

Az immunellenőrzőpont-gátló onkológiai terápiák kardiovaszkuláris mellékhatásai

Drobni Zsófia Dóra¹, Varga V. Zoltán², Pozsonyi Zoltán³,
Szűcs Andrea¹, Becker Dávid¹, Vágó Hajnalka^{1,4}, Merkely Béla^{1,4}



A szerző
video-összefoglalója

¹Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, MTA-SE Lendület Kardioonkológiai és
Kardioimmunológiai Kutatócsoport, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Sportorvostan Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Drobni Zsófia Dóra, e-mail: drobni.zsofia@semmelweis.hu

Az elmúlt 30 évben jelentős előrelépés történt a daganatellenes terápiákban. Az immunterápiák bevezetése számottevően javította az onkológiai betegek túlélését. Az immunellenőrzőpont-gátlók (ICI) az immunterápiáknak leggyakrabban alkalmazott típusát képviselik. A daganatos betegek emelkedett kardiovaszkuláris rizikóval rendelkeznek nem csupán a közös rizikófaktorok miatt, hanem bizonyos daganatellenes terápiák is jelentős kardiovaszkuláris mellékhatással járhatnak. A kardiovaszkuláris megbetegedések patomechanizmusában a gyulladás és az immunrendszer meghatározó szerepe jól ismert. Ezek alapján felmerül, hogy az ICI-terápiában részesülő daganatos betegek fokozott kardiovaszkuláris kockázattal rendelkezhetnek. Az alábbiakban rövid áttekintést adunk az ICI-terápia kardiotoxicitásának előfordulásáról, diagnosziséjáról, kezeléséről és szűréséről. Ezen túl ismertetjük az idén nyáron publikált Európai Kardiológus Társaság témába illő ajánlásait is.

Kulcsszavak: immunterápia, immunellenőrzőpont-gátló, myocarditis, ateroszklerózis, rizikó, szívelégtelenség

Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitor therapies

During the last 30 years, anticancer therapies have significantly advanced. The introduction of immunotherapies has significantly improved the survival of cancer patients. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are the most commonly used immunotherapies. Patients with cancer are at increased cardiovascular risk not only because of shared risk factors but also due to the cardiotoxic effects of some anticancer therapies. The pivotal role of inflammation and the immune system in the pathomechanism of cardiovascular disease is well known. Based on these, cancer patients receiving ICI therapy may be at increased cardiovascular risk. Here, we briefly review the incidence, diagnosis, treatment, and screening for cardiotoxicity of ICI therapy. We also present the relevant recommendations of the European Society of Cardiology published in the summer of 2022.

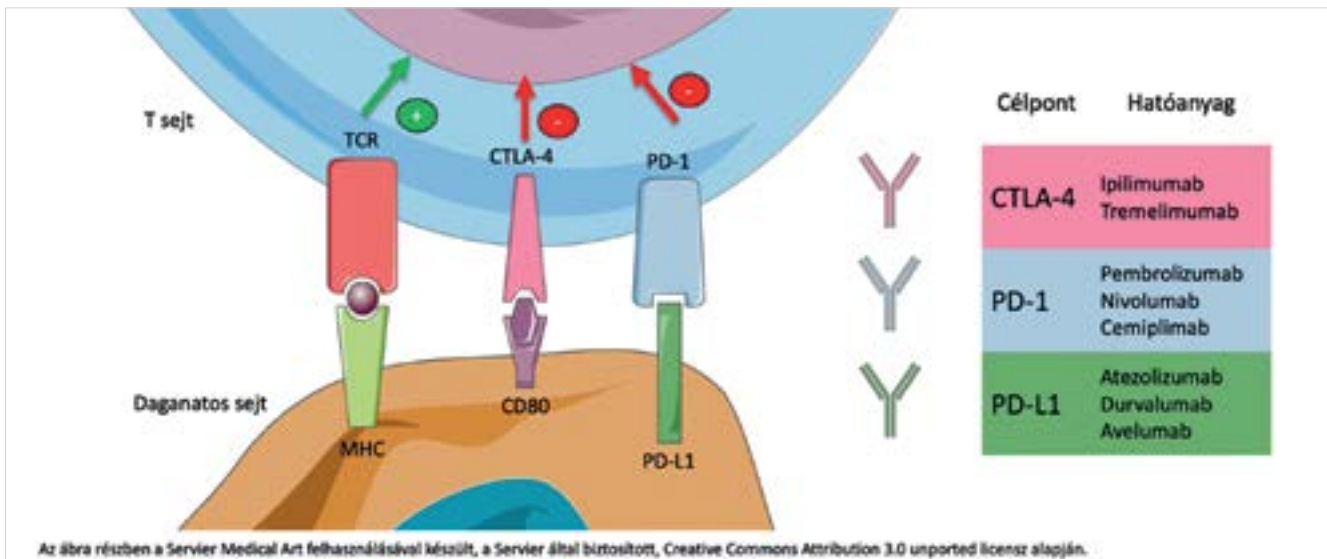
Keywords: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, myocarditis, atherosclerosis, risk, heart failure

