

Version  
2017



magyar  
nyelvű  
kiadás



**EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®**

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY  
LES TEMPLIERS - 2035 ROUTE DES COLLES  
CS 80179 BIOT  
06903 SOPHIA ANTIPOLIS CEDEX, FRANCE  
PHONE: +33 (0)4 92 94 76 00  
FAX: +33 (0)4 92 94 76 01  
E-mail: [guidelines@escardio.org](mailto:guidelines@escardio.org)

For more information

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

For more information

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

# ESC POCKET GUIDELINES

Gyakorlati irányelvek az európai klinikai gyakorlat és  
a betegellátás minőségének javítása érdekében



## KARDIO-ONKO

**DAGANATKEZELÉS ÉS  
KARDIOVASZKULÁRIS TOXICITÁS**



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

# ESC Pocket Guidelines

## Az ESC 2016-os Állásfoglalása a daganatterápiáról és kardiovaszkuláris toxicitásról\*

Készítette a Daganatterápiáról és Kardiovaszkuláris Toxicitásról szóló Állásfoglalás Létrehozására kialakított Szakértői Munkacsoport

Létrehozva az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) Gyakorlati Irányelvek Bizottságának égisze alatt

### **Elnök:**

**Jose Luis Zamorano**

Head of Cardiology  
University Hospital Ramon Y Cajal  
Carretera De Colmenar Km 9.100  
28034 Madrid, Spain.

Tel.: +34 91 336 85 15

**E-mail:** zamorano@secardiologia.es

### **Társelnök:**

**Patrizio Lancellotti**

University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium and Gruppo Villa Maria Care and Research, Anthea Hospital, Bari, Italy.

Tel.: +32 4 366 7194 - Fax: +32 4 366 7195

**E-mail:** plancellotti@chu.ulg.ac.be

### **A szakértői munkacsoport tagjai:**

*Victor Aboyans (Franciaország)*

*Riccardo Asteggiano (Olaszország)*

*Maurizio Galderisi (Olaszország)*

*Gilbert Habib (Franciaország)*

*Daniel J. Lenihan I (USA)*

*Gregory Y.H. Lip (Egyesült Királyság)*

*Alexander Lyon (Egyesült Királyság)*

*Teresa Lopez Fernandez (Spanyolország)*

*Dania Mohty (Franciaország)*

*Massimo F. Piepoli (Olaszország)*

*Daniel Rodriguez Muñoz (Spanyolország)*

*Thomas Suter (Svájc)*

*Juan Tamargo (Spanyolország)*

*Adam Torbicki (Lengyelország)*

### **Az ESC részéről:**

Veronica Dean, Catherine Despres, Laetitia Flouret, Maïke Binet – Sophia Antipolis, Franciaország

\*Átdolgozva az „ESC 2016-os Állásfoglalása a daganatterápiáról és kardiovaszkuláris toxicitásról a Gyakorlati Irányelvek Bizottság égisze alatt” nyomán (European Heart Journal 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw211).

# Tartalomjegyzék

Rövidítések és mozaikszavak	3. oldal
I Bevezetés	4. oldal
2 A daganatterápia kardiovaszkuláris szövődményei: patofiziológia és kezelés	4. oldal
2.1 Miokardiális diszfunkció és szívelégtelenség	4. oldal
2.2 Koronáriabetegség	16. oldal
2.3 Billentyűbetegség	18. oldal
2.4 Aritmiák	19. oldal
2.5 Szisztémás hipertónia	25. oldal
2.6 Tromboembóliás betegség	26. oldal
2.7 Perifériás érbetegség és stroke	28. oldal
2.8 Pulmonális hipertónia	29. oldal
2.9 A daganatterápia egyéb kardiovaszkuláris szövődményei	30. oldal
2.10 A daganatterápia kardiovaszkuláris szövődményei speciális betegcsoportoknál	31. oldal
3 Stratégiák a daganatterápia okozta kardiovaszkuláris komplikációk megelőzésére és enyhítésére	32. oldal
3.1 Terápiás lehetőségek a daganatterápia okozta miokardiális diszfunkció megelőzésére és enyhítésére	32. oldal
3.2 A tromboembóliás események megelőzése	35. oldal
3.3 Az egyes daganatellenes készítmények okozta szövődmények kivédésének lehetőségei	35. oldal
4 A daganatos betegséget túlélők hosszú távú követése	38. oldal
4.1 Miokardiális diszfunkció	38. oldal
4.2 Vaszkuláris betegségek	38. oldal
4.3 Billentyűbetegség	38. oldal
5 Jövőbeli perspektívák és kutatási irányok	39. oldal

## Rövidítések és mozaikszavak

**2D**=kétdimenziós

**3D**=háromdimenziós

**5-FU**=5-fluorouracil

**ACE**=angiotenzin konvertáló enzim

**ARB**=angiotenzin-II receptor-blokkoló

**ASE**=American Society of

Echocardiography

**BK**=bal kamra

**BKEF**=bal kamrai ejekciós frakció

**BNP**=B-típusú natriuretikus peptid

**CABG**=koronária artéria bypass graft

**CAD**=koronáriabetegség

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**=Pangásos

szívelégtelenség vagy balkamra-

diszfunkció, hipertónia, életkor  $\geq 75$

(duplán), diabetes mellitus, stroke

(duplán)-vaszkuláris betegség,

életkor 65–74, női nem

**CMR**=kardiális mágneses rezonancia

**COT registry**=Cardiac Oncology

Toxicity regiszter

**CTRCD**=Daganatellenes kezeléssel

kapcsolatos kardiális diszfunkció

**C**=kardiovaszkuláris

**EACVI**=European Association of

Cardiovascular Imaging

**EKG**=elektrokardiogram/  
elektrokardiográfiás

**ESC**=European Society of Cardiology

**GLS**=globális longitudinális strain

**HAS-BLED**=Hipertónia, Abnormális

vese-/májfunkció (mindegyikre 1 pont),

Stroke, Vérzéses kórelőzmény vagy

predispozíció, Labilis INR (nemzetközi

normalizált arány), Időskor (>65 év),

Gyógyszerek/alkohol egyidejűleg

(mindegyikre 1 pont)

**HDAC**=hisztin deacetiláz

**HER2**=humán epidermális növekedési

faktor receptor 2

**HF**=szívelégtelenség

**IL-2**=interleukin-2

**LMWH**=kis molekulatömegű heparin

**NI**=nem ismert

**NOAC**=nem K-vitamin-antagonista

típusú orális antikoaguláns

**NT-proBNP**=N-terminális

pro-B-típusú natriuretikus peptid

**NYHA**=New York Heart Association

**PAD**=perifériás artériás betegség

**PAH**=pulmonalis artériás hipertónia

**PCI**=perkután koronária-intervenció

**RCT**=randomizált kontrollált tanulmány

**T-DMI**=trastuzumab-emtansin

**TKI**=tirozin kináz gátló

**VEGF**=vaszkuláris endothelialis

növekedési faktor

**VHD**=billentyűbetegség

**VKA**=K-vitamin-antagonista

**VTE**=vénás tromboembólia

**WHO**=World Health Organization

## I. Bevezetés

A daganatok kezelésében bekövetkezett fejlődés javította a túlélést, ugyanakkor a kezelés kardiovaszkuláris funkcióra gyakorolt direkt mellékhatásai révén növelte a morbiditást és a mortalitást is. Jelen dokumentum a kardiovaszkuláris monitorozás és döntéshozatal különböző lépéseit tekinti át a potenciálisan kardiovaszkuláris mellékhatásokkal bíró daganatterápia előtt, alatt és után.

## 2. A daganatterápia kardiovaszkuláris szövődményei: patofiziológia és kezelés

### 2.1 Miokardiális diszfunkció és szívelégtelenség

#### 2.1.1 Patofiziológia és klinikai megjelenés

A daganatellenes kezelések viszonylag gyakori és súlyos szövődménye a balkamra-diszfunkció és szívelégtelenség. A balkamra-diszfunkció incidenciáját nehéz megbecsülni, mivel a daganatos betegek általában több, potenciálisan kardiotoxikus készítményt is kapnak, időnként pedig mellkasi radioterápiában is részesülnek. Az **I. táblázat** az egyes kemoterápiás szerek alkalmazása mellett kialakuló balkamra-diszfunkció incidenciáját foglalja össze.

<b>I. táblázat. A kemoterápiás szerek alkalmazása mellett kialakuló balkamra-diszfunkció incidenciája</b>	
<b>Kemoterápiás szerek</b>	<b>Incidencia (%)</b>
<b>Antracyclinek (dózisfüggő)</b>	
Doxorubicin (Adriamycin)	
400 mg/m <sup>2</sup>	3-5
550 mg/m <sup>2</sup>	7-26
700 mg/m <sup>2</sup>	18-48
Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5-18
Epirubicin (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0,9-11,4
Mitoxanthon >120 mg/m <sup>2</sup>	2,6
Liposzomális antracyclin (>900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>Alkiláló szerek</b>	
Ciklofoszfamid	7-28
Ifoszfamid	
<10 g/m <sup>2</sup>	0,5
12,5-16 g/m <sup>2</sup>	17

**I. táblázat. A kemoterápiás szerek alkalmazása mellett kialakuló balkamra-diszfunkció incidenciája (folytatás)**

<b>Kemoterápiás szerek</b>	<b>Incidencia (%)</b>
<b>Antimetabolitok</b>	
Clofarabin	27
<b>Mikrotubulus-gátló szerek</b>	
Docetaxel	2,3-13
Paclitaxel	<1
<b>Monoklonális antitestek</b>	
Trastuzumab	1,7-20,1 <sup>a</sup>
Bevacizumab	1,6-4 <sup>b</sup>
Pertuzumab	0,7-1,2
<b>Kis molekulájú tirozin kináz-gátlók</b>	
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
<b>Poteaszóma-gátlók</b>	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
<b>Kevert hatásmechanizmus</b>	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

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

<sup>a</sup>Antracyclinnel és ciklofoszfamiddal kombinált alkalmazáskor.

<sup>b</sup>Egyidejű antracyclin alkalmazása esetén.

### 2.1.1.1 Antracyclinek

Az antracyclin-érzékenység tekintetében meglehetősen nagy egyéni különbségek vannak. Az antracyclin kardiotoxicitás akár már az első dózis után megjelenhet. Az időben felfedezett és adekvát módon kezelt kardiális diszfunkció esetén jók az esélyek a funkció teljes rendeződésére. Ellenkezőleg, ha a károsodott szívműködés későn kerül felismerésre, jóval nehezebb annak kezelése. Az antracyclin kardiotoxicitás rizikófaktorait a **2. táblázat** tartalmazza.

#### 2. táblázat. Az antracyclinek kardiotoxicitását fokozó tényezők<sup>a</sup>

##### Rizikófaktorok

- Kumulatív dózis
- Női nem
- Életkor
  - >65 éves kor
  - <18 éves kor
- Veseelégtelenség
- Szívet is érintő, a kemoterápiával egyidejű vagy azt megelőző sugárkezelés
- Egyidejűleg alkalmazott kemoterápiás kezelés
  - alkilálószerrel vagy mikrotubulus-gátló szerekkel
  - immun- vagy célzott terápiás szerekkel
- Anamnesztikus kórállapotok
  - Fokozott falfeszüléssel járó szívbetegségek
  - Artériás hipertónia
  - Genetikai tényezők

<sup>a</sup>Antracyclinek (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin) vagy antracenedion (mitoxantron).

