

A doxorubicinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kialakulásának rizikótényezői a hazai országos adatbázisok integrált, retrospektív elemzése alapján

Fogarassy György dr.^{1,2} ■ Fogarassyné Vathy Ágnes dr.³
Kováts Tamás⁴ ■ Hornyák Lajos dr.⁵ ■ Kenessey István dr.⁶
Veress Gábor dr.¹ ■ Polgár Csaba dr.^{7,8} ■ Forster Tamás dr.⁹

¹Állami Szívkórház, Balatonfüred

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szeged

³Pannon Egyetem, Rendszer- és Számítástudományi Tanszék, Veszprém

⁴Állami Egészségügyi Ellátó Központ, Budapest

⁵Csolnoky Ferenc Kórház, Onkológiai Centrum, Veszprém

⁶Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ, Budapest

⁷Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

⁹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

Bevezetés: Az antraciklinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kialakulását jelentősen befolyásolja az alkalmazott kumulatív dózis. Korábban publikált adatok szerint doxorubicin esetén, 450 mg/m² alatti kumulatív dózis mellett, alacsony a szívelégtelenség kialakulásának rizikója. Mivel a jelenlegi gyakorlatban a doxorubicinterápia során általában nem érik el ezt a dózist, a kezelés következtében kialakuló szívelégtelenség kiváltásában egyéb tényezők játszanak jelentős szerepet.

Célkitűzés: Célunk a jelenlegi gyakorlat szerint alkalmazott doxorubicinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség rizikótényezőinek részletes feltárása volt.

Módszer: A hazai egészségügyi finanszírozási adatbázisok és a Nemzeti Rákregiszter adatainak felhasználásával retrospektív elemzést végeztünk, melybe azokat a betegeket vontuk be, akiknél 2004 és 2015 között emlődaganat igazolódott szövettani vizsgálattal. Kizárólag azokat a betegeket elemeztük, akiknél a kórelőzményben nem szerepelt kemoterápia vagy szívelégtelenségre utaló adat a daganat igazolódása előtt. A szívelégtelenségi végpontot az I50-es diagnóziskódnak a fekvőbeteg- vagy a boncolási dokumentumban való megjelenésével definiáltuk.

Statisztikai analízis: A szívelégtelenség kialakulásának esélyét befolyásoló tényezőket többváltozós bináris logisztikus regresszió alkalmazásával azonosítottuk. A társbetegségek és a demográfiai adatok mellett az onkológiai stádiumot és az onkológiai kezelések kumulatív dózisait is figyelembe vettük az elemzésben.

Eredmények: A 3288, doxorubicinnel kezelt betegnél a szívelégtelenségi végpont kumulatív incidenciája 6,2%-nak adódott. A szívelégtelenség előfordulása fokozódott 400 mg/m² fölötti doxorubicin kumulatív dózis esetén. Nagymértékben nőtt a rizikó az életkor előrehaladtával is, már 50 év felett szignifikáns kockázatnövekedés volt megfigyelhető. Emellett magasabb rizikóval kapcsolódott a cukorbetegség, a pirimidinanalógok, a karboplatin (platinaalapú szer) és a bevacizumab jelenléte.

Következtetés: A hazai finanszírozási adatbázisok és a Rákregiszter adatbázisának integrált elemzése révén a jelenlegi gyakorlatnak megfelelően alkalmazott doxorubicinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség rizikótényezői populáción szinten azonosíthatók voltak.

Orv Hetil. 2020; 161(26): 1094–1102.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, cardiotoxicitas, rizikótényezők, adatbázis-elemzés, biológiai terápia, emlődaganat

Analysing the risk factors of doxorubicin-associated heart failure by a retrospective study of integrated, nation-wide databases

Introduction: The incidence of dilated cardiomyopathy after anthracycline chemotherapy is mainly influenced by anthracycline cumulative dose. Previous researches showed doxorubicin treatment under cumulative dose of 450 mg/m² associated with a low incidence of heart failure. Nowadays, doxorubicin is administered with a lower dose, the development of heart failure is largely determined by other factors.

Aim: Our purpose was to identify the risk factors for heart failure due to doxorubicin therapy.

Method: With the use of the Hungarian financial healthcare databases merged with the National Cancer Registry, we performed a retrospective study. All the patients having confirmation for breast carcinoma between 2004 and 2015 were enrolled. The subjects with a preceding period characterized by any chemotherapy or diagnoses suggesting heart failure were excluded. Heart failure outcome event was defined by the assignment of I50 diagnosis code at hospital discharge or in autopsy reports.

Statistical analysis: We used multivariate binary logistic regression to calculate odds ratios for heart failure. Besides the baseline characteristics, oncological state and cumulative doses of the chemotherapies were also taken into account.

Results: Among the analysed 3288, doxorubicin-treated patients, heart failure cumulative incidence was 6.2%. Doxorubicin cumulative dose over 400 mg/m² increased the risk. The heart failure incidence was essentially influenced by age, even over 50 years the risk rose. Diabetes mellitus and the treatments with pyrimidine-analogues, carboplatin or bevacizumab were also associated with higher risk.

Conclusion: By the integration of national financial and clinical databases, we could identify the risk factors for doxorubicin-associated heart failure.

Keywords: heart failure, cardiotoxicity, risk factors, database analysis, biological therapy, breast tumor

Fogarassy Gy, Fogarassyné Vathy Á, Kováts T, Hornyák L, Kenessey I, Veress G, Polgár Cs, Forster T. [Analysing the risk factors of doxorubicin-associated heart failure by a retrospective study of integrated, nation-wide databases]. *Orv Hetil.* 2020; 161(26): 1094–1102.

(Beérkezett: 2020. január 28.; elfogadva: 2020. március 17.)

