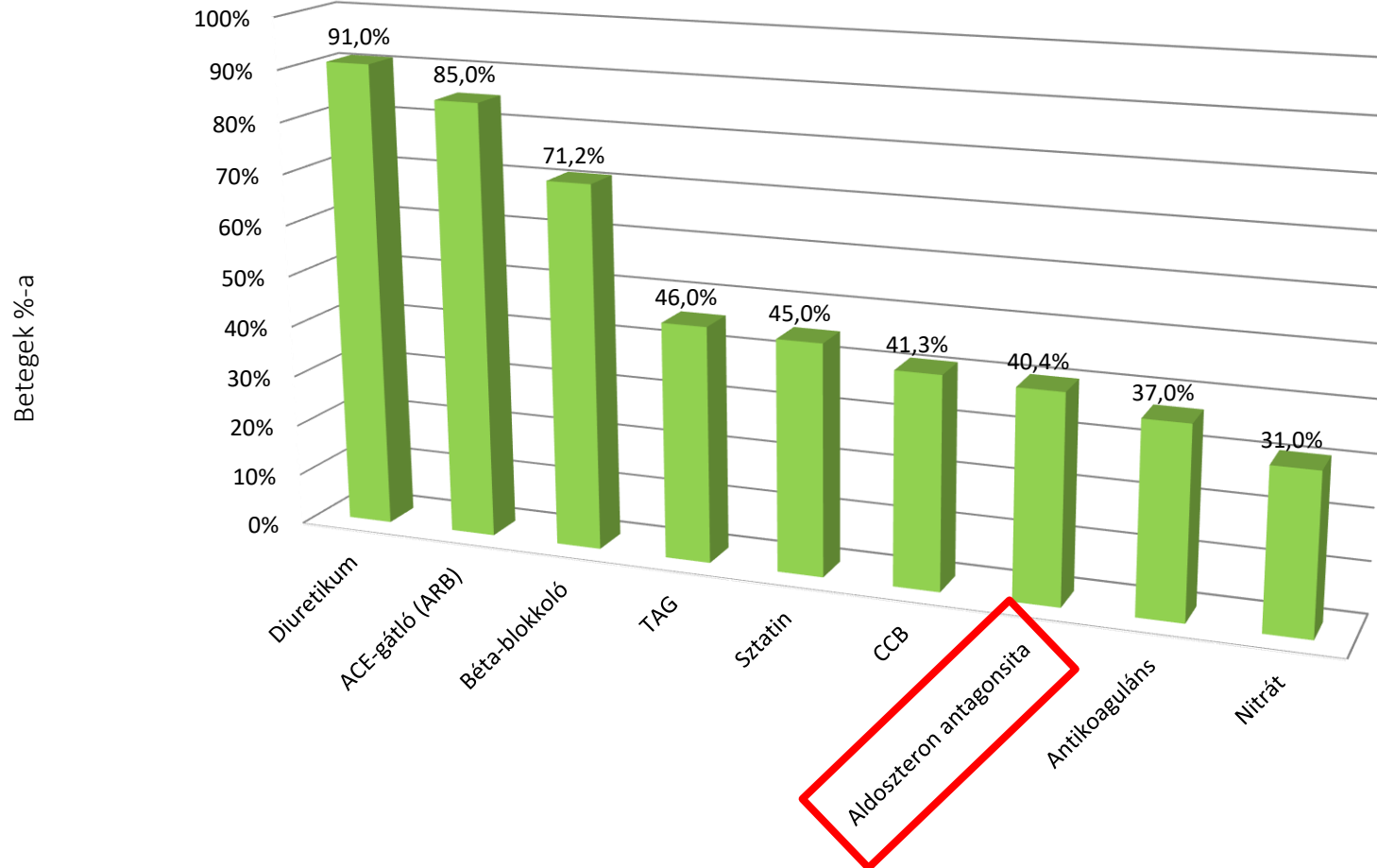
Ajánlás

Mineralokortokoid receptor blokkoló javasolt minden az ACE inhibitor (vagy ACEi intolerancia esetén ARB) és béta receptor blokkoló adása ellenére tünetes systoles szívelégtelenségben szenvedő betegnek a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.

ESC 2016 I. osztályú ajánlás; „A” evidencia

ACCF/AHA 2013 I. osztályú ajánlás; „A” evidencia

A szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében alkalmazott gyógyszerek használatának arányai Mo-n



ARNI

| Trial | Drug | Major inclusion criteria | Mean follow-up | Impact of treatment on primary endpoint | Other results |
|----------------------------|--|--|----------------|--|--|
| ARNI | | | | | |
| PARADIGM-HF ¹⁶⁷ | Sacubitril/valsartan (<i>n</i> = 4187) vs enalapril (<i>n</i> = 4212). | NYHA II–IV, LVEF ≤40% (amended to LVEF ≤35%), BNP ≥150 pg/mL or NT-proBNP ≥600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months BNP ≥100 pg/mL or NT-proBNP ≥400 pg/mL. | 2.3 y | Composite of death from cardiovascular causes or a first HF hospitalization reduced by 20% (22% vs 27%, <i>P</i> < 0.001). | Reduction in all-cause mortality by 16% (<i>P</i> < 0.001) and cardiovascular mortality by 20% (<i>P</i> < 0.001). Reduction in HF hospitalization rate by 21% (<i>P</i> < 0.001). |

Ivabradin

| Trial | Drug | Major inclusion criteria | Mean follow-up | Impact of treatment on primary endpoint | Other results |
|---------------------------|--|--|----------------|---|--|
| If-channel blocker | | | | | |
| SHIFT ¹⁷⁶ | Ivabradine (n = 3268) vs placebo (n = 3290). | LVEF ≤35%, NYHA II–IV, HF hospitalization in recent 12 months, sinus rhythm, heart rate ≥70 bpm. | 1.9 y | Combined cardiovascular mortality or HF hospitalization rate reduced by 18% (24% vs 29%, <i>P</i> < 0.001). | Reduction in HF hospitalization rate by 26% (<i>P</i> < 0.001). Reduction in HF-related mortality by 26% (<i>P</i> = 0.01). |

A HFrEF gyógyszeres kezelésének lehetőségei

Klinikai megközelítés

A HFrEF betegek egyik legfontosabb kezelési célja a funkcionális kapacitás javítása. Világossá vált, hogy a terhelési kapacitás stabilizálása vagy javítása lassítja vagy megelőzi a szívelégtelenség rosszabbodását, bár a halálózásra eddigi ismereteink szerint nincs hatással.