### 2.1.1.2 Egyéb hagyományos kemoterápiás szerek

A ciklofoszfamid, a ciszplatin, az ifoszfamid és a taxánok miokardiális diszfunkciót és szívelégtelenséget okozhatnak. A kombinált citosztatikus protokollok alkalmazása során nehéz meghatározni az egyes komponensek szerepét. A ciklofoszfamid ritkán, elsősorban nagy dózisok (>140 mg/kg) esetén okoz kardiális mellékhatást, ez általában a kezelés utáni napokban jelentkezik.

### 2.1.1.3 Immunterápia és célzott terápiák

A HER2 pozitív emlődaganatos betegek túlélését jelentős mértékben javították a HER2 jelátviteli útvonalat gátló antitest (trastuzumab, pertuzumab, trasztuzumab-emtanzin [T-DMI]) vagy tirozinkináz-gátló (lapatinib) kezelések. A kardiotoxicitási rizikót növeli az anamnesztikus szívbetegség vagy az előzetes antracyclin kezelés (3. táblázat). Ezen kardiotoxicitás általában nem a kumulatív dózissal függ össze, a kezelés megszakításával és/vagy a szívelégtelenség kezelésével a balkamra-diszfunkció és a szívelégtelenség általában reverzibilis.

#### 3. táblázat. A HER2-gátló és VEGF-gátló szerek kardiotoxicitását fokozó tényezők

Daganatellenes szer	Rizikófaktorok
<b>HER2-gátló kezelés</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>–Antitestek<ul style="list-style-type: none"><li>–Trastuzumab</li><li>–Pertuzumab</li><li>–T-DMI</li></ul></li><li>–Tirozinkináz-gátló<ul style="list-style-type: none"><li>–Lapatinib</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Megelőzően vagy egyidejűleg alkalmazott antracyclin kezelés (rövid időtartam az antracyclin és a HER2-gátló kezelés között)</li><li>• Életkor (&gt;65 év)</li><li>• Magas BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup></li><li>• Korábbi balkamra-diszfunkció</li><li>• Szisztémás hipertónia</li><li>• Korábbi sugárkezelés</li></ul>
<b>VEGF-gátlók</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>–Antitestek<ul style="list-style-type: none"><li>–Bevacizumab</li><li>–Ramucirumab</li></ul></li></ul>	Korábbi antracyclin kezelés
<ul style="list-style-type: none"><li>–Tirozinkináz-gátlók<ul style="list-style-type: none"><li>–Sunitinib</li><li>–Pazopanib</li><li>–Axitinib</li><li>–Neratinib</li><li>–Afatinib</li><li>–Sorafenib</li><li>–Dasatinib</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Szisztémás hipertónia</li><li>• Anamnesztikus szívbetegség</li></ul>

BMI=testtömegindex; HER2=humán epidermális növekedési faktor receptor 2; VEGF=vaszkuláris endothelialis növekedési faktor; T-DMI=trasztuzumab-DMI.



#### 2.1.1.4 A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor útvonal gátlása

A VEGF (angiogenezis) gátlók egy része reverzibilis vagy irreverzibilis kardiális mellékhatásokkal bírhat, különösen egyéb kemoterápiás kezeléssel együtt, vagy azt követően adva. A relatíve specifikus (axitinib) és nem specifikus (sunitinib, sorafenib, vandetanib, pazopanib) tirozinkináz-gátlók között nincs különbség a kardiális kockázat tekintetében. Az angiogenezis gátlók alkalmazása jelentős szisztémás vérnyomás-emelkedéssel (hipertónia) járhat, ami potenciálisan kihat a kardiális funkcióra. Amennyiben kardiális diszfunkció alakul ki, az megfelelő szívelégtelenség bázisterápia mellett nagy százalékban reverzibilis.

#### 2.1.1.5 BCR-ABL kináz-gátlók

Az imatinib, nilotinib és ponatinib alkalmazása kapcsán jelentek meg beszámolóok kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásáról.

#### 2.1.1.6 Proteaszóma-gátlók

A két forgalomban lévő készítmény, a bortezomib és a carfilzomib potenciálisan kardiotoxikus szerek. Bortezomib mellett relatíve ritkán alakul ki szívelégtelenség (maximum 4%) a carfilzomib kezeléshez képest (akár 25%), bár ez utóbbit gyakran az együtt adott szteroid is fokozza.

#### 2.1.1.7 Sugárterápia

A sugárterápia okozta kardiotoxicitás valós incidenciáját nehéz meghatározni. Ennek számos oka van, többek között az expozíció és a mellékhatás megjelenése között eltelt hosszú idő, az egyidejűleg alkalmazott kardiotoxikus kemoterápia, a besugárzási technikák folyamatos fejlődése, a kezelt betegpopuláció változása, valamint az a tény, hogy a szívbetegséget gyakran nem hozzák összefüggésbe a korábbi sugárterápiával, annak ellenére, hogy a kardiológusok egyre inkább tudatában vannak a sugárterápia hosszú távú káros hatásainak. A sugárterápia és az antracyclin együttes alkalmazása mellett megfigyelhető a szisztolés diszfunkció és szívelégtelenség kialakulása, amit még tovább ronthat a sugárterápia által indukált szívbillentyű-betegség és koronáriabetegség. Ezen szövődmények évek alatt jönnek létre.

### 2.1.2 Diagnosztikus és terápiás tennivalók

#### 2.1.2.1 Szűrés, rizikófelmérés és korai észlelési stratégiák

A nagyobb kardiotoxicitási rizikójú betegek azonosításának első lépése a kardiovaszkuláris rizikófaktorok gondos felmérése az onkológiai terápia megkezdése előtt (4. táblázat). Mivel nem állnak rendelkezésre prospektíve validált rizikóbecslő skálák, klinikai elbírálás szükséges az egyedi kockázat megállapításakor. A kiindulási rizikómeghatározást általában az onkológiai team végzi, de a nagy rizikójú bete-

gek esetében kiváltképp javasolt kardiokonológiai szakember bevonása. A kardiotoxicitás szűrésére és észlelésére a kardiológiai képalkotó eljárások és biomarker vizsgálatok szolgálnak (6. táblázat). A választott módszer a helyi szakértelem és hozzáférhetőség függvénye; a megválasztás során számos alapelvet figyelembe kell venni:

- a kezelés során ugyanazon képalkotó módszereket és/vagy biomarker vizsgálatokat kell alkalmazni a folyamatos szűrés céljából. A módszerek vagy biomarker kit-ek váltogatása egyáltalán nem javasolt.
- Előnyben részesítendőek a legjobban reprodukálható módszerek és tesztek.
- Előnyben részesítendő a klinikailag releváns kiegészítő információt szolgáltató képalkotó módszer (pl. jobbkamra-funkció, pulmonalis nyomások, billentyű-funkciók, pericardium megítélése).
- Amennyiben hozzáférhető, előnyben részesítendő a nagy felbontású, sugárterheléstől mentes képalkotás.

A képalkotó és/vagy biomarker vizsgálatok elvégzésének pontos időzítése az alkalmazott daganaterápiától, a kardiotoxikus kemoterápia kumulatív dózisától, a bejuttatás módjától, a kezelés időtartamától és a beteg kiindulási kardiovaszkuláris rizikójától függ.

#### 4. táblázat. A kardiotoxicitás kiindulási rizikófaktora

<i>Jelenleg is meglévő miokardiális megbetegedés</i>	<i>Demográfiai és egyéb CV rizikófaktork</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Szívelégtelenség (csökkent vagy megtartott ejekciós frakcióval)</li> <li>• Aszimptomás BK-diszfunkció (EF &lt;50% vagy magas BNP<sup>3</sup>-szint)</li> <li>• Igazolható koszorúér-betegség (korábbi miokardiális infarktus, angina, PCI vagy CABG, miokardiális iszkémia)</li> <li>• Közepes fokú vagy súlyos billentyűhiba balkamra-hipertrófiával vagy balkamra-diszfunkcióval</li> <li>• Hipertenzív szívbetegség balkamra-hipertrófiával</li> <li>• Hipertrófiás cardiomyopathia</li> <li>• Dilatatív cardiomyopathia</li> <li>• Restriktív cardiomyopathia</li> <li>• Szarkoidózis szívizom-érintettséggel</li> <li>• Jelentős szívritmuszavarok (pl. PF, kamrai tachy- aritmiák)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Életkor (gyermekek esetén &lt;18 év; trasztuzumab alkalmazása esetén &gt;50 év; antracyclinek alkalmazása esetén &gt;65 év)</li> <li>• Családban előforduló korai CV betegség (&lt;50 év)</li> <li>• Szisztémás hipertónia</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Hypercholesterinaemia</li> </ul>

#### 4. táblázat. A kardiotoxicitás kiindulási rizikófaktorai (folytatás)

<i>Korábbi kardiotoxikus daganatterápia</i>	<i>Életmódbeli rizikófaktorok</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Korábbi antracyclin-kezelés</li><li>• Korábbi radioterápia a mellkas vagy a mediasztinum besugárzásával</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dohányzás</li><li>• Excesszív mértékű alkoholfogyasztás</li><li>• Obesitas</li><li>• Ülő életmód</li></ul>

BK=bal kamra; CABG=koronária artéria bypass graft; CV=kardiovaszkuláris; EF=ejekciós frakció; PCI=perkután koronária intervenció; PF=pitvarfibrilláció.

\*B-típusú natriuretikus peptid >100 pg/ml vagy N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid >400 pg/ml egyéb alternatív ok nélkül.

#### 2.1.2.2 Antracyclinnel kezelt betegek kardiovaszkuláris vezetése

Adjuváns antracyclinnel kezelt betegek esetében szükséges a kardiális funkció meghatározása a kezelés megkezdése előtt és annak végén. Amennyiben szisztolés diszfunkció vagy jelentős szívbillentyűhiba igazolódik, az esetet szükséges megbeszélni az onkológiai teammal, továbbá szívelégtelenség terápiát kell indítani, és meg kell fontolni a nem antracyclin tartalmú kemoterápia lehetőségét.

Nagyobb dózisu antracyclint tartalmazó protokoll esetén, valamint a nagy kiindulási rizikójú betegeknél megfontolandó a kardiális funkció korábbi megítélése, már 240 mg/m<sup>2</sup> kumulatív doxorubicin (vagy ekvivalens dózisú más szer) összdózis beadása után (5. táblázat). Megfontolható legalább egy kardiális biomarker – nagy szenzitivitású troponin (I vagy T) vagy bármely natriuretikus peptid – kiindulási vizsgálata, továbbá javasolt nagy szenzitivitású troponin I meghatározás minden antracyclint tartalmazó kemoterápiás ciklus során. A kardiális biomarkerek emelkedésével azonosíthatóak a nagyobb kardiotoxicitási rizikóval rendelkező betegek, akik profitálhatnak a szívet érintő toxikus károsodások megelőzését célzó intézkedésekből.

**5. táblázat. Antracyclin ekvivalens dózisok a gyors infúzióban adott doxorubicinre, mint referenciára vonatkoztatva**

Gyógyszer	Relatív kardiotoxicitás	HF incidencia >5% nő, ha a kumulatív dózis nagyobb mint (mg/m <sup>2</sup> )
Doxorubicin gyors infúzióban	1	400
Epirubicin	0,7	900
Daunorubicin	~0,75	800
Idarubicin	0,53	150

### 2.1.2.3 HER2-gátlóval kezelt betegek kardiovaszkuláris vezetése

A HER2-gátló terápiában részesülők gyakran, jóllehet nem minden esetben kapnak antracyclint a célzott terápia megkezdése előtt. Az ilyen esetekben a betegek nyomon követését már az antracyclin beadása előtt el kell kezdeni.