Immunellenőrzőpont-gátlók

Az elmúlt évtizedben az immunterápia megjelenésével drámaian megváltozott az onkológiai farmakoterápia (1). Az immunterápia olyan típusú daganatellenes kezelés, amely az immunrendszer aktivitásának a fokozását

használja ki a rák elleni küzdelemben. Az immunellenőrzőpont-gátlók (ICI), olyan három fő támadásponttal rendelkező monoklonális antitestek, amelyek az immunsejtek aktiválásának tumor általi gátlását fordítják vissza. Azáltal, hogy monoklonális antitestekkel blokkolják ezen immunellenőrző-pontok kötődését

A kézirat 2022. 12. 02-án érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 03. 21-én került elfogadásra.



1. ÁBRA. Az immunellenőrzőpont-gátlók működése. TCR: T-sejt-receptor, MHC: fő hisztokompatibilitási rendszer, CTLA-4: citotoxikus T-lymphocytá asszociált antigén-4, PD-1: sejthalál-receptor-1, PD-L1: programozott sejthalál-ligand-1

partnerfehérjékhez, az ICI feloldja ezt a „kikapcsoló” jelzést, így felszabadítva a T-sejteket a gátlás alól, és egy fokozott adaptív immunválasz indításával elősegítik a rákos sejtek elpusztítását (1, 2).

A citotoxikus T-lymphocytá asszociált antigén-4 (CTLA-4) ellen irányuló, melanómában történő első ICI, 2011-es engedélyezését, majd 2014-ben a programozott sejthalál-receptor-1-et (PD-1), illetve programozott sejthalál-ligand-1-et (PD-L1) célzó szerek engedélyezését követően drámai változás következett be a daganatos betegek ellátásában (3, 4). Jelenleg a három engedélyezett ICI célzott útvonala a CTLA-4, a PD-1 és a PD-L1 (1. ábra) immunellenőrző-pontok gátlása. Az Egyesült Államokban jelenleg a rákos betegek akár 36%-a jogosult lehet az ICI-terápiára az engedélyezett szerek közül legalább egyre (5). Az ICI-terápiát Magyarországon leggyakrabban tüdődaganat és melanoma kezelése során alkalmazzák, azonban kisebb számban hematológiai, fej-nyak, urológiai, gasztrointesztinális, emlő és nőgyógyászati daganatos betegeknél is találkozhatunk ICI-terápiával. 2020-ra több mint 50 féle daganattípusban használták már az ICI-terápiát akár monoterápiában vagy kemoterápiával kombinációban, első- vagy másodvonalbeli terápiként, és előreláthatólag a jelenleg zajló számos nemzetközi klinikai vizsgálat alapján az indikációk köre jelentősen bővülni fog a közeljövőben (3). Mindezek miatt kiemelt jelentőségű az ICI-terápia mellékhatásainak ismerete, amelyek közül a kardiavaszkuláris rendszert érintő hatások sokszor súlyosak és akár életet veszélyeztető állapotot is jelenthetnek.