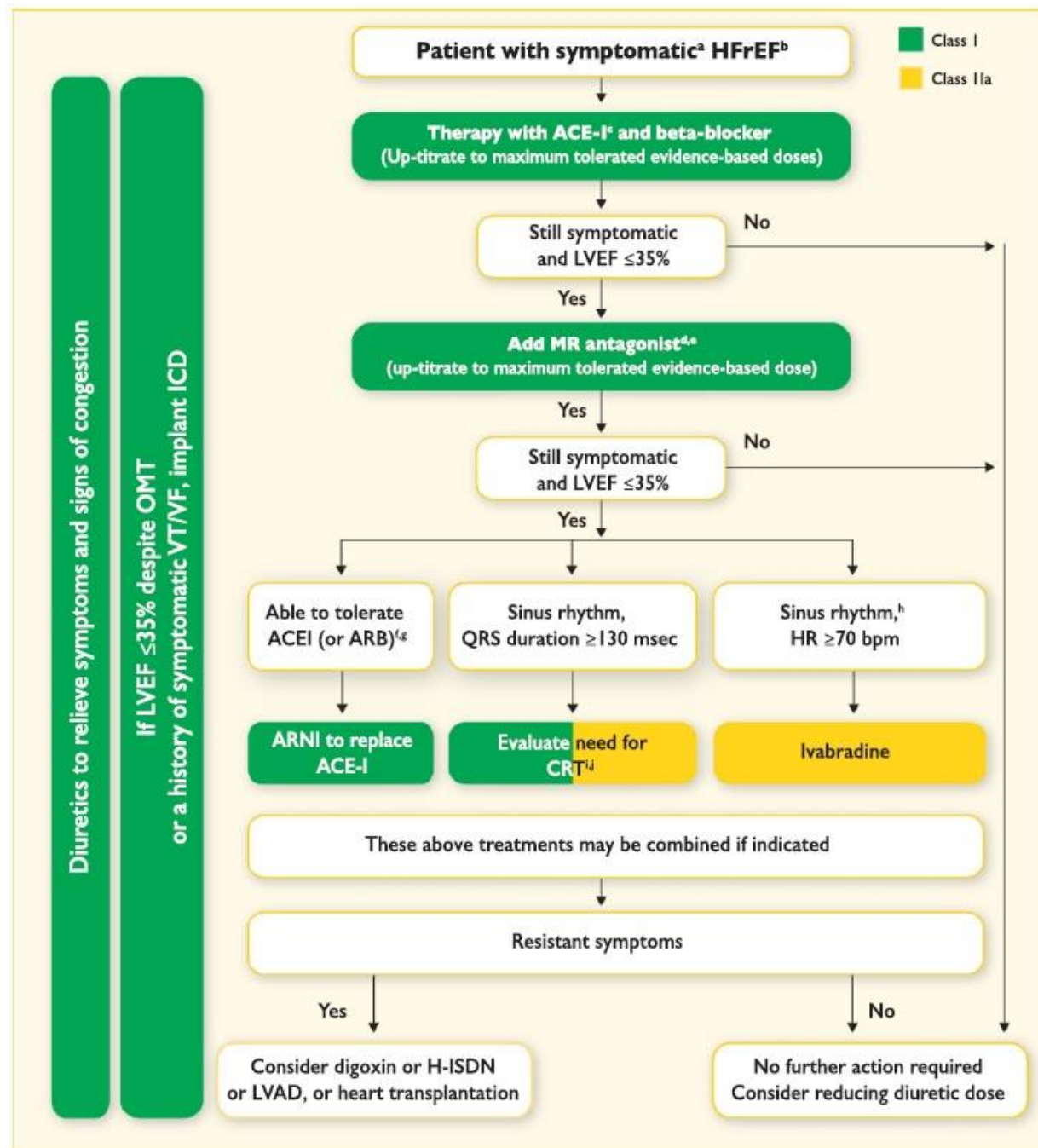
Neutrális hatású szerek: ACEi, ARB-k, MRA-k

Ronthat: béta blokkolók (de carvedilol, nebivolol NEM)

Nincs adat: LCZ696

Egyértelműen pozitív: ivabradine, trimetazidine, iv vas, diuretikum, CRT

HFrEF betegek terápiás algorithmusa



Prevenció

European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

JOINT ESC GUIDELINES

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

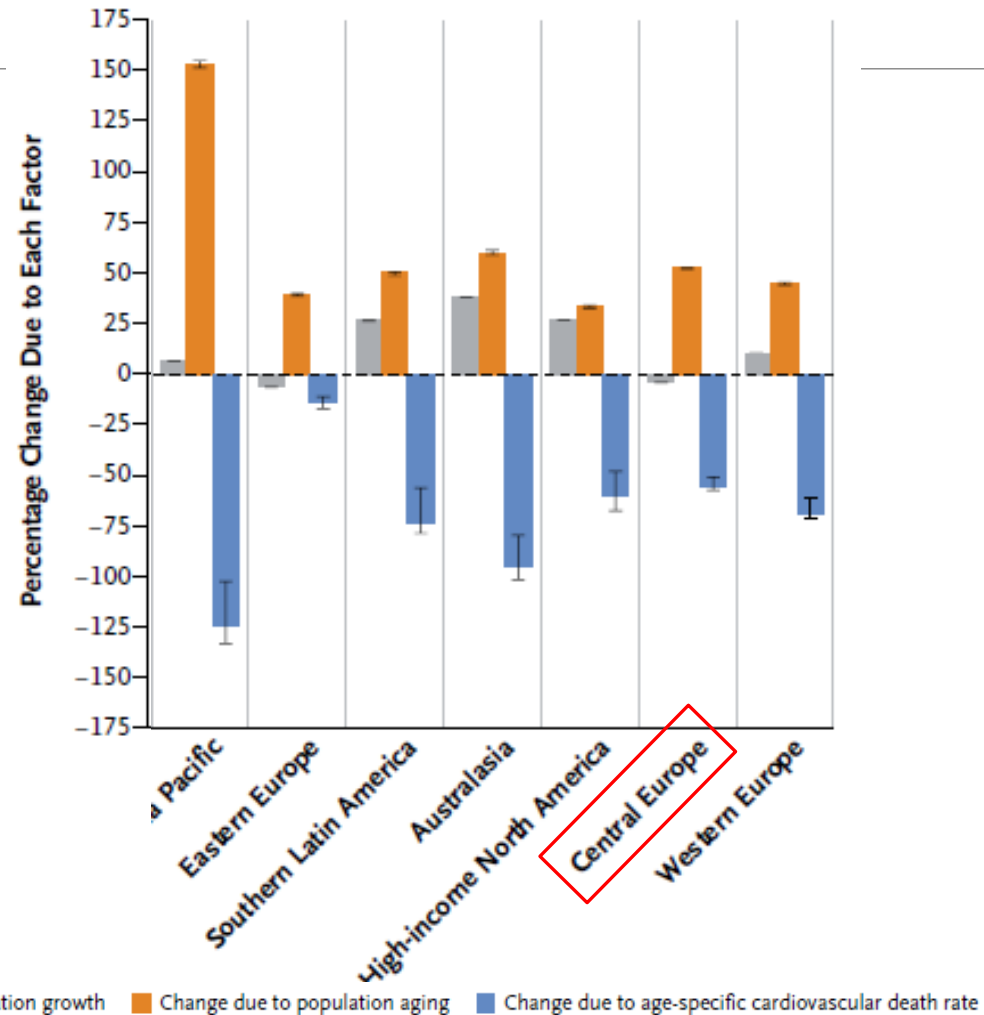
Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Authors/Task Force Members: Massimo F. Piepoli* (Chairperson) (Italy),