A kezelés alatti standard szűrés a helyi előírásoktól és ajánlásoktól függ, de a HER2-gátló kezelés során jellemzően 3 havonta, valamint a terápia befejezése után egy alkalommal történik kardiális monitorozás.

Számos vizsgálat igazolta, hogy javul a bal kamrai EF-csökkenés korai felismerése, ha a troponin-meghatározást és a speckle tracking echokardiográfiát (a miokardiális pontok elmozdulásának vektoros követését) az adjuváns trastuzumab kezelés során 3 havonta alkalmazzák. Mivel a trastuzumab indukálta BK-diszfunkció megjelenésének ideje variábilis, a nagy kiindulási rizikójú betegekben megfontolható a troponinmérés minden ciklusban.

### 2.1.2.4 VEGF-gátlókkal kezelt betegek kardiovaszkuláris vezetése

Továbbra is megoldandó probléma a miokardiális diszfunkciót okozó különböző VEGF-gátlók alkalmazásakor szükséges követési stratégiák optimális időzítése. A kezelés megkezdése után néhány betegben korán, másokban csak több hónapos késéssel jelenik meg a BK-diszfunkció. Amennyiben a kiindulási rizikó nagy, a célzott molekuláris terápia megkezdését követően minél előbb, az első 2-4 hétben érdemes megfontolni az utánkövetést.

Egy obszervációs vizsgálat alapján a troponinnal, N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptiddel (NT-proBNP) és echokardiográfiával 2-3 havonta végzett

felülvizsgálat 33%-ban igazolt miokardiális toxicitást a vesesejtes rák miatt VEGF-gátlókat szedő betegek körében.

#### 2.1.2.5 Szűrés és korai észlelési stratégiák

A kiindulási rizikó megállapítása céljából megfontolandó a kezdeti felmérés a kardiotoxikus gyógyszerrel kezelt vagy mellkasi radioterápiának kitett felnőttek esetében. Az alacsony rizikójú betegeknél (normál kiindulási echokardiogram, klinikai rizikófaktorok hiánya) fontos a BK-funkció echokardiográfias követése minden 4. HER2-gátlóval történő kezelési ciklusban vagy 200 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin dózis (vagy azzal ekvivalens egyéb dóziszú szer) után.

A kezelés gyakoribb monitorozása javasolható azon betegeknél, akiknél klinikailag nagyobb kiindulási rizikó vagy echokardiográfiával mért kóros kiindulási paraméterek állnak fenn (4. táblázat). Jelenleg élethosszig tartó követés javasolt a gyermekkori rosszindulatú daganatok túlélőinek, valamint azoknak, akik nagy dózisú antracyclin tartalmú kemoterápiát kaptak (>300 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin vagy azzal ekvivalens egyéb dóziszú szer).

Azon betegeknél, akiknél a kezelés során bizonyíthatóan kardiotoxicitás alakult ki, valamint akiknél kardioprotektív gyógyszeres kezelést kellett indítani, javasolható az 1 és 5 év múlva végzett kontroll echokardiográfias vizsgálat.

#### 2.1.2.6 A miokardiális toxicitás észlelésére használható diagnosztikus eszközök

Minden betegnél javasolt EKG-vizsgálat elvégzése a kezelés előtt és annak során. Különösképpen azoknál, akik QT-megnyúlást okozó gyógyszert kapnak (9. és 10. táblázat). A miokardiális diszfunkció, valamint a daganat terápia egyéb mellékhatásainak észlelésére az echokardiográfia a választandó módszer. CTCRD-ről akkor beszélünk, ha a bal kamrai EF >10%-kal csökken egy, a normál tartomány alsó határa alatti értékre. Ezen csökkenést 2-3 héttel később elvégzett, ismételt kardiális képalkotó vizsgálattal szükséges megerősíteni, valamint tovább kategorizálni tünettel rendelkező vagy tünetmentes csoportba, illetve a reverzibilitás szerint. A bal kamrai EF echokardiográfias mérésére a 3D képalkotás a legjobban reprodukálható módszer a napi gyakorlatban. A daganatterápia következtében létrejövő BK-diszfunkció korai észlelésére a deformáció leképezés egy ígéretes eszköznek bizonyul. Kórosnak ítéendő, és a szubklinikus BK-diszfunkció korai jelének tekinthető a GLS kiindulási értékhez képest létrejövő >15%-os relatív csökkenése.

Amíg teljes mértékben meg nem valósul a különböző gyártók strain képzésének standardizálása, egyazon készülék használata javasolt a daganat miatt kezelt betegek időbeli követésére az eredmények interpretálhatóságának javítása céljából.

A multigated radionuklid angiográfia évek óta használatos módszer volt a BK-funkció értékelésére. Ugyanakkor annak használata nem javasolt első vonalbeli opcióként a nagy sugárexpozíció, valamint a kardiális szerkezetre és hemodinamikára vonatkozó korlátozott információtartalom miatt.

A CMR gold standardnak minősül a bal kamrai EF kvantifikációjában, továbbá hasznos eszköz a kardiális szerkezet és funkció kiértékelésére.

A CMR egyedi szöveti karakterizációs képessége a T2 és T1 térképezésen, valamint az extracelluláris volumenfrakció kvantifikálásán alapul. A késői gadoliniumhalmozás konvencionális technikái nem teszik lehetővé a diffúz antracyclin-fibrózis kiértékelését.

Kardiotoxikus kemoterápia során megfontolható a kardiális biomarkerek használata a korai szívizom-károsodás kimutatására. A kóros biomarker-eredmény emelkedett kardiotoxikus rizikóra utal. Ugyanakkor jelenleg nem áll rendelkezésre egyértelmű bizonyíték egy új keletű, kóros kardiális biomarker-eredmény alapján a kemo- vagy célzott terápiák felfüggesztésére vagy megszakítására.

Egy centrumos vizsgálatok alapján a kiinduláshoz képest újonnan megemelkedett kardiális troponin-I azonosíthatja azon betegeket, akikben rossz prognózissal járó kardiális diszfunkció fog kialakulni, különösen, ha a troponinemelkedés perzisztál, továbbá azokat, akiknek hasznára válhat az ACE-gátló kezelés.

A kardiális biomarkerek szerepe a kardiotoxicitás detektálásában továbbra sem tisztázott célzott molekuláris (ideértve a trasztuzumabot is), illetve egyéb immun- és célzott daganatterápiák kapcsán. A szívelégtelenség észlelésére használt natriuretikus peptidok széles körben elfogadottak, és azok már igen kismértékű emelkedése képes kiszűrni a nagy rizikójú betegeket, valamint segíti a terápia vezetését.

## 6. táblázat. A kardiotoxicitás detektálására javasolt diagnosztikus módszere

Módszer	Jelenleg elérhető diagnosztikus kritériumok
<b>Echokardiográfia:</b> – 3D alapú BKEF – 2D Simpson-módszerrel meghatározott BKEF –GLS	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiotoxicitást jelent, ha a BKEF &gt;10%-kal csökken a normál tartomány alsó határa alá.</li><li>• Kardiotoxicitás veszélye állhat fenn, ha a GLS &gt;15%-kal csökken a kiindulási értékhez képest.</li></ul>
<b>Nukleáris kardiológiai képalkotás (MUGA)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A BKEF &gt;10%-os, 50%-os érték alá történő csökkenése azonosítja azon betegeket, akiknél fennáll a kardiotoxicitás.</li></ul>
<b>Kardiális mágneses rezonancia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Általában akkor használható, ha más módszer nem bizonyul diagnosztikusnak, vagy ha igazolni kell a BK-diszfunkciót határérték BKEF esetén.</li></ul>
<b>Kardiális biomarkerek</b> • Troponin-I • Nagy-szenzitivitású Troponin-I • BNP • NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"><li>• A troponin I emelkedés azonosítja azon antracyclin kezelésben részesülő betegeket, akik profitálhatnak az ACE-gátló kezelésből.</li><li>• A rutinszerűen alkalmazott BNP és NT-proBNP szerepe további vizsgálatokat igényel a nagy rizikójú betegek felügyelete során.</li></ul>

ACE=angiotenzin konvertáló enzim; BKEF=bal kamrai ejekciós frakció; BNP=B-típusú natriuretikus peptid; ECVF=extracelluláris volumen frakció; GLS=globális longitudinális strain.

### 2.1.3 Főbb pontok

- A potenciálisan kardiotoxikus terápiában részesülő daganatos betegeknél nagy a veszélye a szívelégtelenség kialakulásának, emiatt szükségesek a kardiovaszkuláris rizikófaktorok szigorú kontrollját célzó orvosi ellátások.
- A szívizom-diszfunkció korai észlelésének céljából szükséges a bal kamrai EF meghatározása a kardiotoxikus kezelés megkezdése előtt, valamint az alatt időszakosan.
- Jelen munkacsoport az echokardiográfiával mért bal kamrai EF 50%-os értékét tekinti a normál tartomány alsó határának, összhangban a kardiotoxicitás klinikai vizsgálatokban és daganatos beteg-regiszterekben gyakran használt definíciójával.

Előnyök	Jelentősebb limitációk
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Széles körben hozzáférhető.</li> <li>• Nem jár sugárterheléssel.</li> <li>• Hemodinamikai információk és egyéb kardiális struktúrák értékelhetősége.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interobszerver variabilitás.</li> <li>• Képmínőség.</li> <li>• GLS: gyártók közti eltérések, magas technikai követelmények.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jól reprodukálható.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumulatív sugárexpozíció.</li> <li>• Korlátozott strukturális és funkcionális információ a szív egyéb képleteiről.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pontos, jól reprodukálható.</li> <li>• Diffúz miokardiális fibrózis detektálása T1/T2 térképezéssel, ECVF értékelhetősége.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korlátozott hozzáférhetőség.</li> <li>• Függs a beteg kooperációjától (klausztrófia, légzésvisszatartás, hosszú leképezési idő).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pontos, jól reprodukálható.</li> <li>• Széles körben hozzáférhető.</li> <li>• Nagy érzékenységsű.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korlátozott bizonyíték áll rendelkezésre a kismértékű emelkedés jelentőségének értékelésére.</li> <li>• Különböző esszék közti különbségek.</li> <li>• A rutinszerű alkalmazás szerepe nem tisztázott a követés során.</li> </ul>

MUGA=multigated radionuklid angiográfia; NT-proBNP=N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid.

- Azon betegnél, akinél megfigyelhető a bal kamrai EF jelentős csökkenése (pl. >10%-os), de az nem esik a normálérték alá, rövidesen ismételt, valamint ezt követően is további bal kamrai EF-meghatározások szükségesek a daganat terápia teljes időtartama alatt.
- Azon betegeknel, akinél >10%-os, normálérték (50%) alá történő bal kamrai EF-csökkenés figyelhető meg, a további balkamra-diszfunkció vagy a tünetes szívelégtelenség kifejlődésének megelőzése érdekében béta-blokkolóval kombinált ACE-gátló (vagy ARB) kezelés javasolt, hacsak nem kontraindikált, mivel ezeknél a betegeknel nagy a szívelégtelenség kialakulásának a kockázata.
- ACE-gátló (vagy ARB) és béta-blokkoló kezelés ajánlott a tünetes szívelégtelenségben szenvedő és a tünetmentes balkamra-diszfunkcióval bíró betegeknek, ha nem áll fenn kontraindikáció.