Rövidítések

ÁEEK = Állami Egészségügyi Ellátó Központ; ATC = (anatomical therapeutic chemical) gyógyszerkezelési besorolásra használt anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CABG = (coronary artery bypass grafting) koszorúér-áthidaló műtét; GyF = gyógyászati fekvőellátó; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OENO = Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; OR = (odds ratio) esélyhányados; PCI = percutan coronariaintervenció; TNM = tumor, nodus, metastasis; TTT = társadalombiztosítási támogatási termék

Az onkológiai betegségek túlélése terén az elmúlt évtizedekben a szűrővizsgálatok terjedése, továbbá a biológiai és kemoterápia fejlődése révén jelentős előrelépés történt [1, 2]. Az Egyesült Államokból származó statisztikai adatok szerint 1991 és 2016 között a malignus betegségek okozta halálozási arány 27%-kal csökkent úgy, hogy a betegségek összesített incidenciája érdemben nem változott [2]. A hazai adatok is az ellátás nagyobb hatékonysága mellett szólnak: bár 2000 óta a malignus betegségek incidenciája folyamatos növekedést mutat, eközben a halálozási szám lényegében változatlan maradt [3]. Az elmúlt évtizedek paradigmaváltást mutattak

az onkológiai betegek kezelésében, az egyre hatásosabb szerek alkalmazása mellett azonban fokozódhat a cardiovascularis betegségek rizikója. Ismert, hogy az onkológiai gyógyszerek nemkívánatos hatásai révén például dilatatív cardiomyopathiát, kamrai ritmuszavart, magas vérnyomást, szívizominfarktust vagy thromboemboliát is okozhatnak. Mindezek miatt az onkológiai betegek mortalitásában egyre jelentősebb szerepet játszanak a szív- és érrendszeri betegségek [4–7]. A *Pinder és mtsai* által közölt, egyesült államokbeli adatok szerint a 65 év feletti, emlőrák miatt kezelt nők halálozásában nagyobb szerepet játszanak a cardiovascularis betegségek, mint maga a malignitás [8].

Az onkológiai kezeléssel összefüggésbe hozható dilatatív cardiomyopathia kialakulásában máig fontos tényező az antraciklinek alkalmazása. Az emlődagánat kezelésében az antraciklinek (leginkább a doxorubicin és az epirubicin) jelenleg is fontos szerepet játszanak. 1960-as évekből bevezetésük után hamar ismertté vált, hogy a szívizomzatra toxicus hatást fejtenek ki, melynek rizikója összefügg az alkalmazott kumulatív dózissal [9]. Erre tekintettel ezeket a szereket az utóbbi évtizedekben már kisebb kumulatív dózisban alkalmazzák [8, 10].

A cikkben bemutatandó kutatás fókuszában az antraciklinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség rizikóté-

nyezőinek azonosítása áll azon célból, hogy a szívelégtelenség rizikóját még az onkológiai kezelés megkezdése előtt meg lehessen becsülni az onkológiai és kardiológiai ellátás optimalizációja érdekében. Kutatásaink az emlődagánat által érintett, doxorubicinnel vagy epirubicinnel kezelt betegek elemzésén alapultak, melynek adatforrásait a NEAK járó- és fekvőbeteg-finanszírozási adatbázisa, a NEAK receptkiváltási adatbázisa, valamint a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa adták. Az adatbázisokban tárolt, széles körű információk révén a korábban publikált elemzéseknél [8, 11–13] lényegesen részletesebb, átfogóbb rizikóelemzést tudtunk végrehajtani. Mivel az előzetes elemzések során látható volt, hogy az antraciklinsoponton belül az egyes hatóanyagok esetében a szívelégtelenség rizikóját befolyásoló tényezők eltérőek lehetnek, a hatóanyagokénti elemzés mellett döntöttünk. A jelen publikáció az alkalmazott módszertan részletes bemutatását és a még nem publikált doxorubicinelemzés eredményeit tartalmazza. Elemzésünk módszertana a kutatás folyamatát segítő szakértők (onkológus, kardiológus, egészségügyi informatikus, adattudományi szakértő) összehangolt munkájának eredményeként született.

Módszer

Mivel a kutatás alapját a NEAK 2004 és 2015 közötti, anonimizált finanszírozási és receptkiváltási adatbázisa, valamint a Nemzeti Rákregiszter adatai adták, már az előkészítési fázisban kiemelt figyelmet fordítottunk a betegek személyiségi jogainak védelmére. Az adatbázisban a kapcsolati kulcsok az ÁEEK által generált pszeudotajszámok formájában voltak titkosítva, illetve a laccimadatok is csak térségi azonosítást lehetővé tevő aggregáció után kerültek az elemzendő adatbázisba [14]. A kutatás megfelel a helsinki deklaráció elveinek [15]. A vizsgálati tervet a Szegedi Tudományegyetemen működő Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatás-Értékelési Bizottság jóváhagyta.

Adat-előkészítés

Az országos finanszírozási adatbázis számos lehetőséget kínál epidemiológiai elemzésekre [16–18], az adat-előkészítések során azonban kiemelt figyelmet kell fordítani a finanszírozási jellegből adódó esetleges torzítások kiküszöbölésére. Ennek egyik eszköze a diagnózisokat és beavatkozásokat jelentő osztályok és járóbeteg-rendelések szakmacsoportjának és a jelentett betegségek kódoknak, valamint beavatkozásoknak az együttes értékelése. Az ehhez szükséges szakmaprofil- és beavatkozás-azonosítás módszereit a továbbiakban részletezzük. A kutatás a finanszírozási adatok mellett betegség-specifikus adatok integrálását is igényelte, melynek rövid bemutatása a betegség-specifikus adatok integrálása című fejezetben található.