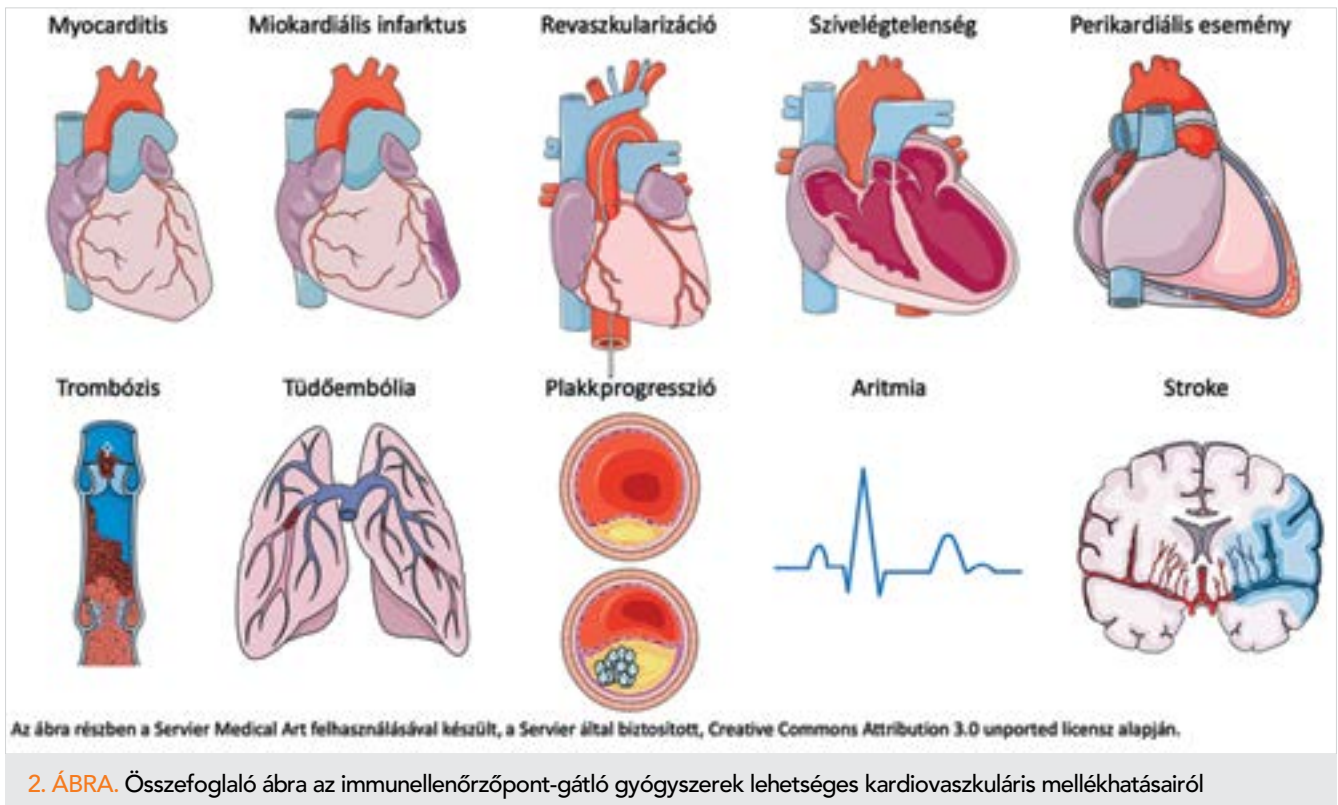
Az immunrendszer aktiválása a fentebb említett módon nem specifikus, az ICI-terápia az immunsejtek nem daganatos szövetek elleni túlzott aktiválódását is kiválthatják, ezáltal immunkapcsolt mellékhatásokhoz (irAE) vezethetnek (2). A leggyakoribb irAE-k között szere-

pel a dermatitis, colitis, pneumonitis, valamint a legritkább, de legsúlyosabb mellékhatás a myocarditis (6). Az irAE-k kezelésében kiemelt fontosságú a súlyosság alapján történő kezelés, illetve a kortikoszteroid helyes dózisének megválasztása (7). Az ICI-asszociált myocarditisben szenvedő betegről elmondható, hogy a tünetek korán jelentkeztek (medián 30 nappal a kezdeti ICI-expozíció után), és a mortalitás elérheti akár az 50%-ot is (8).

A kardiavaszkuláris mellékhatások nem merülnek ki a nagy figyelmet kapó ICI-asszociált myocarditisben, hosszabb távon vezethetnek megnövekedett ateroszklerózis-progresszióhoz, magas vérnyomáshoz, szívégtelenséghez, aritmiákhoz, iszkémiás kardiavaszkuláris eseményekhez, stroke-hoz, perikardiális betegséghez vagy mélyvénás trombózishoz, illetve tüdőembóliához is (2. ábra) (9–12). Az alábbiakban rövid áttekintést adunk az ICI-terápia kardiotoxicitásának epidemiológiájáról, diagnosízáról, kezeléséről és szűréséről a 2022 nyarán publikált Európai Kardiológus Társaság kardi-onkológiai ajánlásának fényében (13).