## 2.2 Koronáriabetegség

A szívizom iszkémia, szívinfarktus és az iszkémia indukálta ritmuszavarok gyakori mellékhatásai számos daganat terápiának. A daganat ellenes gyógyszerek okozta myocardiumiszkémia mögött álló mechanizmusok a **7. táblázatban** találhatóak. A korábbi mediasztinális radioterápia felgyorsíthatja a gyógyszerhez köthető koronária károsodást

7. táblázat. A daganatterápia okozta koronáriabetegségek patomechanizmusai		
Szer	Patofiziológiai mechanizmus	A koronáriabetegség és az akut koronária szindróma rizikója
<b>Fluoropyrimidinek (5-FU, capecitabin, gemcitabin)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endothelsérülés</li><li>• Vazospazmus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ~18%: manifeszt miokardiális iszkémia</li><li>• ~7-17%: néma miokardiális iszkémia</li></ul>
<b>Platinumtartalmú vegyületek (cisplatin)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prokoaguláns állapot</li><li>• Artériás trombózis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ~8% 20 éves abszolút rizikó tesztikuláris rákot követően</li><li>• 2% artériás trombózis</li></ul>
<b>VEGF-gátlók (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prokoaguláns állapot</li><li>• Artériás trombózis</li><li>• Endothelsérülés</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Artériás trombózis rizikó: bevacizumab 3,8%, sorafenib 1,7%, sunitinib 1,4%</li></ul>
<b>Radioterápia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endothelsérülés</li><li>• Plakkruptura</li><li>• Trombózis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Miokardiális infarktus: 2-7-szeres relatív rizikóemelkedés</li><li>• Hodgkin-lymphoma túlélőknél 10%-os kumulatív, 30 éves koronáriaesemény incidencia</li><li>• A rizikó arányos a besugárzási dózis nagyságával</li></ul>

5-FU=5-fluorouracil; VEGF=vaszkuláris endothelialis növekedési faktor.

## 2.2.1 Patofiziológia és klinikai megjelenés

### 2.2.1.1 Fluoropyrimidinek

A gyógyszerbeadáást követő napokban jelentkezhet iszkémiás EKG és mellkasi fájdalom, amely típusosan nyugalomban, ritkábban terhelésre jelentkezik és a kezelés befejezését követően is fennmaradhat.

### 2.2.1.2 Radioterápia

A lymphoma miatt radioterápián átesett betegeknél a sugárzással összefüggő szívbetegségek általában 15-20 évvel a kezelés kezdete után jelentkeznek, és a fiatalok fogékonyabbak azokra az idősebbekhez képest. A Hodgkin-lymphoma túlélői között 4-7-szer magasabb a koronáriabetegség rizikója az átlag populációhoz képest, a CV megbetegedések előfordulásának valószínűsége 40 évvel a kezelés után pedig eléri az 50%-ot.

Ezeket az adatokat figyelembe véve észszerűnek tűnik a radioterápián átesett beteg CV szűrését a terápiát követően 10-15 évvel elkezdni, és azt élethosszig folytatni. Tovább növeli a CV rizikót a párhuzamos antracyclin kemoterápia, a fiatal életkor, a nagy frakcionált dózisok, a mellkasi árnyékolás hiánya, a CV rizikófaktorok jelenléte és a meglévő koronáriabetegség.

## 2.2.2 Diagnosztika és kezelés

A daganatterápia megkezdése előtt elengedhetetlen a már meglévő koronária vagy egyéb CV betegséggel rendelkező betegek azonosítása, hiszen ezeknél a betegeknél lényegesen nő a kezeléssel összefüggő koronáriabetegség kialakulásának kockázata. A koronáriabetegség azonosításának diagnosztikus algoritmusai ugyanazok, mint a nem daganatos betegeknél. Ennek alapján az echokardiográfia mindenképpen a diagnosztikus vizsgálat része kell hogy legyen.

A trombocitaaggregáció-gátló és az antikoaguláns terápia gyakran nem, vagy csak korlátozott mértékben alkalmazható. Azoknál a betegeknél, akiknél perkután koronária intervenciót követően derül ki malignus megbetegedés, a vérzések rizikójának csökkentése érdekében törekedni kell a lehető legrövidebb ideig tartó kettős trombocitaaggregáció-gátló kezelésre, összhangban a legfrissebb ESC ajánlásokkal.

### 2.2.3 Főbb pontok

- A koronáriabetegség rizikójának megítélése a beteg anamnézise, kora, neme, valamint a kemoterápiás szer figyelembevételén alapszik.
- A látens koronáriabetegségben szenvedő betegek azonosításában kulcsfontosságú a klinikum értékelése, és amennyiben szükséges, a miokardiális iszkémia kimutatása. Mindez lehetőséget teremt a megfelelő daganatterápia megválasztásához.
- A pyrimidin analógokkal kezelt betegek szoros utánkövetést igényelnek miokardiális iszkémia irányába, amely magában foglalja a rendszeres EKG ellenőrzést. Amennyiben kóros eltérést észlelünk, a kemoterápiát fel kell függeszteni.
- Koronária vazospazmust követően a kemoterápiás szer csak egyéb alternatíva hiányában adható vissza, kizárólag profilaktikus kezelés és a beteg szoros monitorozása mellett. Ebben az esetben megfontolható a nitrátokkal és/vagy kalciumcsatorna-blokkolókkal történő előkezelés.
- A hosszú távú utánkövetés, és amennyiben szükséges, a koronáriabetegség meglétének vizsgálata hasznos lehet a kemo- és radioterápia kései szövődményeit elszenvető betegek azonosításában.

## 2.3 Billentyűbetegség

### 2.3.1 Patofiziológia és klinikai megjelenés

A kemoterápiás gyógyszerek a szívbillentyűket közvetlenül nem károsítják. A sugárterápia indukálta szívbillentyűbetegség viszonylag gyakori, a besugárzáson átesett betegek 10%-át érinti. Ez megnyilvánulhat az aortagyök, az aortabillentyű-tasakok, a mitralis annulus, valamint a mitralis billentyű bazális és középső harmadának fibrózisában és meszesedésében. A mitralis billentyű vitorláinak hegye és a kommisszúrák megkíméltek maradnak, ellentétben a reumás eredetű billentyűbetegséggel.

### 2.3.2 Diagnosztika és kezelés

A billentyűbetegség diagnózisa és követése céljából kiindulási, valamint ismételt szívultrahang-vizsgálat végzése javasolt a szívét érintő besugárzáson átesett daganatos betegek esetében. A mediasztinális fibrózis, károsodott sebgyógyulás és társuló koronária-, szívizom- és pericardium-betegség miatt a szívbillentyűműtét gyakran jelent kihívást ezeknél a betegeknél. Ilyen esetben a transzkatéteres billentyűbeavatkozás (pl. transzkatéteres aortabillentyű-beültetés) megfelelő opció lehet.

## 2.4 Aritmiák

### 2.4.1 Patofiziológia és klinikai megjelenés

A daganatos betegeket a szívritmuszavarok széles spektruma érintheti. Daganatterápiában részesülő betegeknél a ritmuszavarok mintegy 16-36%-ban lehetnek jelen kiinduláskor.

8. táblázat. Szívritmuszavarokkal összefüggésbe hozható daganatellenes gyógyszerek	
Ritmuszavar típusa	Kiváltó gyógyszer
<b>Bradycardia</b>	Arzén-trioxid, bortezomib, capecitabin, ciszplatin, ciklofoszfamid, doxorubicin, epirubicin, 5-FU, ifosfamid, IL-2, metotrexát, mitoxantron, paclitaxel, rituximab, talidomid.
<b>Sinus tachycardia</b>	Antracyclinek, carmustin.
<b>Atrioventrikuláris blokk</b>	Antracyclinek, arzén-trioxid, bortezomib, ciklofoszfamid, 5-FU, mitoxantron, rituximab, taxánok, thalidomid.
<b>Vezetési zavarok</b>	Antracyclinek, ciszplatin, 5-FU, imatinib, taxánok.
<b>Pitvarfibrilláció</b>	Alkiláló szerek (ciszplatin, ciklofoszfamid, ifoszfamid, melfalán), antracyclinek, antimetabolitok (capecitabin, 5-FU, gemcitabin), IL-2, interferonok, rituximab, romidepszin, kis molekulájú TKI-k (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), topoizomeráz-II gátlók (amsacrin, etopozid), taxánok, vinka alkaloidok.
<b>Szupraventrikuláris tachycardiák</b>	Alkiláló szerek (ciszplatin, ciklofoszfamid, ifoszfamid, melfalán), amsacrin, antracyclinek, antimetabolitok (capecitabin, 5-FU, metotrexát), bortezomib, doxorubicin, IL-2, interferonok, paclitaxel, ponatinib, romidepszin.
<b>Kamrai tachycardia, kamrafibrilláció</b>	Alkiláló szerek (ciszplatin, ciklofoszfamid, ifoszfamid), amsacrin, antimetabolitok (capecitabin, 5-FU, gemcitabin), arzén-trioxid, doxorubicin, interferonok, IL-2, metotrexát, paclitaxel, proteaszómagátlók (bortezomib, carfilzomib), rituximab, romidepszin.
<b>Hirtelen szívhalál</b>	Antracyclinek (nyagyon ritkán), arzén-trioxid (torsade de pointes következtében), 5-FU (valószínűleg iszkémia és koronáriszpaszmus miatt), interferonok, nilotinib, romidepszin.

5-FU=5-fluorouracil; IL-2=interleukin 2; TKI=tirozinkináz-inhibitor.

### 2.4.1.1 QT-megnyúlás

QT-megnyúlás létrejöhet a daganatellenes gyógyszerek (9. táblázat), elektrolit zavarok, hajlamosító tényezők, valamint az együttesen alkalmazott egyéb, QT-meg-

<b>9. táblázat. QT-megnyúlással és torsade de pointes aritmiával összefüggésbe hozható</b>	
<b>Daganatellenes gyógyszer</b>	<b>Átlagos QT-megnyúlás (ms)</b>
<b>Antracyclinek</b>	
Doxorubicin	14
<b>Hisztin-deacetiláz-gátlók</b>	
Depsipeptid	14
Vorinostat	<10
<b>Tirozinkináz-inhibitorok</b>	
Axitinib	<10
Bosutinib	NI
Cabozantinib	10-15
Crizotinib	9-13
Dasatinib	3-13
Lapatinib	6-13
Nilotinib	5-15
Pazopanib	NI
Ponatinib	<10
Sorafenib	8-13
Sunitinib	9,6–15,4
Vandetanib	36
Vemurafenib	13-15
<b>Egyéb gyógyszerek</b>	
Arzén-trioxid	35,4

NI=nem ismert

nyúlást okozó gyógyszerek miatt is (10. táblázat). A QT-szakaszt, valamint a QT-megnyúlásra hajlamosító tényezőket a kezelés előtt, alatt és után is ellenőrizni kell.

daganatellenes gyógyszerek		
QT <sub>c</sub> -hosszabbodás >60 ms (%)	QT <sub>c</sub> >500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
11-14	NI	NI
20-23,8	NI	NI
2,7-6	<1	NI
NI	NI	NI
0,34	0,2	NI
NI	NI	NI
3,5	1,3	NI
0,6-3	<1,4	NI
11	6,1	NI
1,9-4,7	<1,2	NI
NI	2	<0,3
NI	NI	NI
NI	NI	NI
1-4	0,5	<0,1
12-15	4,3-8	Leírták, % NI
1,6	1,6	Leírták, % NI
35	25-60	2,5