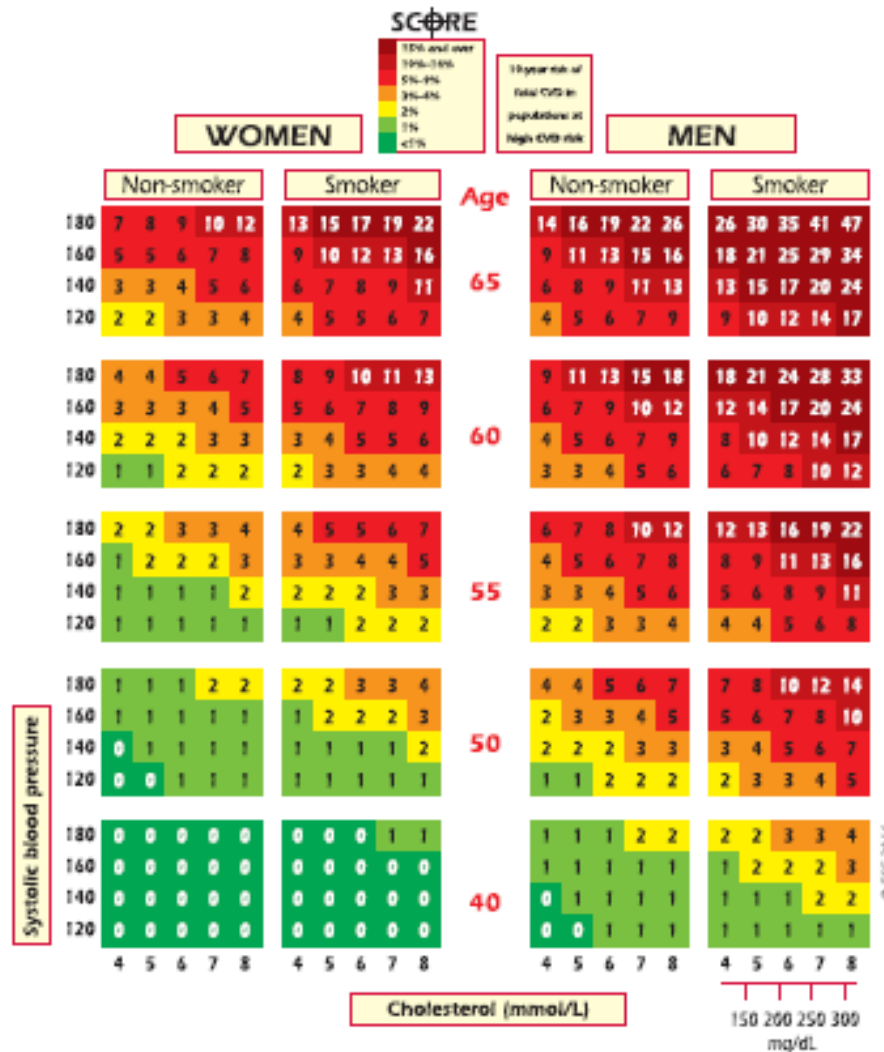
CV Mortalitás változása, ennek epidemiológiai okai

| Disease | Deaths in 1990 | Deaths in 2013 | Percentage Change, 1990–2013 |
|--|-------------------|-------------------|------------------------------------|
| Ischemic heart disease | 5,737,483 | 8,139,852 | 41.7 |
| Ischemic stroke | 2,182,865 | 3,272,924 | 50.2 |
| Hemorrhagic stroke | 2,401,931 | 3,173,951 | 30.7 |
| Hypertensive heart disease | 622,148 | 1,068,585 | 74.1 |
| Cardiomyopathy and myocarditis | 293,896 | 443,297 | 51.4 |
| Rheumatic heart disease | 373,493 | 275,054 | -26.5 |
| Aortic aneurysm | 99,644 | 151,493 | 52.1 |
| Atrial fibrillation and flutter | 28,916 | 112,209 | 288.1 |
| Endocarditis | 45,053 | 65,036 | 46.3 |
| Peripheral vascular disease | 15,875 | 40,492 | 155.3 |
| Other cardiovascular and circulatory diseases | 478,261 | 554,588 | 15.2 |
| Total | 12,279,565 | 17,297,480 | 40.8 |