ICI-asszociált myocarditis

Az irAE-k gyakoriak, a betegek 70-90%-ánál klinikailag kimutatható irAE-k fordulnak elő, az esetek 10-15%-ában súlyos lefolyással (14). Ezek az irAE-k jellemzően a terápia korai szakaszában (<12 hét) jelentkeznek. Mechanizmusukat tekintve több elmélet is létezik. Feltételezhető, hogy az ellenőrzőpont-blokád hatására a már meglévő toleráns, de autoreaktív T-sejtek aktiválódnak a periférián. Másodsorban, keresztreaktivitás alakulhat ki a daganatellenes immunválasz célpontja (tumorsejtek és tumor mikroökönyezet) és a normál szövetek között (molekuláris mimikri). Harmadsorban, pedig felté-



telezhető, hogy a T-sejt-receptorok a tumor antigénjétől eltérő, de szerkezetileg hasonló, vagy akár homológ antigéneket, például a troponint célozhatják (15).

Az ICI-asszociált myocarditis a szívizomsejtek gyulladásos megbetegedése, szövettani képe hasonló a szívtranszplantált betegek allograft rejekciójánál látott képhez. Patológiailag úgy határozható meg, mint a szívizomzatban belüli gyulladásos infiltrátumok, nem iszkémiás eredetű szívizomsejt-degenerációval és nekrozissal vagy anélkül (16). Az ICI-asszociált myocarditis előfordulási gyakorisága nagyjából 1% és 2% körüli, azonban kimenetele rendkívül rossz (17). A betegség során a halálozási arány 27 és 39% közötti, illetve súlyos nemkívánatos kardiavaszkuláris esemény akár a betegek felében is előfordulhatnak (18, 19). Nemzetközi regiszterből származó adatok arra utalnak, hogy az ICI-asszociált myocarditis jellemzően a kezelés megkezdését követően korán jelentkezik (17, 19), a kezelés kezdetétől számított medián 34 és 65 nap között. Az esetek 81%-a az első ICI-adagot követő 3 hónapon belül jelentkezett (19). Egyes esetekben azonban akár több hónappal és évekkel az ICI-terápia megkezdését követően is előfordulhat myocarditis. Nem világos azonban, hogy ezek a későn jelentkező esetek a korábban kezdődött myocarditis késői diagnózisát, az ICI beadása után későn kialakuló myocarditist vagy a tartós szisztémás immunaktiváció és gyulladás következtében kialakuló cardiomyopathiát jelentik-e (17). A kombinált ICI-terápiában részesülő betegek (esélyhányados [OR] = 1,93; 95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 1,19–3,12; p=0,008), a női nem (OR = 1,92; 95%

CI: 1,24–2,97; p=0,004) és a 75 év vagy idősebb életkor (OR = 7,61; 95% CI: 4,29–13,50; p<0,001) magasabb rizikót jelenthet myocarditisre (17). A betegek 25%-ánál egyidejűleg myositis, 10%-ánál pedig myasthenia gravis is felléphet. A egyidejű myositis, myasthenia és a myocarditis rosszabb kimenetellel jár, gyakran említik a szindrómát „halálos triád”-ként (20).

Az ICI-asszociált myocarditis diagnózisához kétféle úton juthatunk, biopsziás minta által igazolt hisztopatológiai diagnózissal vagy klinikai diagnózissal (1. táblázat) (13).

A mindennapi gyakorlatban nehezen megválaszolható kérdés, hogy az ajánlásban is megfogalmazott „új keletű, vagy terápia előtti szinthez képest jelentős troponinszint-emelkedés” mennyi is pontosan. Tekintettel arra, hogy nincsen a témában releváns publikáció, illetve, hogy minimálisan emelkedett troponinszint mellett is előfordul myocarditis, az ajánlás szerzői a konkrét megfogalmazás mellőzése mellett döntöttek. Egyedüli útmutatásnak annyit javasolnak az ajánlás szerzői, hogy jelentős troponinszint-emelkedés és változás az, ami a teszt hibahatárán kívül esik.