## 10. táblázat. A QT-megnyúlás rizikófaktorai daganatos betegekben

### QT-megnyúlás rizikófaktorai

Korrigálható	Nem korrigálható
<b>Elektrolit eltérések</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hányinger és hányás</li><li>• Hasmenés</li><li>• Kacsiuretikus kezelés</li><li>• Hypokalaemia (<math>\leq 3,5</math> mEq/l)</li><li>• Hypomagnesaemia (<math>\leq 1,6</math> mg/dl)</li><li>• Hypocalcaemia (<math>\leq 8,5</math> mg/dl)</li></ul> <b>Hypothyroidismus</b> <b>QT-megnyúlást okozó gyógyszerek együttes használata</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antiaritmiás</li><li>• Fertőzésellenes készítmények</li><li>• Antibiotikumok</li><li>• Gombaellenes készítmények</li><li>• Pszichotróp gyógyszerek</li><li>• Antidepresszánsok</li><li>• Antipszichotikumok</li><li>• Antiemetikumok</li><li>• Antihisztaminok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pozitív családi anamnézis hirtelen szívhalálra (fel nem ismert kongenitális hosszú QT-szindróma vagy genetikai polymorfizmus)</li><li>• Anamnesztikus syncope</li><li>• Kiindulási QT<sub>c</sub>-nyúlás</li><li>• Női nem</li><li>• Időskor</li><li>• Szívbetegség</li><li>• Szívinfarktus</li><li>• Csökkent vesefunkció</li><li>• Károsodott hepaticus gyógyszer-metabolizmus</li></ul>

#### 2.4.1.2 Szupraventrikuláris aritmia

A szupraventrikuláris aritmiák bármely típusa felléphet akután a kemo- és radio-terápia alatt vagy akár azt követően is. Ezek közül a pitvarfibrilláció a leggyakoribb.

#### 2.4.1.3 Kamrai aritmiák

A kamrai aritmiák QT-megnyúlással, a kemo- és sugárterápia akután vagy később jelentkező toxikus hatásaival (elsősorban balkamra-diszfunkció és iszkémia), valamint egyéb hajlamosító tényezőkkel (10. táblázat) függhetnek össze.

#### 2.4.1.4 Sinuscsomó-diszfunkció és vezetési zavarok

A sinuscsomó-diszfunkció és a különböző vezetési zavarok radioterápiát követően léphetnek fel, és gyakran tartósnak bizonyulnak. A paclitaxel és a talidomid sinuscsomó-diszfunkciót, bradyaritmiákat és AV-blokkot okozhatnak.

### 2.4.2 Diagnosztika és kezelés

#### 2.4.2.1 QT-intervallum, a QT-megnyúlás rizikótényezői

A kezelés előtt és alatt vizsgálni kell a QT-intervallumot és a QT-megnyúlás lehetséges rizikófaktorait (10. táblázat). Az 500 ms-nál hosszabb QT<sub>c</sub>, illetve a 60 ms-ot meghaladó QT-megnyúlás különleges figyelmet igényel, mivel a torsade de pointes típusú ritmuszavar ritkán lép fel 500 ms alatti QT<sub>c</sub> mellett. Megfontolandó az EKG és az elektrolitszintek ellenőrzése a kezelés kezdetén, 7-15 nappal a kezelés megkezdését vagy a dózismódosítást követően, az első három hónapban havonta, ezt követően pedig időszakosan a beteg állapotától és az alkalmazott kemoterápiás szer típusától függően. Hasmenés esetén gyakoribb ellenőrzés szükséges, arzén-trioxiddal történő kezelés esetén pedig heti rendszerességgel kell EKG-t készíteni.

A kezelés általában a hajlamosító tényezők korrekcióját jelenti (pl. fennálló elektrolit-eltérések rendezése, QT-megnyúlást okozó gyógyszerek elhagyása). A QT-megnyúlást okozó gyógyszerek teljes listája, valamint a lehetőség szerint kerülendő gyógyszerek megtalálhatóak az alábbi honlapon: [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org). Amennyiben a kezelés során a QT<sub>c</sub> hosszabbá válik, mint 500 ms (vagy >60 ms-os a QT<sub>c</sub>-megnyúlás a kiindulási értékhez képest), a kezelést ideiglenesen meg kell szakítani, rendezni kell az elektrolit-eltéréseket, valamint kontrollálni a QT-megnyúlás rizikótényezőit. Amennyiben a QT<sub>c</sub>-intervallum normalizálódik, a kezelés csökkentett dózisban folytatható.

A torsade de pointes epizódok megjelenése ritka. Ha mégis fellép, magnézium-szulfát (10 ml) intravénás adását teszi szükségessé. Akut esetben néha vénás úton felvezetett pacemaker-elektrodával történő „overdrive” ingerlésre vagy izoprenalin 90/perc feletti szívfrekvenciára titrált dóziséra lehet szükség az akut szakban fellépő újabb epizódok megelőzésének érdekében. Amennyiben tartós kamrai aritmiák és hemodinamikai instabilitás lép fel, aszinkron defibrillálást kell végezni.



- Minden betegnél I2 elvezetéses kiindulási EKG-t kell készíteni, és rögzíteni kell a Bazett vagy Fridericia formulával korrigált QT-intervallumot.
- Anamnesztikus QT-megnyúlás, jelentős szívbetegség, QT-megnyúlást okozó gyógyszerek szedése, bradycardia, pajzsmirigy-diszfunkció, valamint elektrolit-eltérések esetén I2 elvezetéses EKG-val szükséges a betegeket rendszeresen követni.
- Megfontolandó a kezelés abbahagyása vagy alternatív kezelési mód választása, amennyiben a  $QT_c > 500$  ms, a  $QT_c$ -megnyúlás  $> 60$  ms vagy aritmia jelentkezik.
- Gyógyszer indukálta QT-megnyúlás esetén kerülni kell a torsade de pointes ritmuszavart provokáló tényezőket, különösen a hypokalaemiát vagy az extrém bradycardiát.
- A potenciálisan QT-megnyúlást okozó kemoterapeutikumokkal kezelt betegeknél minimalizálni kell az egyéb QT-megnyúlást okozó gyógyszerek használatát.

#### 2.4.2.2 Pitvarfibrilláció és pitvari flutter

A pitvarfibrilláció és pitvari flutter kezdeti ellátása a szokásos döntéshozatali eljárásokat igényli a ritmuskontroll, tromboembólia profilaxis, valamint az anti-koagulánsokkal végzett effektív stroke-prevenció tekintetében. A daganatos megbetegedések protrombotikus állapotot okozhatnak, ugyanakkor vérzésre is hajlamosíthatnak. Másfelől a  $CHA_2DS_2$ -VASc és HAS-BLED rizikóbecslő skálák nincsenek validálva daganatos betegekben. Így a stroke-prevenciót jelentő antitrombotikus kezeléssel kapcsolatos döntéseket nem kizárólag az átlagpopuláció esetén használt kockázatbecslő pontrendszerek alapján kell meghozni.

Akiknél a  $CHA_2DS_2$ -VASc érték  $\geq 2$ , azoknál általánosságban megfontolható az antikoaguláns kezelés K-vitamin-antagonistával, jól kontrollált INR mellett (a terápiás tartományban eltöltött idő  $> 70\%$ -os), amennyiben a vérlemezkeszám  $> 50\ 000/\text{mm}^3$ .

A kezelés bármely szakában fellépő pitvarfibrilláció (pl. kemo-, radioterápia vagy műtét alatt) intrinsic aritmia hajlamra utal. A tromboprofilaxis alkalmazása a stroke-rizikó faktorok függvénye. Javasolt az antikoagulálás, ha a  $CHA_2DS_2$ -VASc érték  $\geq 2$ . Még az alacsonyabb rizikójú pitvarfibrilláló betegek antikoagulálása is megfontolható, tekintettel a daganatos betegek nagyobb vénás tromboembólia rizikójára.

Ajánlott a betegek teljes körű vizsgálata, beleértve a szívultrahangot is. Az anti-koagulációról hozott döntésnél figyelembe kell venni a társbetegségeket, a vérzéses rizikót, valamint a beteg állapotát és preferenciáit. Az antikoagulációs lehetőségek közé tartozik a terápiás dózisu kis molekulatömegu heparinok használata (LMWH; mint rövid és közep távu kezelés), a K-vitamin antagonisták (pl. warfarin) abban az esetben, ha az INR stabil és terápiás tartományban van, valamint az új típusu, nem K-vitamin-antagonisták (NOAC) alkalmazása. A warfarin használatát gyakran kerülük a nagy vérzéses rizikóju, metasztázisokkal rendelkező daganatos betegeknél az ingadozó INR kockázata miatt. Helyette általában az LMWH-kezelést részesítik előnyben. A NOAC-ok szerepe és biztonságossága ebben a betegcsoportban még tisztázásra vár. Bár a klinikai vizsgálatokból javarészt kizárták a 100 000/mm<sup>3</sup> alatti trombocitaszámmal vagy korlátozott várható túléléssel rendelkező betegeket, egy, a NOAC vizsgálatokban résztvevő daganatos betegeken végzett metaanalízis eredménye azt sugallja, hogy ezen szerek biztonságosan adhatók ebben a populációban.

#### 2.4.2.3 Bradycardia vagy atrioventrikuláris blokk

A bradycardia vagy atrioventrikuláris blokk megjelenése egyéni terápiás megközelítést igényel, lehetőleg a kiváltó faktorok korrekciójával, mielőtt még döntés születne a gyógyszeres és/vagy pacemaker-kezelésről (akár ideiglenes vagy végleges).

## 2.5 Szisztémás hipertónia

### 2.5.1 Patofiziológia és klinikai megjelenés

A hipertónia gyakori társbetegség a daganatos betegek körében. Az incidencia és a súlyosság a beteg életkorától, a hipertóniás kórelőzménytől, az anamnesztikus CVD-től, a daganat típusától (pl. renalis vagy nem renalis sejtes rák), a kemoterápiás szer típusától és dózisától, az alkalmazott sémától, valamint a társuló daganat terápiáktól függenek. A VEGF-gátlók nagy százalékban (11-45%) indukálnak új keletű hipertóniát, vagy destabilizálják a korábban kontrollált hipertóniát, az esetek 2-20%-ában akár súlyos hipertóniát hozva létre. A kemoterápiás szerrel összefüggő hipertónia megjelenhet a kezelés indításától számított egy éven belül.

### 2.5.2 Diagnosztika és kezelés

A cél a hipertónia azonosítása (>140/90 Hgmm) és a vérnyomás 140/90 Hgmm alatt tartása (manifeszt proteinuria esetén még alacsonyabb értékeken). VEGF-

gátlók indítása előtt szükséges a CVD rizikófaktorok kiindulási vizsgálata (beleértve az anamnesztikus hipertóniát és az aktuális vérnyomásértékeket), valamint a szisztémás hipertónia kezelése. A súlyos szövődmények elkerülésére a vérnyomás-emelkedés korai észlelése és reaktív kezelése szükséges, továbbá javasolt az agresszív gyógyszeres kezelés. Első vonalbeli terápiás szerként tartják számon az ACE-gátlókat, ARB-eket és a nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolókat (amlodipin, felodipin). A diuretikumok esetében előfordulhat elektrolit-depléción és következményes QT-megnyúlás, ezért – bár nem első vonalbeli szerként alkalmazhatóak – azok használata esetén javasolt az elővigyázatosság.