Az ellátók szakmai profiljának azonosítása

Az ellátók szakmai profiljának azonosítására több adatforrást használtunk, melyek a következők: (1) a fekvőbeteg-ellátást végző munkahelyek jelentéseiben szereplő gyógyászati fekvőellátó (GyF-) kód; (2) a járóbeteg-ellátást végző rendelők rendelőazonosító kódja; illetve (3) a 2/2004. (XI. 17.) EüM rendelet [19] által bevezetett szakmakód, melyet 2012 őszétől a finanszírozási jelentések is tartalmaznak. Mivel az évek során a kórházakban és a szakrendeléseken számos átszervezés zajlott, a szakmai profil azonosítása csak a teljes historikus törzsállomány ismerete mellett határozható meg. Analóg módon igaz ez a harmadik adatforrásként használt, négyjegyű hierarchikus szakmakódok esetében is, amelyeknél az első két számjegy a szakmai főcsoportot, az utolsó 2 számjegy az alá besorolt egészségügyi szakmákat jelöli. Ez a kódolási rendszer szintén változott az idők során, mivel korábban két- és háromjegyű szakmakódok voltak használatban. Ezen ismeretek birtokában az ellátást végző munkahely szakmai profiljának azonosítására olyan, szabályalapú metodikát dolgoztunk ki, amely a három lehetséges adatforrásnak a historikus adataikon alapuló validációjával teszi lehetővé a szakmai profilok azonosítását.

Az onkológiai kezelések azonosítása

A betegkiválasztás és a részletes elemzések másik alappillére az alkalmazott onkológiai kezelések azonosítása volt. Az ellátás során alkalmazott biológiai és kemoterápiás kezelések finanszírozási jelentése OENO-kódok alapján történik; az alkalmazandó OENO-kódokat a daganatellenes terápiák kezelési protokolljait összefoglaló rendelet tartalmazza [20]. Az OENO-kódok értelmezése a hatályos Kemoterápiás kézikönyv által lehetséges, amelynek korábbi verziói is elérhetők a NEAK honlapján [21]. A kemoterápiás protokollok ciklusait a négy számjegyű OENO-kódok azonosítják. A rendelet tételesen tartalmazza a kezelések indikációit, a ciklusok leírását, a köztük előírt kezelésmentes időszakok hosszát, a ciklusokon belüli kezelési fázisokban alkalmazott daganatellenes gyógyszeres kezelések – radiokemoterápia esetén a sugárkezelések – időzítésének ütemezését és a gyógyszerek testfelszínre vagy testsúlyra indexált dózisait [20]. A fázisok azonosítására a protokollt kódoló négy számjegyhez illesztett ötödik számjegy szolgál, s a finanszírozási jelentésben ez az ötkarakteres azonosító kód szerepel. Az ötkarakteres kód és a Kemoterápiás kézikönyv együttes ismerete teszi lehetővé az alkalmazott hatóanyagok és dózisok azonosítását, valamint a téves jelölések kiszűrését.

A betegség-specifikus adatok integrálása

Mivel a finanszírozási adatbázisok csak korlátozottan tartalmaznak specifikus orvosszakmai adatokat, a szakmai regiszterekkel történő integrálásuk ajánlott. Elemzésünk során olyan szakterület-specifikus adatok bevonása is szükségessé vált, amelyek integráltan csak a Nemzeti

Rákregiszterben érhetőek el. A Nemzeti Rákregiszter adatait fordítókulcs segítségével, a pszeudotajszámok alapján migráltuk az anonimizált adatbázisba. Az emlődaganat oldalíságán kívül a kemoterápia kezdetekor regisztrált tumorstádiumra vonatkozó adatot nyertük ki a Rákregiszterből.

A másik fontos, felhasznált betegségsspecifikus adatforrás a betegek által kiváltott, vényköteles gyógyszerekre vonatkozó, gyógyszerárakból eredő jelentésekből származó NEAK-adatbázis volt. Ez az adatbázis 2010. január 1-jétől kezdődően tartalmazza a kiváltott gyógyszereket a hozzájuk tartozó hatástani csoporttal (ATC) és a gyógyszer konkrét kiserelését azonosító OEP-TTT-kóddal. Ezen adatbázis adatait az ÁEEK segítségével a pszeudotaj-kapcsolati kulcs alapján integráltuk a vizsgálatba.

Az elemzendő betegcsoport azonosítása

Az adatfeltáró elemzések során szerzett tapasztalatokat követően úgy ítéltük meg, hogy a malignus betegségben szenvedő betegeket a legmegbízhatóbban és a legnagyobb érzékenységgel a patológiai ambulánslapokon megadott diagnózisok alapján lehet azonosítani. A patológiai ambulánslapok adatait az 54-es, az 54-gyel kezdődő négyjegyű szakmakódok, a 054-es és a 753-as szakmakódok segítségével azonosítottuk. A tumorok kiindulási lokalizációját az ilyen módon azonosított patológiai jelentéseken rögzített BNO-kódok alapján határoztuk meg. Az elemzéshez azokat a betegeket választottuk ki, akiknél primer malignitásként kizárólag emlődaganatra vonatkozó daganat volt rögzítve, de természetesen az elemzésben maradtak azok a páciensek is, akiknél metastasisra vonatkozó szövettani adat volt megadva.

Elemzésünkbe csak olyan betegeket vontunk be, akiknél doxorubicint tartalmazó protokoll alkalmazását jelentették az ellátók a patológiailag igazolt daganat megjelenése után. Kizártuk viszont azokat a betegeket, akik az emlődaganat igazolódása előtt is kaptak valamilyen kemoterápiát. Ezzel kívántuk kiküszöbölni az esetleges korábbi kezelésekből adódó interferenciát.

A kizárási kritériumok és a szívelégtelenségi végpont azonosítása során a belgyógyászati (01), a kardiológiai (40), a pulmonológiai (19) és az intenzív terápiás (15) szakmafcsoportokba sorolt munkahelyek adatait vettük figyelembe. A szakmafcsoportok azonosításához a korábban ismertett migrált törzstáblát használtuk. Mivel a kemoterápia előtt is meglévő esetleges szívelégtelenség súlyosságára vonatkozó adat nem állt rendelkezésünkre, e zavaró tényező eliminálása érdekében azokat a betegeket nem vontuk be az elemzésbe, akiknél a kemoterápia előtt belgyógyászati jellegű, kardiológiai, pulmonológiai vagy intenzív terápiás ellátóhelyről származó fekvő- vagy ambulánsjelentésben I50-es (szívelégtelenség) vagy I420-as (dilatatív cardiomyopathia) BNO-kód volt rögzítve. Annak érdekében, hogy valóban a korábbi szív-

elégtelenségtől és más, előzetes onkológiai kezelésektől mentes betegeket tudjuk bevonni, az adatbázis első három évéből nem választottunk be betegeket az elemzésbe, ezt az időszakot csak a kizárási kritériumok gyűjtésére használtuk. Mivel a következő fejezetben definiált szívelégtelenségi végpont és a klinikai szívelégtelenség megjelenési időpontja között jelentős latencia valószínűsíthető, a végpont incidenciájának vizsgálata során a nem végpontelérők közül csak azokat a beteget vontuk be az elemzésbe, akiknél minimum 3 éves utánkövetési adat is rendelkezésre állt.