Azon betegek esetében, akiknél az ICI-kezelés megkezdése után korán (különösen 3 hónapon belül) új kardiális eltérések vagy tünetek jelentkeznek, a myocarditist kell munkadiagnózissal tekinteni és kizárni. Természetesen a koszorúér-iszkémiára is gondolni kell, de ezen populációban fontos, hogy a myocarditis maradjon az elsődleges munkadiagnózis. Hasonlóképpen, a stabil koszorúér-betegség jelenléte sem zárhatja ki az ICI-asszociált myocarditis lehetőségét. Ha

1. TÁBLÁZAT. ICI-asszociált myocarditis diagnosztikai kritériumai (hisztopatológiai vagy klinikai). A táblázat részben az ESC kardi-onkológiai ajánlás alapján készült (13)

Hisztopatológiai diagnózis (endomiokardiális biopszia)	Fénymikroszkópos vizsgálat alapján multifokális gyulladással járó sejtes infiltráció, szívizomsejt-vesztéssel
Klinikai diagnózis	Kardiális troponinszint emelkedése (új keletű, vagy terápia előtti szinthez képest jelentős emelkedés) 1 major vagy 2 minor kritériummal
	Major kritérium:
	• Lake Louise-kritériumok teljesülésével akut myocarditist igazoló szív-MR-vizsgálat
	Minor kritérium:
	• Klinikai megjelenés
	• Kamrai ritmuszavarok, szív megállás, új keletű vezetési zavar
	• Csökkent balkamra-funkció (regionális falmozgászavarral vagy anélkül, nem takotsubo jelleggel)
	• Egyéb immunkapcsolt mellékhatás, főként myositis, myopathia, myasthenia gravis
	• Lake Louise-kritériumok teljesülése nélküli, myocarditisre utaló szív-MR-vizsgálat

a koszorúér-betegség súlyossága nem áll arányban a szívizom-károsodás mértékével, különösen aktív vagy nemrégiben alkalmazott ICI esetén, akkor is mérlegelni kell a myocarditist (17). Az ICI-terápia leállítását, a beteg hospitalizálását, telemetriás monitorozását mellett javasolt az immunszuppresszió (nagy dózisú vénás kortikoszteroid) azonnali megkezdése, a megerősítő vizsgálatok késedelme nélkül (13).

Az instabil betegeknél szívkatéterezést javasolt végezni az akut koronáriszindróma kizárása érdekében, endomiokardiális biopsziával (17). Amennyiben a biopsziás minta hisztopatológiailag myocarditisnek megfelel, további diagnosztikai eljárás nem szükséges. A később részletezettnek megfelelően indítható/ folytatható az immunszuppresszív kezelés.

Klinikai diagnózis esetén szükséges kizárni az akut koronáriszindrómát, valamint az akut fertőzőes eredetű myocarditist. Klinikai megjelenés alapján az alábbi tünetek közül bármelyik utalhat ICI-asszociált myocarditisre: fáradtság, izomfájdalom, mellkasi fájdalom, diplopia, ptosis, légszomj, ortopnoe, alsó végtagi ödéma, szívdobogásérzés, szédülés, kábultság, syncope, izomgyengeség, vagy kardiogén sokk (13).

A tünetek a kóros biomarkerral járó tünetmentességtől a nem specifikus tüneteken, például fáradékonyságon át a hemodinamikai instabilitással járó fulmináns tünetekig terjedhetnek (21). Mivel a tünetek skálája széles, minden releváns riasztó tünetnek azonnali vizsgálatot kell kiváltania, és szükség esetén kardiológiai/kardi-onkológiai szakorvoshoz kell irányítani a beteget (17). A potenciálisan fulmináns lefolyás miatt az azonnali és pontos diagnózis döntő fontosságú, annak érdekében, hogy az ICI-t azonnal abba lehessen hagyni és hatékony kezelést időben el lehessen kezdeni (18, 21). Az EKG a betegek 89%-ánál kóros, de a normális EKG nem zárja ki a myocarditist (19, 22). A troponin és a natriuretikus peptid (NP) biomarkerek hasznosak a myocarditis diagnózisában és prognózisának meghatározásában. Az adatok arra utalnak, hogy mind a felvételi, mind a csúcs troponinszint összefügg a későbbi nemkívánatos kardiális eseményekkel, sok esetben azonban a troponinszint csak minimálisan emelkedett (19). To-