### 2.5.3 Főbb pontok

- A hipertóniát adekvátan szükséges kezelni a jelenlegi ESC/ESH Hipertónia és Közös Európai CVD Prevenciók Klinikai Gyakorlati Útmutató ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)) alapján. Ellenőrizni kell a vérnyomást a daganatterápia bevezetése előtt, továbbá időszakosan a kezelés során a betegjellemzők és az adekvát vérnyomáskontroll függvényében.
- A daganatos betegek hipertóniája a konvencionális antihipertenzív kezeléssel kezelhető, de előnyben részesítendő a korai és agresszív terápia a kardiovaszkuláris szövődmények (azaz szívelégtelenség) kifejlődésének megelőzése céljából.
- Előnyben részesítendőek az ACE-gátlók vagy ARB-k, a béta-blokkolók és a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók, mint antihipertenzívumok. Lehetőség szerint kerülendő a nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók használata a gyógyszerinterakciók miatt.
- Megfontolható a dóziscsökkentés és az antihipertenzív kezelés intenzifikálása, vagy a VEGF-gátlók alkalmazásának megszakítása, amennyiben a vérnyomás nem kontrollált. Amint a vérnyomáskontroll kivitelezhető, a VEGF-gátlók visszaindíthatók a maximális daganatellenes hatás elérése érdekében.

## 2.6 Tromboembóliás betegség

### 2.6.1 Patofiziológia és klinikai megjelenés

A tumorsejtek különböző útvonalakon képesek aktiválni a koagulációs kaskád-rendszert. Prokoaguláns, antifibrinolitikus és proaggregációs hatásuk van, proinflammatorikus és proangiogenetikus citokineket termelnek, adhézións molekulák segítségével kapcsolatba lépnek a vaszkuláris endotheliummal és a vér alakos elemeivel.

### 2.6.1.1 Artériás trombózis

Az intraarteriális trombotikus események ritkák daganatos betegekben, azok becslült incidenciája 1% körüli. Leginkább metasztatizáló hasnyálmirigy, emlő, kolorektális és tüdődaganatok esetében fordulnak elő, valamint antracyclin kezelés, továbbá taxán és platinabázisú kemoterápia mellett. Az érintett betegek prognózisa rossz.

### 2.6.1.2 Vénás trombózis

A vénás trombózisok és tromboembóliás (VTE) szövődmények gyakoriak daganatos betegekben, a hospitalizált betegek mintegy 20%-át érintik. Gyakran nem kerülnek felismerésre. A VTE gyakori a kemoterápiával ambuláns formában kezelt daganatos betegek esetében is (hólyagtumor, vastagbél, petefészek, tüdő, gyomor, hasnyálmirigy-daganat), ugyanakkor a profilaxis szerepe nem egyértelmű. A II. táblázat foglalja össze a VTE-vel összefüggő klinikai rizikófaktorokat.

#### II. táblázat. Daganathoz társuló vénás tromboembólia klinikai rizikófaktorai

##### Tumortól függő faktorok

- Tumor kiindulási helye (többnyire hasnyálmirigy, agy, gyomor, vese, tüdő, lymphoma, myeloma)
- Szövettani típus (legfőképpen adenocarcinoma)
- Előrehaladott stádium (metasztázisok jelenléte)
- Diagnózist követő kezdeti időszak

##### Betegtől függő faktorok

- Demográfiai tényezők: idős életkor, női nem, afrikai rassz
- Társbetegségek (fertőzés, krónikus vesebetegség, tüdőbetegség, érlemeszesedés, obesitas)
- Anamnesztikus VTE, öröklött thrombophilia
- Immobilitás

##### Kezeléstől függő faktorok

- Major műtét
- Hospitalizáció
- Kemoterápia, angiogenesis-gátló kezelés
- Hormonterápia
- Transzfúzió
- Centrális vénás katéter

## 2.6.2 Diagnosztika és kezelés

A kemoterápiában részesülő betegek tromboembóliás eseményeinek diagnóza főként a klinikai tüneteken alapul. A szisztematikus szűrés nem nyújt előnyt. A néma, véletlenszerűen felfedezett tüdőembólia és vénás trombózis jelentősége és kezelése nem egyértelmű. Mivel a tüneteket okozó, újabb VTE esélye és mortalitása magas, a tünetmentes esetek általában a tünetes VTE eseménnyel azonos módon kezelendők.

A daganatos betegek vérzéses kockázatának és várható életkilátásának figyelembe vételével döntsünk arról, hogy alkalmazunk-e antikoaguláns profilaxist a VTE megelőzésére. Sebészi beavatkozás után azonban legalább 4 hétig szükséges antitrombotikus profilaxis. Akut VTE-t igazoltan elszenvedő, hemodinamikailag stabil betegeknek LMWH adandó 3-6 hónapig. Megfontolandó a krónikus antikoagulálás a kezelés akut fázisát követően, valamint addig, amíg a beteg tumormentessé nem válik. A NOAC gyógyszerek hatékonyságával kapcsolatban jelenleg csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre a nagy tanulmányok daganatos betegekre vonatkozó alcsoport analíziseiből. A rendelkezésre álló eredmények szerint nem volt különbség a NOAC-ok és a VKA szerek között sem a VTE ismétlődés, sem a vérzés tekintetében.

Megfontolható a trombolízis hemodinamikai instabilitást okozó tüdőembólia esetén, egyedi megítélés alapján, az adott daganat által befolyásolt várható életminőség, életkilátás és vérzéses rizikó figyelembe vételével.

## 2.7 Perifériás érbetegség és stroke

### 2.7.1 Patofiziológia és klinikai megjelenés

#### 2.7.1.1 Perifériás artériás betegség

A nilotinibbel, ponatinibbel vagy BCR-ABL TKI-kal kezelt betegek 30%-ában jelenhet meg az alsó végtagok súlyos perifériás artériás betegsége, még a CVD rizikófaktorok hiányában is. A Raynaud-jelenség és az iszkémiás stroke az egyéb daganatterápiával összefüggő (L-aszparagináz, ciszplatin, metotrexát, 5-FU és paclitaxel) perifériás artériás toxicitáshoz sorolható.

#### 2.7.1.2 Stroke

A stroke kockázata fokozott – legalább kétszeres – mediasztinális, cervikális vagy kraniális radioterápiát követően. A cerebrális kiserek irradiációja után előfordulhat

endothelkárosodás és thrombusképződés. Hasonló következményekről számoltak be az aorta és más perifériás erek, pl. a subclavia és az iliofemorális artériák kapcsán, amelyek esetében iszkémiás végtagi tünetek léptek fel.

### 2.7.2 Diagnosztika és kezelés

Javasolt a kiindulási PAD-rizikó meghatározása. A Fontaine 1-2 stádiumú esetekben (aszimptomás vagy kizárólag intermittáló klaudikáció) szükséges a rizikófaktor kontroll és az időszakos klinikai, metabolikus és hemodinamikai követés. Cerebrovaszkuláris ultrahangszűrés szükséges a fej-nyak régióban vagy lymphoma miatt irradiált betegeknél, különösen az irradiációt követő 5 éven túl. Szükséges a rizikófaktorok szigorú kezelése a plakkprogresszió megállítására. Az antitrombocita gyógyszerek legtöbbször a szimptomás PAD esetén fontolandók meg. Kiinduláskor vagy a daganatterápia alatt észlelt súlyos PAD esetén javasolt individualizált revaszkularizációt végezni. Annak módját hematológus, érsebész és kardioonkológus szakemberek bevonásával kell megbeszélni multidiszciplináris team keretében.

## 2.8 Pulmonalis hipertónia

### 2.8.1 Patofiziológia és klinikai megjelenés

A pulmonalis hipertónia ritka, de komoly szövődménye lehet néhány daganatellenes szernek, valamint a csontvelő-eredetű összejt-transzplantációnak. Újabban felmerült a ciklofoszfamid és egyéb alkiláló ágensek szerepe a pulmonalis veno-okkluzív betegség kifejlődésében.

### 2.8.2 Diagnosztika és kezelés

Megfontolandó kiindulási echokardiográfiás vizsgálat elvégzése a jobb kamrai túlterhelés jeleinek azonosításával azon egyéneknél, akik olyan daganatellenes szereket kapnak, amelyek pulmonalis hipertóniát okozhatnak (pl. dasatinib) (12. táblázat). Minden betegnél megfontolandó a nem invazív kardiovaszkuláris ellenőrzés ismerten PAH-t okozó daganatellenes szerrel történő kezelés során, különösen új keletű effort dyspnoe, fáradékonyág vagy angina esetén (12. táblázat). Aszimptomás betegeknél megfontolható a 3-6 havonta elvégzett echokardiográfiás vizsgálat. A szer abbahagyását követően a dasatinib-indukálta pulmonalis hipertónia gyakran reverzibilis, általában a jobb szívfél normális hemodinamikai viszonyainak helyreállása nélkül. A célzott PAH-kezelés átmenetileg vagy végleges megoldásként is használható.

## 12. táblázat. Stratégiák a gyógyszer indukálta pulmonalis hipertónia kezelésére és követésére

<b>Kiinduláskor végzendő vizsgálatok</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Figyelembe kell venni az esetleges rizikótényezőket és a PAH-val összefüggő kórállapotokat<sup>a</sup></li><li>• Fel kell mérni a NYHA/WHO funkcionális stádiumot</li><li>• Meg kell fontolni a 6-perces sétateszt elvégzését</li><li>• Meg kell fontolni az NT-proBNP mérést</li><li>• Meg kell határozni a PH valószínűségét echokardiográfiával</li></ul>
<b>Követési stratégia</b>	<p><b>Tünetmentes esetben</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Háromhavonta fel kell mérni a NYHA/WHO funkcionális stádiumot</li><li>• Háromhavonta meg kell határozni a pulmonalis artériás nyomást echokardiográfiával</li><li>• Figyelembe kell venni a jobbszívél-katéterezés egyéb indikációinak esetleges meglétét</li><li>• Meg kell fontolni a PH gyanú miatti további kivizsgálást<sup>a</sup></li></ul> <p><b>Tünetek mellett</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fel kell mérni a NYHA/WHO funkcionális stádiumot</li><li>• El kell végezni a 6-perces sétateszt elvégzését</li><li>• Vérmintát kell gyűjteni NT-proBNP-re</li><li>• Meg kell határozni a PH valószínűségét echokardiográfiával</li><li>• Meg kell fontolni a PH centrumban történő jobbszívél-katéterezés indikációit<sup>a</sup></li><li>• Meg kell fontolni a daganatterápia megszakítását<sup>b</sup></li></ul>

NYHA=New York Heart Association; NT-proBNP=N-terminális B-típusú natriuretikus peptid; PAH=pulmonalis artériás hipertónia; PH=pulmonalis hipertónia; WHO=World Health Organization.

<sup>a</sup>Lásd a PH gyanú diagnosztikus algoritmusait az Európai Kardiológus Társaság (ESC)/Európai Respirációs Társaság (ERS) Pulmonalis Hipertóniára vonatkozó Irányelveiben (2015).

<sup>b</sup>A dasatinib-indukálta PH általában reverzibilis a gyógyszer felfüggesztését követően.

## 2.9 A daganatterápia egyéb kardiovaszkuláris szövődményei

### 2.9.1 Perikardiális betegség

Számos kemoterápiás gyógyszer alkalmazásakor felléphet akut pericarditis (leginkább az antracyclinek, de a ciklofoszfamid, citarabin és bleomycin mellett is), míg a radioterápia során az ritkává vált.