Az elsődleges végpont és az elemzendő változók meghatározása

A szívelégtelenségi végpont definiálása

Elemzésünk elsődleges végpontját a szívelégtelenségre utaló I50-es BNO-kódnak a finanszírozási adatbázisban történő megjelenésére alapoztuk. A végpont definiálása során az elérhető legnagyobb specificitásra törekedtünk. Emiatt csak fekvő szakellátási és halálloki diagnózisokat fogadtunk el. A halálozással nem járó ellátások esetében csak a belgyógyászati jellegű, a kardiológiai és az intenzív terápiás szakmakódú osztályok diagnózisai képeztek végpontot. A halálozással végződő ellátások esetében minden szakmakódú osztályt elfogadtunk, ha előzményi betegségként, alap- vagy társbetegségként, illetve halál-okként (elfogadott diagnózistípusok: 3, 4, 5, B, A, 7, 8, 9) szívelégtelenség szerepelt. Ha csupán közvetlen halál-okként jelent meg az I50-es kód, akkor ezt nem tekintettük végpontnak, mivel ez gyakran krónikus szívelégtelenség nélkül is említésre kerül ebben a pozícióban. Az ambulánsadatok közül a halálozás utáni patológiai jelentések (kórboncolás) halálloki diagnózisait fogadtuk el. Mivel a végpont meghatározása finanszírozási adatokon alapul, a specificitás növelése érdekében, a patológus által megállapított halálloki diagnózis kivételével – arra az időszakra nézve, amelyenél a receptkiváltási adat már rendelkezésre áll (2010. január 1-jétől) – csak akkor fogadtuk el az I50-es végpontot, ha kacsdiuretikum, aldosteronantagonista vagy amilorid receptjének kiváltása is volt a betegnél a kemoterápia kezdete után. Ezzel a metodikával a súlyosabb stádiumú, egyértelműen szívelégtelen betegek azonosítására törekedtünk. Nem tekintettük a beteget végpontelérőnek, ha a kemoterápia kezdete után belgyógyászati, kardiológiai vagy intenzív terápiás osztályon történő ellátás során vagy patológus által megállapított halál-okként szívizominfarktusz vagy tüdőembolia került megállapításra a szívelégtelenségi végpontesemény jelentkezése előtt vagy azzal egyidejűleg.

Az elemzendő változók meghatározása

A prediktív változók meghatározása során az antraciklinkezelés és a többi daganatellenes terápia befolyásoló hatásának vizsgálatához a biológiai és a kemoterápia során jelentett kezelési fázisok azonosításának segítségével kiszámítottuk az alkalmazott szerek kumulatív dózisait.

A sugárkezeléseket az OENO-kódok alapján azonosítottuk a fekvő- és a járójelentésekre építve. A kezelések egy részénél meghatározható volt, hogy érdemben nem érthette a sugár a szívet (koponyabesugárzás, helyi sugárkezelések), ezeket külön kezeltük. Az alkalmazott sugárdózisok nem szerepelnek a jelentésekben, így kumulatív dózist nem tudtunk számolni. Mivel a sugárkezelés oldalíságát a járóadatlapon nem jelentik, a fekvőjelentésekben pedig nem tekinthető hitelesnek ez az adat (mivel nincs finanszírozási következménye), ezt az adatot az emlődaganatra vonatkozóan a Rákregiszterből nyertük ki.

Az onkológiai stádium meghatározásához szintén a Rákregiszter adatait használtuk. Alapvetően a TNM-stádiumot vettük figyelembe, kivéve, ha a TNM-stádium valamelyik értéke hibásan került rögzítésre. Ez esetben a stádiumot a „Kiterjedés” mező alapján állapítottuk meg, melynek értékei az alábbiak lehetnek: (1) *in situ*; (2) a kiindulási szervben belüli; (3) a környező szövetekre, szervekre terjed; (4) regionális nyirokcsomóba áttétet ad; (5) távoli szervbe áttétet ad; (6) nem körülírható, rendszerbetegség. Kutatásunkban a vizsgált kemoterápia kezdete előtti vagy az annak kezdete utáni fél éven belül regisztrált legsúlyosabb stádiumot vettük figyelembe. A statisztikai elemzéshez a betegeket 3 csoportba soroltuk az onkológiai stádium alapján: (1) alacsony onkológiai kockázat, a súlyosabb kockázat tényezői hiányoznak; (2) regionális nyirokcsomóáttét vagy a daganat helyi progressziója a környező szervekre/szövetekre; (3) távoli áttétek jelenléte.

A további prediktív paraméterek meghatározásakor a rizikótényezőként szóba jöhető, az adatbázisból kinyerhető összes tényezőt igyekeztünk figyelembe venni. Ezeket a járó- és fekvőjelentésekből származó BNO-kódok alapján azonosítottuk az alábbiakban részletezettek szerint: cukorbetegség (E10, 11, 12, 13, 14); magas vérnyomás (I10, 11, 12, 13, 15); alacsony kockázatú krónikus coronariabetegség (I25 [kivéve lezajlott infarktus: I252, I253, I255], továbbá angina pectoris [I20]); magasabb kockázatú krónikus coronariabetegség (lezajlott infarktus [I252, I253, I255] és status post-PCI [Z955] vagy status post-CABG [Z951]); krónikus veseelégtelenség (N18, N19, R944); pajzsmirigy-alulműködés (E02, E03); pajzsmirigy-túlműködés (E05); dyslipidaemia (E780, E781, E782, E783, E784, E785).