CV Mortalitás változása, ennek epidemiológiai okai



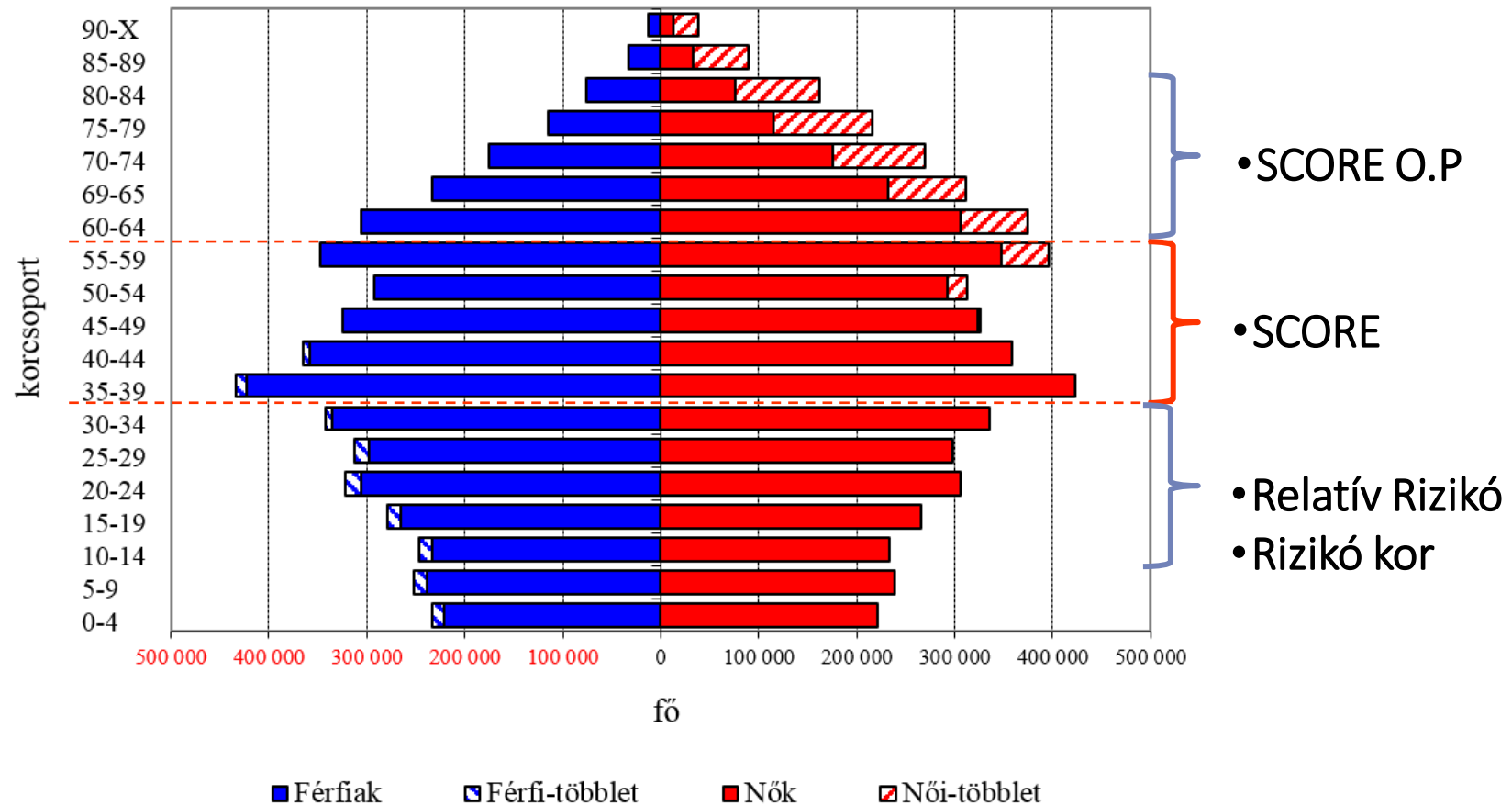
CV rizikó elemzés



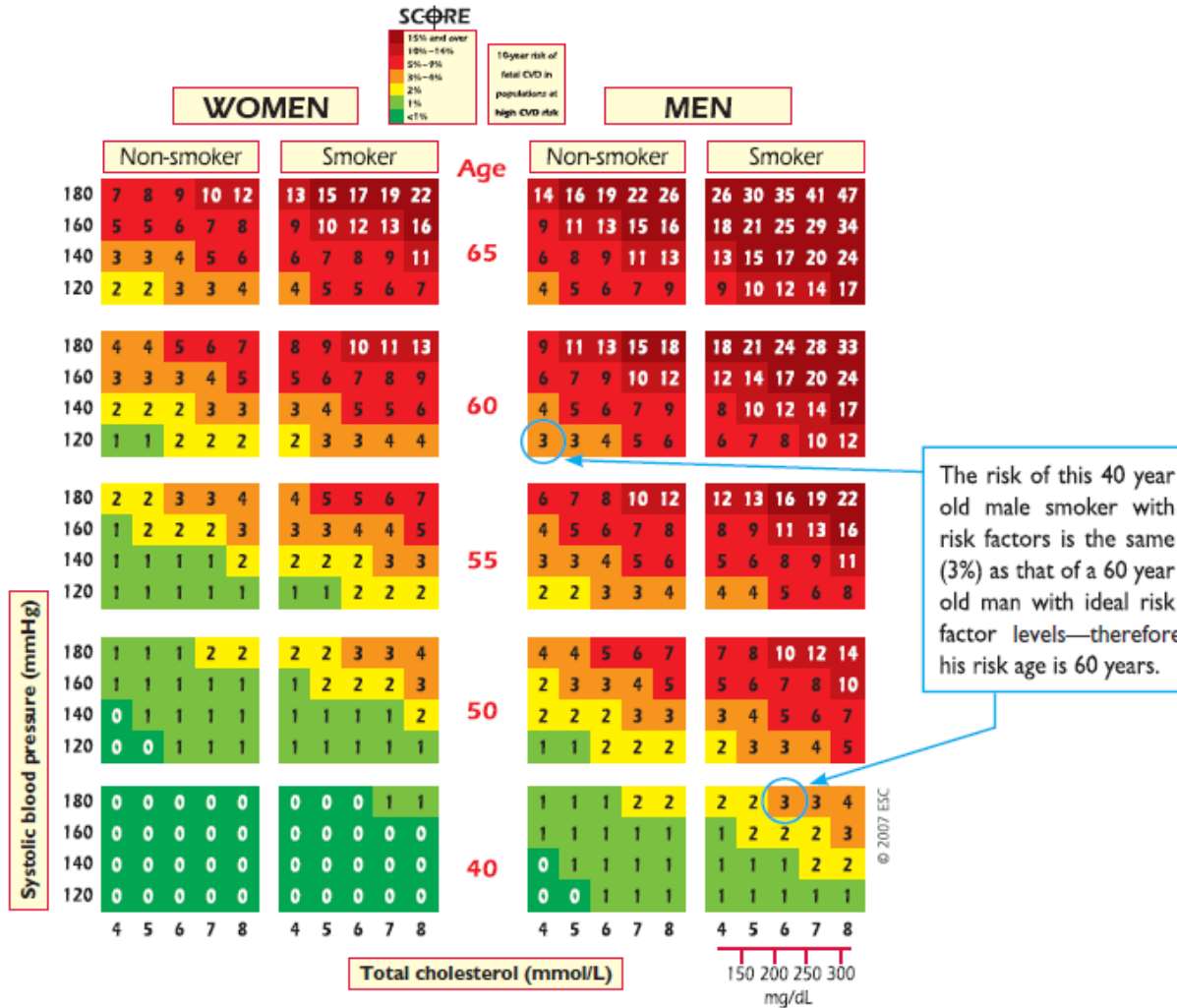
- Magyarország továbbra is a magas rizikójú országok között van.
- SCORE rizikó = 10 éves CV *halálozás*
- Csak 40-65 év között elemez
- Többet rizikó egyéni megítélése szükséges

CV rizikó elemzés

2014



SCORE 40 év alatt: Rizikó kor



- Könnyen érthető demonstrációs eszköz
- Kiküszöböli a CV halál vagy CV esemény, mint végpont dilemmát (arányszám)
- Segít a fiatal, de többszörös rizikóval bíró személyeknél elmagyarázni a változtatás szükségszerűségét
- Pillanatnyilag nem alapul terápiás döntés a rizikó koron
- Megtartja a relatív rizikó fogalmát is a rizikó kor mellett

SCORE 40 év alatt: Relatív rizikó

| Systolic blood pressure (mmHg) | Non-smoker | | | | | Smoker | | | | |
|--------------------------------|------------|---|---|---|---|--------|---|---|----|----|
| | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 180 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 |
| 160 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 140 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 120 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |

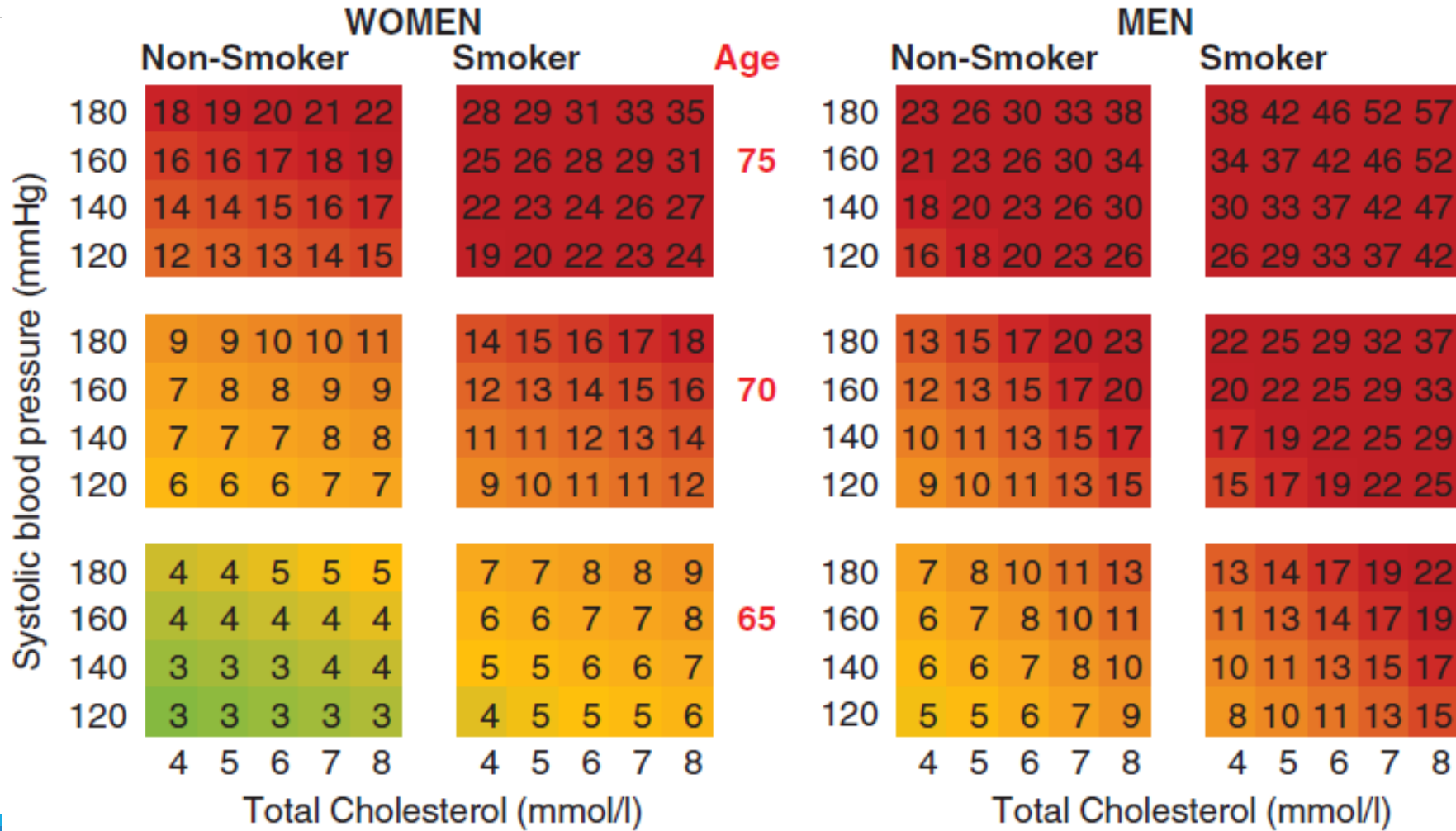
© ESC 2016

Cholesterol (mmol/L)

SCORE 65 év felett: SCORE O.P.

Population at High CVD risk

| MEN | | |
|-----|----------------|----------------|
| Age | Non-smoker | Smoker |
| | 14 16 19 22 26 | 26 30 35 41 47 |
| | 9 11 13 15 16 | 18 21 25 29 34 |
| 65 | 6 8 9 11 13 | 13 15 17 20 24 |
| | 4 5 6 7 9 | 9 10 12 14 17 |



CV rizikó elemzés: Kit, mikor szűrjünk?

- Azokat az 50 év alattiakat, akiknek családjában korai (férfi rokon <55 év, női rokon <65 év) CVB fordult elő:
 - Familiáris hypercholesterinaemia (FH) irányába, validált kérdőívvel, 40 éves kor felett életmódi tényezők javítására
- Akik magasabb CV rizikóval élnek (dohányzás, FH, hypertonia, DM, emelkedett CV rizikó, hyperlipidaemia, CV rizikót emelő társbetegség)
- 5 évenként újra kell értékelni a rizikót azoknál, akik terápiás döntést eredményező küszöb érték közelében vannak
- Megfontolható a szűrés azoknál a 40 év feletti férfiaknál, 50 év feletti, vagy menopauzát elérő nőknél, akiknek van ismert CV rizikófaktora
- CV rizikófaktorok nélküli 40 év alatti férfiaknál, 50 év alatti nőknél nem ajánlott következetes rizikóelemzés



Hazai hipertóniás betegek társbetegségek igen magas aránya

| | |
|------------------------|---------------|
| Iszkémiás szívbetegség | 27,96% |
| Diabétesz | 20,25% |
| Agyérbetegség | 11,92% |
| Perifériás érbetegség | 10,51% |
| Vesebetegség | 4,08% |

A hipertónia mellett előforduló társbetegségek aránya.

A hazai hipertóniás betegek jelentős részénél a szigorúbb, **130/80 Hgmm-es vérnyomáscélértékek elérésére kell törekednünk.**



Hypertonia:

Kezelés a CV rizikó függvényében az ESC prevenciós ajánlás alapján

| CV rizikó SCORE | 1. fokozat | 2. fokozat | 3. fokozat |
|-------------------------------|---|--|---------------|
| Nagyon magas CV rizikó | Gyógyszer I B | Gyógyszer I B | Gyógyszer I B |
| Magas CV rizikó | Gyógyszer megfontolandó** Ia B | Gyógyszer megfontolandó** Ia B | Gyógyszer I B |
| Mérsékelt CV rizikó* | Életmód I B Gyógyszer megfontolandó** Ib B | Életmód I B Gyógyszer megfontolandó,** Ib B | Gyógyszer I B |
| Alacsony CV rizikó* | Életmód I B Gyógyszer megfontolandó** Ib B | Életmód I B Gyógyszer megfontolandó** Ib B | Gyógyszer I B |

*Célszerv károsodás a SCORE rizikóhoz képest emelt CV rizikót jelent

** ha életmód önmagában tartósan elégtelen

Pitvarfibrillációhoz társuló hypertonia a magas CV rizikó miatt mindig gyógyszeres kezelést igényel.