### **2.9.2 Pleurális folyadék**

A daganatos betegekben gyakori magához a daganathoz, szívelégtelenséghez, fertőzéshez vagy egyéb okokhoz köthető pleurális folyadék megjelenése. Néhány daganatellenes gyógyszer (pl. dasatinib és imatinib) folyadékretenciót vagy reverzibilis pleurális folyadékgyülem képződését indukálhatja.

### **2.9.3 Autonóm-diszfunkció**

A szív beidegzése sérülhet radioterápia hatására, ami a szimpatikus-paraszimpatikus egyensúly felborulásához vezethet. Ez „inappropriate” sinustachycardiában, megváltozott szívfrekvencia variabilitásban és csökkent szenzitivitásban nyilvánul meg. Ez utóbbi magasabb fájdalomküszöböt vagy néma iszkémiát eredményezhet a daganatos betegséget túlélő iszkémiás szívbetegknél. Ezek ellátása nem különbözik a nem daganatos betegek hasonló zavarainak ellátásától.

## **2.10 A daganatterápia kardiovaszkuláris szövődményei speciális betegcsoportoknál**

### **2.10.1 Gyermekgyógyászati tumoros betegek**

Az antracyclinek és a sugárkezelés a gyermekkorban leggyakrabban alkalmazott kardiotoxikus ágensek. A gyermekkori daganatok túlélőinek 8,1%-a szenved kardiovaszkuláris szövődményektől.

### **2.10.2 Idős betegek**

Az anamnesztikus szívelégtelenség, a kardiális diszfunkció, az artériás hipertónia, a diabetes mellitus vagy a koronáriabetegség a kardiovaszkuláris rendszert sérülékenyebbé teszik a kemo- és sugárterápiás terhelésre.

### **2.10.3 Várandós nők**

A terhesség alatt jelentkező kardiotoxicitás rizikója hasonló az azonos korosztályba tartozó női populációéhoz. A rendelkezésre álló kevés adat alapján a tumorellenes szerek, köztük az antracyclinek méhlepényen való átjutása kismértékű, amely a magzat alacsony expozíciójával jár. Nem világos azonban, hogy alacsony antracyclin-koncentráció is megzavarhatja-e a szívizomsejtek normális fejlődését.

A terhességük alatt onkológiai kezelésben részesült anyáktól született gyermekek hosszú távú megfigyelése nem jelez kardiotoxikus hatást.



## 3. Stratégiák a daganatterápia okozta kardiovaszkuláris komplikációk megelőzésére és enyhítésére

### 3.1 Terápiás lehetőségek a daganatterápia okozta miokardiális diszfunkció megelőzésére, vagy visszafordítására

#### 3.1.1 Kardiotoxikus daganatterápia előtt

A kardiális védelmet biztosító eljárások időzítése és formája számos klinikai paraméter függvénye.

- Amennyiben a kiindulási kardiotoxicitási kockázat nagy (4. táblázat: fennálló CVD, megelőző antracyclin kezelés, nem megfelelően kontrollált CV rizikótényezők), vagy a betegeket nagy összkumulatív dózisú antracyclin kezelésre jegyezték elő (>250-300 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin vagy ezzel ekvivalens dózisú egyéb szer, 5. táblázat), megfontolandó a profilaktikus kardioprotektív terápia alkalmazása (ACE-gátlók, ARB vagy béta-blokkolók) és a rizikótényezők nagyon szigorú kontrollja (13. táblázat).
- A már kiinduláskor fennálló CVD-ben szenvedő daganatos betegek kardioonkológiai szakembert igényelnek. A kemoterápia fajtájának megválasztásakor egyeztetni kell a kardioonkológiai szakértői teammel.
- Az, hogy az antracyclinnel kezelt kis kiindulási rizikójú betegek profitálnak-e a preventív kezelésből, egyelőre nem egyértelmű. Jelenleg ebben a kérdésben ajánlást megfogalmazni nem lehet.

**I 3. táblázat. Stratégiák a kemoterápia indukálta kardiotoxicitás csökkentésére**

<b>Kemoterápiás szer</b>	<b>Lehetséges kardioprotektív eljárás</b>
<b>Összes kemoterápiás szer esetében</b>	Azonosítani és kezelni kell a CV kockázati tényezőket
	Kezelni kell a társbetegségeket (CAD, HF, PAD, HTN)
	QT <sub>c</sub> -megnyúlás és torsade de pointes – Kerülni kell a QT-megnyúlást okozó szereket – Kezelni kell az elektrolit-eltéréseket
	Minimalizálni kell a szívet érő sugárterhelést
<b>Antracyclinek és analógjaik</b>	Csökkenteni kell a kumulatív dózist (mg/m <sup>2</sup> ): – 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
<b>Anthracyclines and analogues</b>	Statinok
	Aerob tréning
<b>Trastuzumab</b>	ACE gátlók
	Béta-blokkolók

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

### **3.1.2 Troponin-emelkedést mutató betegek**

Megfontolható kardioprotektív kezelés bevezetése olyan daganatos betegeknél, akiknél a nagy dóziszú antracyclint tartalmazó kemoterápiás rezsimmel történő kezelés során troponin-emelkedés következik be.

### **3.1.3 A daganatterápia során vagy azt követően kialakuló, tünetmentes bal kamrai ejekciós frakció csökkenést mutató betegek**

A kardiotoxicitás definícióját kimerítő bal kamrai EF-csökkenés „B” stádiumú szívelégtelenségnek felelhet meg, különösképpen, ha együtt jár a natriuretikus peptidszintjének emelkedésével. A bal kamrai EF-csökkenés mértékétől függően megfontolandó az irányelvekben rögzített egy, vagy több szívelégtelenség kezelésére alkalmazott terápia bevezetése. A kemoterápia befejezését követő 6 hónapon belül megkezdett szívspecifikus terápia növeli a balkamra-funkció visszatérésének esélyét.

### **3.1.4 Kemoterápia alatt kialakuló, tünetmentes globális longitudinális strain-csökkenést mutató betegek**

Az echokardiográfia alapú GLS-szűrés során látott szubklinikus miokardiális diszfunkció korai jeleinek észlelése esetén jelenleg nem áll rendelkezésre evidencia a specifikus kardioprotekciót illetően. A GLS érzékenyebb eszköze lehet a korai kardiotoxicitás detektálásának, azonban a jelenleg elérhető bizonyítékok alapján a daganatterápiát nem szabad befejezni, megszakítani vagy a kezelés adagját csökkenteni kizárólag az újonnan megjelenő GLS-csökkenés miatt.

### **3.1.5 A daganatterápia alatt és azt követően kialakuló szívelégtelenségben szenvedő betegek**

A daganatterápia alatt és azt követően szívelégtelenség klinikai képét mutató daganatos betegeket a jelenleg érvényes ESC Szívelégtelenség Irányelv alapján szükséges kezelni. Amennyiben a szívelégtelenség a kemoterápia alatt jelentkezik, javasolt az eset kardiokonológiai szakértővel történő referálása. Amennyiben egy korábban kardiotoxicitást okozó szer újbóli alkalmazását tervezzük, kifejezetten javasolt a kardioprotekciót biztosító gyógyszerek, úgymint az ACE-gátlók és béta-blokkolók alkalmazása.

### **3.1.6 Kardioprotektív hatású, nem farmakológiai beavatkozások daganatos betegeknél**

Kifejezetten ajánlott az életmódbeli tényezőket (egészséges étrend, dohányzás abbahagyása, rendszeres testedzés, testtömeg-kontroll) is magában foglaló, pozitív, egészségtámogató magatartás. Különösen az aerob testedzés alkalmazása

tekinthető ígéretes, nem farmakológiai stratégiának a kemoterápia indukálta kardiotoxicitás megelőzése és/vagy kezelése céljából (14. táblázat).

#### 14. táblázat. A daganatterápia alatt és/vagy azt követően végzett edzés lehetséges jótékony hatásai

##### Javulás következik be

- Kardiorespiratorikus és kardiovaszkuláris működésben
- Testösszetételben (izomtömeg megtartása vagy növelése, zsírtömeg csökkentése)
- Immunrendszer működésében
- A befejezett kemoterápiák arányában
- Izomerőben és rugalmasságban
- A testképben, az önbizalomban és a hangulatban

##### Csökkenés következik be

- A mellékhatások (hányinger, fáradékonyság, fájdalom) számában és súlyosságában
- A hospitalizáció hosszában
- A stressz, a depresszió és a félelem érzetében

### 3.2 A tromboembóliás események megelőzése

Fel kell ajánlani a primer prevenciót az ambulánsan kemoterápiát kapó nagy rizikójú betegeknek (pl. myeloma multiplex angiogenezis-gátló kezelése, lokálisan előrehaladott metasztatizáló hasnyálmirigyrák vagy tüdőrák esetén), leginkább LMWH alkalmazásával, ha nem túl nagy a vérzéses kockázat.

Megfontolandó a daganat miatt hospitalizációra szoruló betegek LMWH-val történő tromboprofilaxisa az egyéni előny-kockázat felmérése alapján.

Centrális vénás katéterrel rendelkező betegeknél nem javasolt a heparin rutinszerű alkalmazása, a terápiás döntéseket egyénre kell szabni.

### 3.3 Az egyes daganatellenes készítmények okozta szövődmények kivédésének lehetőségei

#### 3.3.1 Antracyclinek

Az antracyclin kezelés okozta balkamra-diszfunkció és szívelégtelenség megelőzésére több olyan módszer is alkalmazható, amely egyidejűleg nem befolyásolja az antracyclin terápia daganatellenes hatékonyságát. Ezek közé tartozik a kumulatív dózis csökkentése, illetve betartása, felnőtt betegeknél a folyamatos (max. 48-96 órá) infúziós adagolás, ami alacsonyabb plazma-csúcskoncentrációval jár, analóg

készítmények (pl. epirubicin, pixantron) vagy liposzonális doxorubicin alkalmazása. Utóbbiak alacsonyabb kardiális toxicitással járnak és hasonló terápiás hatással rendelkeznek. A kardioprotektív dexrazoxán alkalmazása is a preventív stratégiák közé tartozik.

Az antracyclint a taxán kezelés előtt javasolt beadni, külön infúzióban. A doxorubicin kumulatív dózisának felső határa 360 mg/m<sup>2</sup>.

### 3.3.2 HER2-gátló kezelés

Az antracyclinek és a trastuzumab együttes adása jelentős mértékben növeli a szívelégtelenség incidenciáját, azonban a kardiotoxicitási kockázat szignifikáns mértékben csökkenthető a két szer különböző időpontban történő adásával.

Amennyiben trastuzumab kezelés mellett a bal kamrai EF 45% alá csökken, vagy a kiindulási értékhez képest az 10%-ot meghaladó mértékben csökken 45-49% közötti értékre, akkor a trastuzumab kezelést fel kell függeszteni és ACE-gátló kezelést kell indítani. A kezelés 49% feletti EF elérésekor indítható újra. Amennyiben a bal kamrai EF 50% alá csökken, de nagyobb, mint 44%, akkor folytatható a trastuzumab, de ilyen esetben ACE-gátló indítása javasolt. Bizonyos esetekben az ACE-gátló helyett választható inkább béta-blokkoló, a kísérő betegségek függvényében. A szívelégtelenség tünetek javulását követően a balkamra-diszfunkció reverzibilitását és a trastuzumab visszaadásának lehetőségét sűrűn kell mérlegelni.