Statisztikai módszerek

Az elemzésbe bevont daganatos betegek adatait a szívelégtelenségi végpont elérésével összefüggést mutató független változók azonosítása céljából lépésenkénti többváltozós bináris logisztikus regresszióval elemeztük. A modellbe minden lépésben belekerültek azok a változók, amelyeknél a regresszióra adódó szignifikancia (p -érték) $<0,11$, és kikerültek azok, amelyek p -értéke $>0,2$. Szignifikáns összefüggést a végpont bekövetkezésének tekintetében $p < 0,05$ esetén állapítottunk meg.

A statisztikai elemzéseket az SPSS Statistics Version 23 szoftver (IBM Corporation, Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok) segítségével végeztük.

A doxorubicin kumulatív dózisának hatását a lehető legpontosabban kívántuk figyelembe venni a végpont bekövetkezésének vonatkozásában. Pearson-féle khi-négyzet-statisztika segítségével a kumulatív dózis különböző küszöbértékeire (cut-off) kiszámítottuk a végponttal való összefüggést leíró p -értékeket, majd ezeket a küszöbértékek függvényében ábráztuk. A valószínűségi függvény természetes megtörési pontjait (az első derivált lokális minimumai) használva a kumulatív dózist a regressziós analízis céljából kategóriákra osztottuk, s a második vágási értéket annál a legkisebb dózissal határoztuk meg, amelynél a p értéke $<0,05$ volt.

Az antraciklinek mellett alkalmazott egyéb onkológiai szerek közül azokat, amelyeket legalább 90 beteg kapott, hatóanyagoként vontuk be az elemzésbe. Az előzetes elemzések alapján ugyanis a kezelési alcsoportokban a szívelégtelenségi végpont kumulatív incidenciája 5% és 9% között mozgott, s emiatt a kisebb esetszámú alcsoportok közötti különbség statisztikai elemzése már nem lett volna lehetséges. Azon szerek esetében, amelyeknél az egyváltozós vizsgálatban felvetődött a kumulatív dózissal való összefüggés a végpont vonatkozásában, a fentebb leírt módszer segítségével vágási pontokat határoztunk meg a kumulatív dózissal való összefüggés elemzésére.

A többváltozós regressziós analízisben az adatbázisból explorálható alapteregységeket és rizikótényezőket szintén független változóként használtuk. A regressziós modellnek a szívelégtelenségi végpont előfordulására vonatkozó illeszkedését a Hosmer–Lemeshow-tesztel elemeztük.

Eredmények

A doxorubicin kardiológiai kockázatát vizsgáló elemzésünkhez a NEAK-adatbázisban összesen 79 035 olyan beteget azonosítottunk, akinél szövettanilag igazolódott az emlődaganat a vizsgált időszakban (2004–2015). Közülük 28 464 beteg a szövettani megerősítés után – de előtte nem – kapott valamilyen biológiai vagy kemoterápiát, ezek közül 14 105 beteg teljesítette a Módszer című fejezetben említett beválasztási kritériumokat. 12 780-an kaptak valamilyen antraciklinkezelést, és ezen belül 3288 beteg részesült 200 mg/m²-t elérő kumulatív dózissal doxorubicinkezelésben úgy, hogy más antraciklinkezelést nem alkalmaztak náluk. Azt a 380 beteget, aki 200 mg/m²-t el nem érő kumulatív dózisban kapott doxorubicint, kizártuk a további elemzésből, mivel esetükben rövid volt a túlélés, és magas a hiányos onkológiai adatokkal bírók részaránya. Az elemzett betegek klinikai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze. Az onkológiai kezelések megoszlása a 2. táblázatban található. A 3–9 éves követési idő alatt a szívelégtelenségi végpont kumulatív incidenciája 6,2% volt.

1. táblázat | Az elemzett 3288, emlődaganat miatt doxorubicinnel kezelt beteg klinikai jellemzői

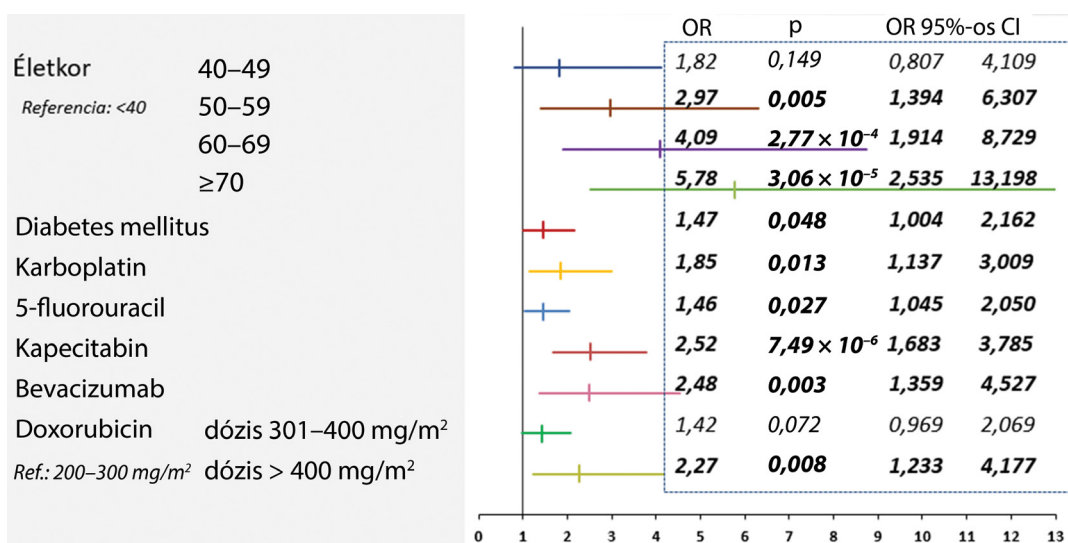
Jellemzők	n	%	Jellemzők	n	%
<i>Korosztályok (év)</i>			<i>Daganatstádium</i>		
<40	347	10,6	Kiindulási szervben belül	855	26,0
40–49	693	21,1	Regionális nyirokcsomóáttét, vagy a környező struktúrákra terjed	1025	31,2
50–59	1151	35,0	Távoli nyirokcsomóáttét vagy egyéb távoli áttét	576	17,5
60–69	840	25,5	Hiányzó adat	832	25,3
70+	257	7,8			
<i>Nem</i>			<i>Meglévő cardiovascularis betegségek és rizikó tényezők</i>		
Férfi	20	0,6	Diabetes mellitus	399	12,1
Nő	3268	99,4	Hypertonia	1921	58,3
			Dyslipidaemia	491	14,9
			Angina pectoris	689	20,9
			Korábbi myocardialis infarctus vagy coronariarevascularisatio	67	2,0