Kardiotoxicitás prevenciója, kezelése

1. Anthracyclin kezelés preventív stratégiák
2. Trastuzumab kezelés preventív stratégiák

Anthracyclin kezelés preventív stratégiák

A kemopreventív stratégiának az árak ellenére is fontos szerepe van.

TABLE 8.3
Cost comparison of efforts of prevention of (acute) anthracycline cardiotoxicity

| | US\$ |
|--|-----------------------|
| Enalapril 20 mg PO/d × 6 mo | 90 (20) ^a |
| Carvedilol 12.5 mg PO BID × 6 mo | 300 (20) ^a |
| Nebivolol 5 mg PO/d × 6 mo | 420 ^a |
| Atorvastatin 40 mg PO/d × 6 mo | 600 ^a |
| Continuous DOX infusion (48–72 h), 60 mg/m ² , max 500 mg | 670 ^b |
| DEX 10:1 dose ratio to DOX (ie, 5000 mg for 500 mg) | 3,620 ^b |
| Liposomal DOX, 500 mg | 28,510 ^b |

a) Based on Consumer Reports Health (US \$10 3-month plan).

b) Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol 2014;64:938.

Anthracyclin kezelés preventív stratégiák

Nagyon fontos kemoterápiára kerülő betegeknél a szoros monitorozás, a kardiológus és onkológus együttműködése.

Szomorú adat:

A LVEF tünetmentes csökkenése esetén a betegek

- csak 31%-a kap ACEi-t vagy ARB-t
- 35%-a kap béta blokkolót
- és 42%-át referálják kardiológusnak!

TABLE 8.4

Summary recommendations for the prevention of (acute) anthracycline cardiotoxicity

| Clinical Setting | Primary Prevention | Level of Evidence | Class of Recommendation |
|--|---|-------------------|-------------------------|
| High-risk profile from genetic testing | DEX Liposomal DOX Continuous infusion | C | IIb |
| Breast cancer (metastatic >300 mg/m ²) | DEX | A | I |
| Sarcoma | DEX Continuous infusion | A | IIa |
| High-risk pediatric ALL | DEX | A | IIa |
| All patients receiving anthracyclines | β-Blockers, ACE-I, ARB | C | IIb |
| Clinical Setting | Secondary Prevention | Level of Evidence | Class of Recommendation |
| Abnormal strain/LV function ± ↑ cardiac biomarkers | β-Blockers, ACE-I, ARB | B | IIa |

Data from Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol 2014;64:938–45.

Anthracyclin kezelés preventív stratégiák

BÉTA BLOKKOLÓ

50 ALL gyermek RCT DOX-t kaptak

Carvedilol vs placebo

BK frakcionált rövidülés és GLS

DOX csoportban mindkettő romlott

A carvedilol előkezelt csoportban
TnI és LDH sign.csökkenés

BÉTA BLOKKOLÓK

Számos vizsgálat

carvedilollal (a)

nebivolollal (b)

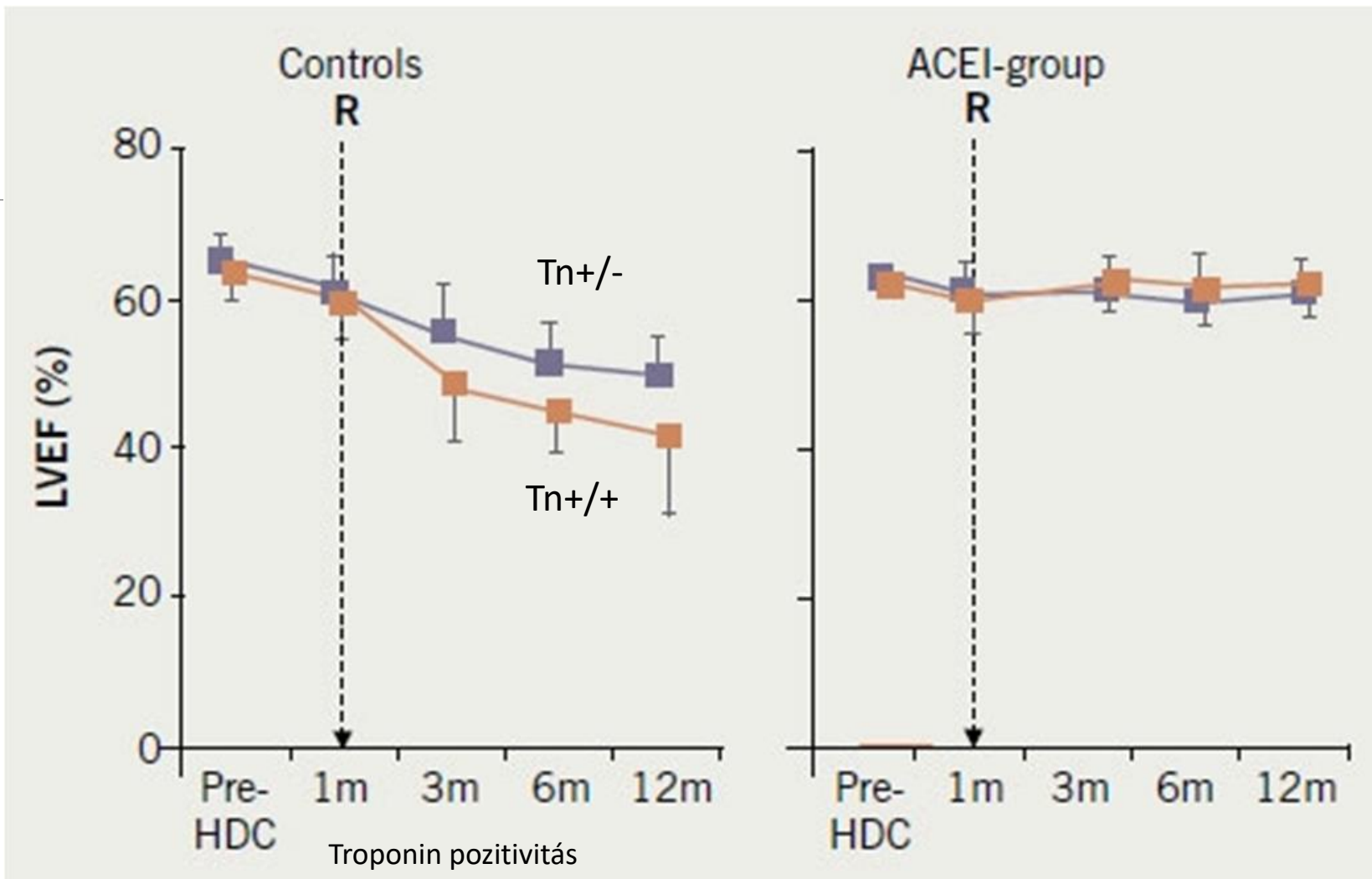
metoprolollal (c)

A harmadik generációs BB megakadályozta
vagy csökkentette a BKEF csökkenést.

a) Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48:2258–62.

b) Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Int J Cardiol 2013;167:2306–10.