### 3.3.3 Pyrimidin analógok

A pyrimidin analóg terápia megkezdése előtt a koronáriabetegség rizikófaktorainak (dohányzás, hipertónia, diabetes, hyperlipidaemia) erőteljes kontrolljára, valamint megfelelő gyógyszeres kezelésére van szükség. Anamnesztikus koronáriabetegség esetén a kockázat jelentősen megemelkedik, ilyenkor a profilaktikus nitrát és/vagy kalcium-antagonista kezelés nem feltétlenül hatékony. Ezen esetekben a pyrimidin analógok adása nem javasolt. Amennyiben nincs alternatív terápiás lehetőség, a kezelést szoros monitorozás mellett javasolt adni.

### 3.3.4 Angiogenezis-gátlók

Angiogenezis-gátló kezelés indításakor alapvető fontosságú a kiindulási kardiovaszkuláris rizikófaktorok gondos felmérése, a szoros vérnyomás ellenőrzés, valamint a vérnyomás-emelkedést kiváltó gyógyszerek elhagyása a gyors és agresszív hipertóniakezelés biztosításának érdekében.

### 3.3.5 Sugárterápia

A szív sugárterápia alatti dózisterhelését az alábbi technikákkal és eljárásokkal lehet csökkenteni.

- Mély belégzéses légzés-visszatartásos technika (deep inspiration breath hold, DIBH) vagy légzéskapuzás alkalmazása, amelyek lehetővé teszik a szív kitarását a tangenciális mezőkből, valamint a kockázatnak kitett szervekre eső sugárzás csökkentését anélkül, hogy a klinikai céltérfogat lefedettsége romlana.
- Sokmezős, vagy forgóbesugárzásos (ívterápia) technika alkalmazása (foton/elektron).
- A lineáris gyorsító fotonnyalábja lehetővé teszi, hogy egyformán súlyozott elülső és hátsó mezőket alkalmazzunk szubkarinális takarással és fokozatosan csökkentett mezőmérettel (shrinking field).
- Multileaf kollimátorral végzett intenzitás-modulált besugárzás alkalmazása, amely előnyösebb a részleges takarás használatánál.
- A védendő szervek sugárdózisainak minimalizálása, az értékek dokumentálása.
- A légzést és elmozdulást egyaránt követő lokalizáló képalkotó rendszerek (tracking systems) használata, amelyek lehetővé teszik a test bármely pontján elhelyezkedő célterület besugárzását. Ezt a sugárterápiás technikát sugársebészetnek is nevezik, mivel sok tekintetben összemérhető a sebészi beavatkozással.
- Sugártervezés alkalmazása a „maximum heart distance, MHD” minimalizálására (a tangenciális mezők hátsó széle és a szív elülső kontúrja között mérhető legnagyobb távolság 2D-ben).
- A háton fekvő pozícióban végzett mély belégzéses légzés-visszatartásos technika alkalmazása, amely csökkenti a teljes szív, valamint az LAD dózisát egyes bal oldali emlőtumoros betegeknél.

## **4. A daganatos betegséget túlélők hosszú távú követése**

Az elmúlt évtizedben jelentősen megnőtt a hosszú távú túlélők és gyógyult betegek száma. Emiatt szükségeszerű, hogy felhívjuk a daganatos betegséget túlélők figyelmét az esetleges kardiális megbetegedésekre, valamint biztosítsuk számukra a megfelelő utánkövetést a klinikai gyakorlatban. Kemoterápiás kezelésük kezdetén tájékoztatni kell a betegeket emelkedett kardiovaszkuláris rizikójukról, javasolni, valamint támogatni kell a megfelelő életmódbeli változtatások eszközölését.

### **4.1 Miokardiális diszfunkció**

Az antracyclin alapú kemoterápiában részesült gyermek és felnőtt túlélőknél egyaránt élethosszig tartó veszélye van a balkamra-diszfunkció és szívelégtelenség kialakulásának. Megfontolandók az időszakos szűrővizsgálatok a nagy kumulatív dózist kapó, valamint a daganatterápia alatt átmeneti balkamra-diszfunkciót mutató betegek esetében. A kardioprotektív szívelégtelenség terápia korai elhagyása nem javasolt ebben a betegcsoportban.

### **4.2 Vaszkuláris betegségek**

Javasolt koronáriabetegség, iszkémia és érbetegség irányú vizsgálatok végzése a mediasztinális besugárzáson átesett betegeknél a beavatkozást követő 5. évben és onnantól kezdve minimum 5 évente, még tünetmentes esetben is. Köszönhetően a nyaki besugárzáson átesett betegek emelkedett stroke-rizikójának, az arteria carotisok ultrahang-vizsgálata része lehet egy átfogó cerebrovaszkuláris rizikó-felmérésnek a szubklinikus ateroszklerózis kizárása céljából.

### **4.3 Billentyűbetegség**

Az Európai Kardiovaszkuláris Képalkotó Társaság (EACVI) és az Amerikai Echokardiográfiai Társaság (ASE) a tünettel rendelkező betegek számára évente javasol echokardiográfiai vizsgálattal kiegészített célzott orvosi ellenőrzést (anamnézis, fizikális vizsgálat). Az EACVI/ASE konszenzus dokumentum alapján a tünetmentes betegek számára a besugárzást követő 10. évtől kezdve 5 évente javasolt szűrő jellegű echokardiográfiai vizsgálat.

## 5. Jövőbeli perspektívák és kutatási irányok

Még nem egyértelmű, hogy a primer prevenció csak a nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél fontos-e, vagy a magas kardiotoxikus potenciállal rendelkező kezelések alkalmazásakor is. A kardioonkológiában rendelkezésre álló, a kardiovaszkuláris preventív stratégiákat támogató evidenciák csupán javaslati erejűek, és validálást igényelnek. A szekunder prevenció már a klinikai gyakorlati irányelvek része, annak ellenére, hogy vannak még megoldatlan kérdések.

Szükség volna a késői morbiditással és mortalitással összefüggő megfelelő korai kritériumok azonosítására, prospektív validálására. A jelenleg alkalmazott, a bal kamrai ejekciós frakció folyamatos értékelésén alapuló megközelítés szenzitivitása nem elégséges. Több olyan keringő biomarkert (troponin-I és BNP vagy NT-proBNP) azonosítottak, amelyek jól alkalmazhatók az onkológiai kezelések kapcsán kialakult miokardiális diszfunkció korai észlelésére vagy a manifeszt szívelégtelenség detektálására. Meggyőző adatok szükségesek azonban annak megállapítására, hogy a biomarkerek megbízhatóan előrejelzik-e az onkológiai kezelések szövődményeként kialakuló, klinikailag releváns késői mellékhatásokat.

Az onkoterápia megszakításának hatása bizonytalan, és komolyan veendő, hiszen példák támasztják alá, hogy a megszakított vagy félbemaradt kezelések kedvezőtlen hatással vannak a terápia eredményességére.



## Jegyzet

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

# ESC Kardiológiai Klinikai Gyakorlati Irányelvek & Elérhető származtatott termékek



Rövidített Pocket verzió

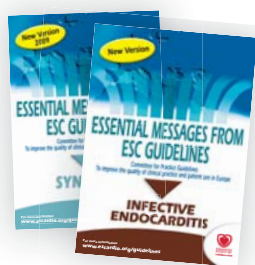
Teljes Szövegesítésű Folyóirat verzió



Pocket Guideline Applikáció



Diasorok



Alapvető üzenetek



Összefoglaló kártyák



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

© 2016 The European Society of Cardiology

A Pocket Guideline részei nem fordíthatók le és semmilyen formában nem reprodukálhatóak az ESC írásbeli engedélye nélkül.

Jelen anyag az „ESC 2016-os Állásfoglalása a Daganatkezelésről és Kardiiovaszkuláris Toxicitásról a Gyakorlati Irányelvek Bizottság égisze alatt» nyomán került átdolgozásra [European Heart Journal 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw211]. Az Európai Kardiológiai Társaság által publikált dokumentum teljes terjedelmében a következő weboldalon olvasható el:

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

**Copyright © European Society of Cardiology 2016 – Minden jog fenntartva.**

Ennek az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) Irányelvnek a tartalma kizárólag személyes és oktatási célokból került közzésre. Kereskedelmi célú felhasználása nem engedélyezett. Az ESC Irányelv részei nem fordíthatók le, és semmilyen formában nem reprodukálhatóak az ESC írásbeli engedélye nélkül. Engedély írásbeli kérelem alapján szerezhető be: ESC, Practice Guidelines Department, Les Templiers – 2035 route des colles – CS 80179 Biot – 06903 Sophia Antipolis Cedex – France. E-mail: [guidelines@escardio.org](mailto:guidelines@escardio.org)

**Jogi nyilatkozat:**

Az ESC Irányelvek az ESC nézeteit képviselik, azok a készítésük idején elérhető tudományos és orvosi ismeretek és evidenciák alapos megfontolását követően jöttek létre. Az ESC nem vonható felelősségre bármilyen kontraindikáció, diszkrépancia és/vagy kétértelműség miatt, amely az ESC Irányelvek és bármely egyéb, releváns egészségügyi szerv által közölt hivatalos ajánlás vagy irányelv között lépne fel, különösképpen az egészségügyi ellátás vagy terápiás stratégiák megfelelő használatát illetően. Az a kérés az egészségügyi szakemberek felé, hogy az Irányelvet vegyék figyelembe a klinikai gyakorlatuk során, valamint a preventív, diagnosztikus és terápiás orvosi stratégiák meghatározása és végrehajtása folyamán. Azonban az ESC Irányelv nem mentesíti az egészségügyi szakembereket az egyéni felelősség alól, hogy megfelelő döntést hozzanak adott körülmények között az egyes betegekkel kapcsolatban, a beteggel, vagy ha szükséges, a beteg gyámjával vagy gondozójával egyeztetve. Az is az egészségügyi szakember felelőssége, hogy betartsa a gyógyszerekre és az eszközökre vonatkozó hatályos szabályokat és rendeleteket az elrendeléskor, mindezzel lehetővé téve azt, hogy valamennyi beteg kezelése a tudományosan elfogadott adatok alapján, az etikai és szakmai kötelesség figyelembe vételével történjen meg. Szintén az egészségügyi szakember felelőssége a gyógyszerek és orvosi eszközök felírásának időpontjában az azokra vonatkozó alkalmazandó szabályok és szabályozások ellenőrzése.

A magyar nyelvű hivatalos fordítás a Magyar Kardiológusok Társasága és az Európai Kardiológus Társaság megállapodása alapján, a Magyar Kardiológusok Társasága szakmai ellenőrzésével készült.

Elnök: Prof. dr. Tóth Kálmán. Fordította: dr. Árokzallási Anita, dr. Czuriga Dániel, dr. Hegedűs Ida, dr. Horváth Laura, prof. dr. Járai Zoltán, dr. Kahán Zsuzsanna, dr. Kocsis Judit, dr. Pozsonyi Zoltán, dr. Sármán Balázs

A magyar változatot szerkesztette: dr. Czuriga Dániel, Szakmailag lektorálta: dr. Kocsis Judit, dr. Nagy András Csaba

Kiadja a Rosegger Kft. a Promenade Kiadói csoport tagja.

1125 Budapest, Tusnádi u. 19. Postacím: 1535 Budapest, Pf. 804 Tel.: 06-1 769-0663

Információ és letöltés elérhető itt:

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

További információ

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)