2. táblázat | A daganat elleni kezelések előfordulási aránya a doxorubicincsoportban

Daganatterápia	n	%	Daganatterápia	n	%
Sugárkezelés	2784	84,7	Pirimidinanalógok		
Doxorubicin kumulatív dózis (mg/m ²)			Kapecitabin	277	8,4
200–300	2671	81,2	5-fluorouracil	738	22,4
301–400	520	15,8	Karboplatin	188	5,7
400+	97	3,0	Biológiai terápiák		
Taxánok			Trasztuzumab	710	21,6
Paklitaxel	753	22,9	Bevacizumab	95	2,9
Docetaxel	1835	55,8	Protektív szerek		
Ciklofoszfamid	2988	90,9	Dexrazoxán	194	5,9

A regressziós elemzés alapján a legjelentősebb szívértelenségi rizikónövekedést az idősebb életkor jelentette. Már 50–59 éves korban szignifikáns összefüggést találtunk a nagyobb szívértelenségi kockázat tekintetében, a 40 év alatti korcsoporttal összehasonlítva. A kor előrehaladtával az esélyhányados (OR) egyre nagyobb lett, 70 éves kor felett már 5,78-szoros volt a kockázatok fokozódás (1. ábra). A társbetegségek közül a cukorbetegség jelenléte esetén mutatkozott nagyobb esély a szívértelenség kialakulására.

A szívértelenségi végpont előfordulása tekintetében a doxorubicin kumulatív dózisának összefüggése a 301–400 mg/m² közötti dózistartományban nem volt egyértelműen igazolható (nem szignifikáns trend a nagyobb rizikóra), e fölött viszont már szignifikánsan nagyobb szívértelenségi kockázat (OR: 2,27) volt kimutatható



1. ábra | A többváltozós regressziós elemzés eredménye: a szívértelenségi végponttal összefüggést mutató változók

OR = esélyhányados; CI = konfidenciaintervallum

(a 200–300 mg/m² közötti dózistartományhoz képest) (1. ábra). A szívelégtelenség incidenciájának megoszlását a kumulatív dózis és az életkor függvényében a 2. ábra szemlélteti.

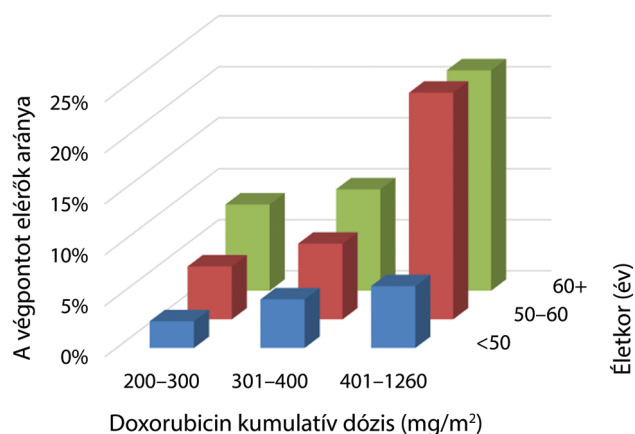
A kezelés kezdetén regisztrált onkológiai stádium és a szívelégtelenség kialakulásának hosszú távú rizikója között nem találtunk összefüggést. A regressziós analízis szerint a stádium nem befolyásolta a kumulatív dózis hatását a szívelégtelenségre nézve. A sugárkezelés sem a bal oldali emlőtumoroknál, sem a teljes csoportban nem volt összefüggésben a nagyobb szívelégtelenségi kockázattal. A gyógyszeres onkológiai kezelések tekintetében jelentősen nagyobb szívelégtelenségi kockázattal járt a karboplatin (OR: 1,85), a kapecitabin (OR: 2,52) és a bevacizumab (OR: 2,48) alkalmazása, míg az 5-fluorouracil jelenléte a kezelésben mérsékeltebben fokozta a kockázatot (OR: 1,46). Ezen szerek közül egyiknél sem találtunk arra utaló eredményt, hogy a hatás a kumulatív dózissal összefüggésben lenne. A várakozással ellentétben a trasztuzumab esetében nem találtunk fokozott rizikót a szívelégtelenség kialakulására vonatkozóan.

Megbeszélés

Elemzéseink során az antraciklinkezelésekhez kapcsolódó szívelégtelenségre vonatkozóan az első átfogó, a társbetegségeket, a receptkiváltási adatokat, továbbá az onkológiai kezelések adatait, a kumulatív dózisokat és a daganatstádiumot is magában foglaló többváltozós epidemiológiai vizsgálatot végeztünk el. Az elemzéshez anonimizált módon integráltuk a NEAK járó-, illetve fekvőbeteg-finanszírozási adatbázisát, gyógyszerkiváltási adatbázisát, továbbá a Nemzeti Rákregiszter adatait. A szívelégtelenségi végpont megállapításához haláloki, hospitalizációs és receptkiváltási adatokat használtunk.

A doxorubicinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség elemzése

A doxorubicinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség vonatkozásában, a 3–9 éves követés során, 6,2%-os kumulatív incidenciát észleltünk a vizsgált emlődaganatos betegcsoportban. Az elemzés adatforrásaiból adódóan a kapott incidencia csak közelítő értéknek tekinthető. Az alacsonyabb dózistartományhoz képest már a doxorubicin 301–400 mg/m² közötti kumulatív dóziséknél kimutatható volt a nem szignifikáns tendencia a szívelégtelenség fokozott rizikójára, e felett pedig egyértelműen fokozódott a kockázat (1. és 2. ábra). Ezek az eredmények jól korrelálnak a korábban publikált, kisebb klinikai vizsgálatok során észlelt 400–450 mg/m² közötti szívelégtelenségi küszöbdózisértékkel [11]. A vizsgált betegek között a döntő többség (97,0%) nem kapott 400 mg/m²-t meghaladó kumulatív dózist, a jelenlegi gyakorlat szerint ugyanis, a szívelégtelenség rizikója miatt, a nagyobb kumulatív dózisos adását kerüljük. Így a szív-



2. ábra | A szívelégtelenségi végpontot elérők aránya a doxorubicin kumulatív dózis és az életkor szerinti csoportokban

elégtelenség kialakulása terén egyéb tényezők játszanak fontosabb szerepet. A korábbi klinikai vizsgálatok alapján már ismert volt, hogy a 65 év feletti életkor jelentősen fokozza a doxorubicinhez kapcsolódó szívelégtelenség kockázatát [11, 13]. Elemzésünk során a lényegesen nagyobb betegszám révén azonban a korábbi publikációkhoz képest részletesebb rizikóelemzést tudunk végezni. Eredményeink szerint már 50 éves kor felett szignifikánsan nő a kockázat, majd a kor előrehaladtával egyre nagyobb mérvű a rizikófokozódás (1. ábra). A kockázatot a cukorbetegség meglete szintén fokozza. Mivel az általános betegpopulációban is ismert a magasabb életkorhoz és a diabeteshez kapcsolódó fokozott szívelégtelenségi kockázat [22], nem meglepő ezeknek a betegeknek a fogékonysága a doxorubicinkezelés kapcsán kialakuló szívelégtelenségre. A további onkológiai gyógyszerrelést illetően a fluoropirimidinekhez fokozott szívelégtelenségi kockázat kötődött, az 5-fluorouracil esetén enyhébb (OR: 1,46), a kapecitabin esetén nagyobb mértékű (OR: 2,52) volt az esélyfokozódás. A fluoropirimidinek jól ismertén fokozzák az akut coronaria szindróma gyakoriságát, de direkt myocardiumkárosító hatásukról korábban csak esetismertetéseket közöltek [23, 24]. Egy újabb, prospektív összehasonlító elemzés szerint azonban – eredményeinkhez hasonlóan – a cardiotoxicitás kombinált (ischaemiás és szívelégtelenségi) végpontjának tekintetében a kapecitabin nagyobb rizikóval járt, mint az 5-fluorouracil (OR: 1,86); a különbség oka még nem tisztázott [25]. A platinaalapú szerek közül a betegcsoportban a karboplatin került alkalmazásra, ehhez a kezeléshez kapcsolódóan is nagyobb szívelégtelenségi esély volt megfigyelhető. Eddigi ismereteink szerint ezek a szerek az endothelfunkció károsítása révén akut thromboticus eseményeket, illetve QT-megnyúlás révén ritmuszavart okozhatnak [7, 26], ám az antraciklinekhez köthető cardiotoxicitást potenciózó hatásukról eddig nem volt adat. Az észlelt eltérés összefüggésben lehet a platinaalapú szerek alkalmazását követően hosszabb távon észlelhető, cardiovascularis morbiditást fokozó hatással [26].

Vizsgálatunkban a biológiai terápiák közül a trasztuzumab- és a bevacizumabkezelés volt jelen értékelhető esetszámban. A bevacizumab esetén kimutatható volt a nagyobb kockázat, a trasztuzumab esetén a várakozással ellentétben nem. Ennek oka valószínűleg az, hogy jelenleg a trasztuzumabot folyamatos echokardiográfiás kontroll mellett alkalmazzák, így a tartós, súlyos szívelégtelenség kialakulása jelentős részben elkerülhető [27]. A bevacizumab mint a vascularis endothelialis növekedési faktort gátló antitest – jól ismert – gyakran magas vérnyomást okoz, ez idézheti elő a szívelégtelenség progresszióját [7, 28]. Eredményeink hasonló rizikófaktorokra utalnak a bevacizumab alkalmazása mellett, mint amilyen a klinikai vizsgálatok metaanalízisében mutatkozott a súlyos szívelégtelenség tekintetében [29].

A korábban közölt epirubicinvizsgálatunk [30] eredményeivel való összevetés után megállapítható, hogy a kialakuló szívelégtelenség kockázati tényezői nem teljesen egyeznek a doxorubicin- és az epirubicinkezelés esetében.

Korlátok

A vizsgálat jelentős részben finanszírozási adatokon alapul, ebből potenciálisan többféle limitáció adódhat. Erre tekintettel a lehető leghomogéner betegcsoport kiválasztására, továbbá a vizsgálati végpont meghatározása terén a lehető legnagyobb specificitás elérésére törekedtünk. Mindezek miatt a szívelégtelenség incidenciájára vonatkozóan csak közelítő eredményt kaphattunk. Mivel a vizsgált adatbázis nem tartalmaz echokardiográfiás adatot, a szisztolés és a diasztolés eredetű szívelégtelenség nem volt differenciálható.

Következtetés

A jelenleg publikált eredményeink alapján megállapítható, hogy a doxorubicinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kockázatát fokozza a magas kumulatív dózis (>400 mg/m²), az 50 év feletti életkor, a meglévő cukorbetegség, a karboplatin, a fluoropirimidinek és a bevacizumab additív alkalmazása. Az onkológiai kezelések megkezdésekor a szívelégtelenség kialakulására vonatkozó kockázat és az általános cardiovascularis rizikó együttes értékelésével lehet a betegek optimális onkológiai és kardiológiai ellátását megtervezni.