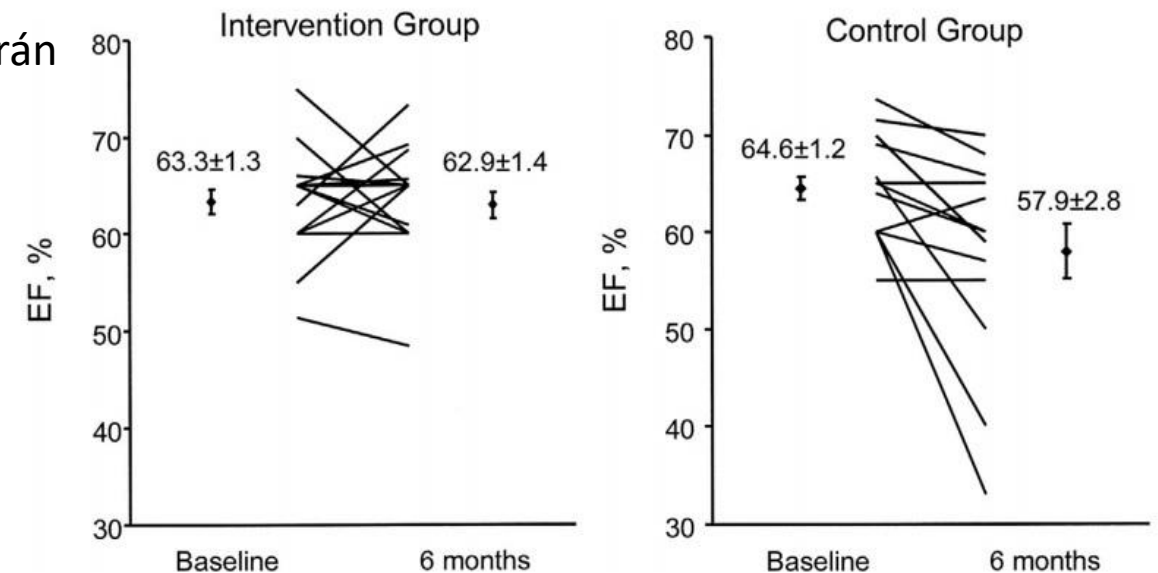
c) Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Am J Hematol 2010;85:894–6.



OVERCOME Trial

(Prevention of Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies)

- 90 beteg – malignus hematológiai betegség (22 myeloma multiplex, 23 Hodgkin lymphoma, 9 Non-Hodgkin lymphoma, 54 csontvelő átültetés)
- 45 beteg enalapril + carvedilol + placebo adtak, 45 beteg placebo kapott
- LVEF mérés echoval és MRI-vel
- Csak a placebo csoportban csökkent a LVEF az utánkövetés során
- **Halálozás + szívelégtelenség kombinált végpontja:**
 - **Kezelt csoport: 6.7%**
 - **Placebo csoport: 22.0%**
- P=.036)**
- Enalapril + carvedilol protektív hatású



Anthracyclin kezelés preventív stratégiák

Spironolacton

- 543 beteg (kor: 50 év ± 11 év) spironolacton vs placebo
- BKEF csökkenés
 - Spironolacton csoport 67%±6,1 –ről 65,7%±7,4-re
 - Placebo csoport 67,7%±6,3 –ről 53,6%±6,8-ra (p<0,001)
 - Diasztolés funkció a spironolacton csoportban maradt, kontroll csoportban romlott

Statinok

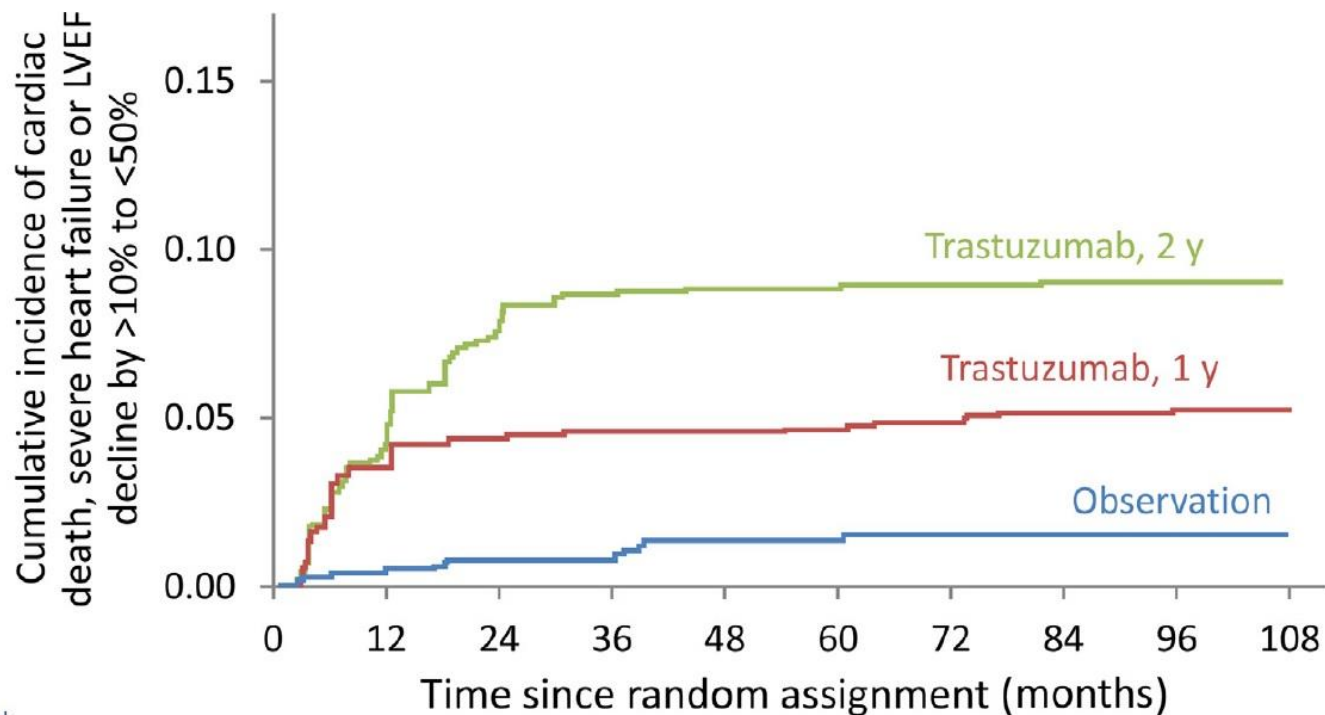
- Retrospektív megfigyeléses vizsgálat 201 ANT kezelt beteggel
 - Statin csoportban kisebb SzE kórházi felvételi rizikó (p<0,03)
- 40 ANT-t kapó beteg atorvastatin vc placebo
 - Atorvastatin csoportban sign. Kisebb BKEF romlás és BK dimenzió változás (p<0,03)