Anyagi támogatás: A „Világ színvonalú intelligens és inkluzív egészségügyi információs és döntéstámogató keretrendszer (Analytic Healthcare Quality User Information) kutatása” című, VKSZ_12-1-2013-0012. számú projekt keretében a kutatást Magyarország Kormánya támogatta.

Szerzői munkamegosztás: F. Gy.: Az elemzés módszertanának kidolgozása, az adatok értelmezése, a kézirat első

változatának elkészítése, majd véglegesítése. F. V. Á.: A kutatás módszertani irányítása, az adatbázis-elemzés módszereinek kidolgozása. K. T.: Az elemzendő adatokhoz való hozzáférés biztosítása, az elemzési módszertan kidolgozásában történő részvétel. H. L.: Az elemzési módszertan kidolgozásában történő részvétel. K. I.: Az elemzendő adatokhoz való hozzáférés biztosítása, a kézirat kritikus revíziója. V. G.: A kézirat kritikus revíziója. P. Cs.: Az elemzendő adatokhoz való hozzáférés biztosítása. F. T.: Részvétel az elemzés koncepciójának kidolgozásában, továbbá a kutatás felügyelete. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Jemal A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005; 294: 1255–1259.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 7–34.
- [3] Kásler M, Ottó S, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 84–89. [Hungarian]
- [4] Tong L, Ahn C, Symanski E, et al. Effects of newly developed chemotherapy regimens, comorbidities, chemotherapy-related toxicities on the changing patterns of the leading causes of death in elderly patients with colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1234–1242.
- [5] Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 547–558. [Correction: *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 620.]
- [6] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 309–325.
- [7] Page RL 2nd, O’Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e32–e69. [Correction: *Circulation* 2016; 134: e261.]
- [8] Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3808–3815.
- [9] Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979; 91: 710–717.
- [10] Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1447–1453.
- [11] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
- [12] Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002; 13: 503–512.
- [13] Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107: 443–450.
- [14] Fogarassyné Vathy Á, Kósa I, Vassányi I, et al. Ensuring the anonymity of patients during analysis of medical data containing

- geographic information. [A betegek anonimitásának biztosítása a földrajzi elhelyezkedésre kiterjedő egészségügyi adatelemzések során.] *Interdiszciplináris Magyar Egészségügy* 2016; 15: 46–50. [Hungarian]
- [15] World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191–2194.
- [16] Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D. Applicability of hospital reports submitted for reimbursement purposes for epidemiological studies based on the example of ischemic cerebrovascular diseases. [A kórházi adatlapok jelentésének alkalmazhatósága epidemiológiai elemzésekre az ischaemiás cerebrovascularis betegségek példája alapján.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1540–1546. [Hungarian]
- [17] Jermendy G, Kempler P, Abonyi-Tóth Z, et al. Changes in features of diabetes care in Hungary in the period of years 2001–2014. Aims and methods of the database analysis of the National Health Insurance Fund. [A cukorbeteg-ellátás mutatóinak alakulása Magyarországon 2001–2014 között. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének célja és módszertana.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1259–1265. [Hungarian]
- [18] Boncz I, Sebestyén A, Csákvári T, et al. Performance indicators of cardiac rehabilitation in Hungary. [A kardiológiai rehabilitáció teljesítménymutatói Magyarországon.] *Orv Hetil.* 2019; 160(Suppl 1): 6–12. [Hungarian]
- [19] Decree No. 2/2004 (XI. 17.) of the Minister of Health on the registration of health service providers and their operating licenses, and on the professional health register. [2/2004. (XI. 17.) EüM rendelet az egészségügyi szolgáltatók és működési engedélyük nyilvántartásáról, valamint az egészségügyi szakmai jegyzékről.] Available from: http://njt.hu/cgi_bin/njt_doc.cgi?docid=82857.345228 [accessed: January 21, 2017]. [Hungarian]
- [20] Decree No. 11/2012 (II. 28.) of the Minister of National Resources on the registry of anti-cancer drugs with support from the National Health Insurance Fund of Hungary. [11/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet az Egészségbiztosítási Alapból a 959A-L, valamint 9511–9515 homogén betegségcsoportok szerint finanszírozott daganatellenes terápiákról.] Available from: http://njt.hu/cgi_bin/njt_doc.cgi?docid=146549.371190 [accessed: January 21, 2017]. [Hungarian]
- [21] National Health Insurance Fund of Hungary. Curative and preventive care. Outpatient care. Chemotherapeutic protocols. [Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő. Gyógyító-megelőző ellátás. Járóbeteg Szabálykönyv. Kemoterápiás protokollok.] Available from: http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyito_megelőzo_ellatas/szabalykonyvek/kemo_prot.html [accessed: January 11, 2017]. [Hungarian]
- [22] Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1712–1719.
- [23] Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J.* 2012; 19: 453–458.
- [24] Endo A, Yoshida Y, Nakashima R, et al. Capecitabine induces both cardiomyopathy and multifocal cerebral leukoencephalopathy. *Int Heart J.* 2013; 54: 417–420.
- [25] Peng J, Dong C, Wang C, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. *Cancer Commun (Lond).* 2018; 38: 22.
- [26] van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4370–4378.
- [27] Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 581–587.
- [28] Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 632–638.
- [29] Qi WX, Fu S, Zhang Q, et al. Bevacizumab increases the risk of severe congestive heart failure in cancer patients: an up-to-date meta-analysis with a focus on different subgroups. *Clin Drug Investig.* 2014; 34: 681–690.
- [30] Fogarassy G, Vathy-Fogarassy Á, Kenessey I, et al. Risk prediction model for long-term heart failure incidence after epirubicin chemotherapy for breast cancer – a real-world data-based, nationwide classification analysis. *Int J Cardiol.* 2019; 285: 47–52.

(Fogarassy György dr.,
Balatonfüred, Gyógy tér 2., 8230
e-mail: fogarassy@mail.bfkor.hu)

Az Orvosi Hetilap 2020, 161, 896. oldalán (21. szám) megjelent OH-Kvízre egy helyes megfigyelés érkezett.

A beküldő: *Dr. Bíró László* (Budapest).

A nyertesnek szívből gratulálunk.

Nyereményét – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.