Kardiotoxicitás kezelése

➤ ACE gátló (+ béta-blockoló) adása

- Enalaprillal és carvedilollal vannak kedvező vizsgálatok (20 mg vs 12.5 mg kezdő dózis)
 - Ramiprilt és perindoprilt is céldózisban javasolt adni (LVEF<40%)
 - A korai kezelésen van a hangsúly – 6 hónap után a kamrafunkció nem javítható
- Kevés adat van ARB-kel (valsartan-Hodgkin ly DOX; telmisartan-epirubicin)
- Statin kezelés is kardioprotektív
- Emlőtumort túlélőkön az emlőrák recidívája is csökkenthető:
- diéta - fogyás
 - fizikai aktivitás
 - dohányzás abbahagyása
 - aspirin
 - ACE gátlók

Trastuzumab kezelés preventív stratégiák



| No. at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| Observation | 1,744 | 1,363 | 833 | 458 | 356 | 328 | 307 | 259 | 127 | 54 |
| Trastuzumab, 1 y | 1,682 | 1,493 | 1,355 | 1,262 | 1,211 | 1,163 | 1,129 | 1,021 | 630 | 190 |
| Trastuzumab, 2 y | 1,673 | 1,467 | 1,324 | 1,249 | 1,183 | 1,117 | 1,048 | 953 | 590 | 172 |

A trastuzumab kardiotoxicitás az adagolás idejével szorosan korrelál

| Daganatellenes szer | Rizikófaktorok |
|---|--|
| HER2-gátló kezelés | |
| <ul style="list-style-type: none"> – Antitestek <ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab – Pertuzumab – T-DMI – Tirozinkináz-gátló <ul style="list-style-type: none"> – Lapatinib | <ul style="list-style-type: none"> • Megelőzően vagy egyidejűleg alkalmazott antracyclin kezelés (rövid időtartam az antracyclin és a HER2-gátló kezelés között) • Életkor (>65 év) • Magas BMI >30 kg/m² • Korábbi balkamra-diszfunkció • Szisztémás hipertónia • Korábbi sugárkezelés |

Trastuzumab kezelés preventív stratégiák

The Canadian Trastuzumab Working Group ajánlás meghatározza a hosszú távú kezelés során alkalmazandó diagnosztikus lépéseket.

Azonban nem tisztázott, hogy a SzE kezelés alkalmazása daganatos betegekben alkalmas-e daganatos betegekben. A gyógyszer választást a hatályos protokoll szerint kell végezni, nincs specifikus ajánlás!

NCT01009918 vizsgálat 468 trastuzumabbal kezelt beteg kardioprotektív kezelését nézi lisinoprillel

A korai mellrákos nők szekunder prevencióját illetően a kardiotoxikus szer kezelését fel kell függeszteni és nem kardiotoxikus terápiával kell lehetőség szerint helyettesíteni.

A metasztatikus HER-2-pozitív emlőrákban szenvedő nők esetében a HER-2- célzott szerek átmeneti felfüggesztése mellett elkezdett bétablokkolókkal és az ACEI-kel célszerű tervezni a kezelést, majd a HER-2- célzott hatóanyag óvatos visszaállítása javasolt

Kardiotoxicitás megelőzése

➤ Anthracyclinek

- Dóziscsökkentés
- Magas rizikó megállapítása (koronária betegség, hypertonia, PAD, emphysema, diabetes, kor, radioterápia és kombinált kemoterápia)
- Anthracyclin analógok adása (epirubicin, idarubicin és mitoxantrome) vagy liposomális formák (daunorubicin, liposomális doxorubicin és pegylált liposomális doxorubicin)
- Dexrazoxane (vas-kelát képző szer) – csontvelő suppresszió

➤ Her-2 gátlók - kerülni kell az anthracyclinnel való együttadást

- Magas rizikó megállapítása
- Abba kell hagyni ha a LVEF < 10%-al csökken és/vagy az LVEF értéke <50%
- ACEi és béta-blokkolók kombinációja mind tünetes és tünetmentes, 40% -nál alacsonyabb BKEF-es

beteg esetében ajánlott

➤ Hormonális kezelés – tromboembóliás események megelőzése

➤ Antiangiogenetikus szerek – vérnyomás figyelése, tromboembóliás események megelőzése

Kardiovaszkuláris betegség primer és szekunder prevenciója összefüggésben az emlőrák rizikójával

Kardiovaszkuláris rizikó

- Diéta
- Fizikai aktivitás
- Dohányzás abbahagyása
- Aspirin
- Statin
- Béta-blockoló
- ACE – gátló

Emlőtumor rizikó

tisztázatlan
protektív
protektív
protektív
tisztázatlan
tisztázatlan
protektív

Take home messages

| 13. táblázat. Stratégiák a kemoterápia indukálta kardiotoxicitás csökkentésére | |
|--|--|
| Kemoterápiás szer | Lehetséges kardioprotektív eljárás |
| Összes kemoterápiás szer esetében | Azonosítani és kezelni kell a CV kockázati tényezőket |
| | Kezelni kell a társbetegségeket (CAD, HF, PAD, HTN) |
| | QT _c -megnyúlás és torsade de pointes – Kerülni kell a QT-megnyúlást okozó szereket – Kezelni kell az elektrolit-eltéréseket |
| | Minimalizálni kell a szívét érő sugárterhelést |
| Antracyclinek és analógjaik | Csökkenteni kell a kumulatív dózist (mg/m ²): – Daunorubicin <800 – Doxorubicin <360 – Epirubicin <720 – Mitoxantron <160 – Idarubicin <150 |
| | Meg kell változtatni a bejuttatási módot (liposzomális doxorubicin) vagy folyamatos infúziót kell alkalmazni |
| | Dexrazoxane, mint alternatív lehetőség |
| | ACE gátlók vagy ARB-k |
| | Béta-blokkolók |
| Anthracyclines and analogues | Statinok |
| | Aerob tréning |
| Trastuzumab | ACE gátlók |
| | Béta-blokkolók |

ACE=angiotenzin konvertáló enzim, ARB=angiotenzinreceptor-blokkoló, CAD=koronáriabetegség, CV=kardiovaszkuláris, HF=szívelégtelenség, HTN=hipertónia, PAD=perifériás artériás betegség

- A korai diagnózis (szubklinikus károsodás) lehetőséget biztosít a hatékony preventív kezelésre
- Ebben az ACE gátlókkal (ARB), béta blokkolókkal van egyértelmű evidencia
- Egyéb szerek és módszerek is hatásosak lehetnek (kemoprevenció, statinok)
- A daganatterápia alatt és azt követően szívelégtelenség klinikai képét mutató daganatos betegeket a jelenleg érvényes ESC Szívelégtelenség Irányelv alapján szükséges kezelni
- Onkokardiológiai konzultáció!!!

**Köszönöm szépen a megtisztelő
figyelmüket!**