vábbi, széles körben elérhető és olcsó vizsgálat a kvantitatív vérvkép, ezen belül is az abszolút lymphocyták és neutrofilszámok, illetve ezen kettő aránya, amely összefüggést mutat a betegség kimenetelével. ICI-terápiát kapó betegek között, azoknál, akiknél ICI-asszociált myocarditis fog kialakulni, az abszolút lymphocytaszám csökkenése a terápia kezdetétől vizsgálva jelentősebb, továbbá az abszolút lymphocytaszám csökkenésének mértéke összefüggést mutat a súlyos nemkívánatos kardiológiai események kialakulásával (23).

A TTE (transthoracalis echokardiográfia) az elsővonalbeli nem invazív képalkotó vizsgálat az ICI-hez társuló myocarditis értékelésében. Az ICI-asszociált myocarditisben szenvedő betegek >60%-ánál az LVEF megtartott (19, 24). A betegség diagnosztikájában további támpontot adhat a globális longitudinális strain (GLS) mérés, amelynek csökkent értéke megtartott balkamra-funkció mellett jelezheti a myocarditist, valamint mind megtartott és csökkent balkamra-funkció mellett összefüggést mutat a betegség kimenetelével. Minden egyes százalékos csökkenése a szívbetegség és a halálozás 1,5-szeres növekedésével járt a csökkent, és 4,4-szeres növekedéssel a megtartott balkamra-funkcióval rendelkező betegeknél (25, 26).

A szív-MR az aranystandard képalkotó vizsgálat a myocarditis diagnózisában (27). A myocarditis szív-MR-diagnózisához a Lake Louise-kritériumoknak kell teljesülni, amelyek a myocardium szöveti jellemzését, T1-mapping és T2-mapping eltérések, késői típusú kontrasztanyag-halmozás, illetve a myocardium-ödéma jelenlétét használják (28, 29). Amennyiben a szív-MR-vizsgálat során a Lake Louise-kritériumok alapján a myocarditis diagnózisa biztos, a klinikai diagnózis során a major kritérium teljesül. Amennyiben a Lake Louise-kritériumok nem teljesülnek, de a szív-MR-vizsgálat myocarditisre utal, minor kritérium teljesül (13). Az egyéb szív-MR-technikák, mint például a T1- és T2-térképezés és az extracelluláris térfogat kiszámítása tovább javíthatja a diagnosztikai és prognosztikai értéket (30).

A kortikoszteroidok az elsővonalbeli immunszuppresszív szerek az ICI-asszociált myocarditis kezelésé-

ben. A metilprednizolon általában 500-1000 mg/nap adagban javasolt kezdeni minimum három napig (13). Egy multicentrikus vizsgálatban a kortikoszteroidok nagyobb kezdő dózisa (napi >500 mg metilprednizolon) és korábbi megkezdése (a felvételt követő 24 órán belüli) jobb kimenetellel járt együtt (18). Javuló állapot esetén az intravénás kortikoszteroidokat orális prednizolon követi (1 mg/kg/nap), majd egy óvatos leépítési terv (10 mg/hét) troponinszint és EKG követése mellett, amely akár 6-12 hét is lehet. Instabil betegeknél vagy olyan betegeknél, akik nem reagálnak a nagy dózisú kortikoszteroidra, másodvonalbeli immunszuppresszánsok használatát kell mérlegelni (13). Jelentős preklinikai és klinikai kutatások vannak folyamatban célzott farmakoterápiás eljárások bevezetésére, amelyekkel hatékonyabban kezelhető, vagy akár megelőzhető lehetne az ICI-terápiák kardiotoxicitása. Az irodalom alapján előnyös lehet a korábban autoimmun betegségek kezelése során alkalmazott abatacept (CTLA-4 fúziós fehérje) off-label alkalmazása (31), vagy olyan biológiai terápia bevetése, mint a TNF-alfa-gátló monoklonális antitestek (rheumatoid arthritis és gyulladásos bélbetegségek kezelésére indikált jelenleg) vagy az IL-17 gátlószer (psoriasis kezelésében indikált jelenleg) (32).

Kardiovaszkuláris események

Ateroszklerózis

Az ICI-terápia szélesebb körű elterjedését követően, az ICI-asszociált kardiotoxicitás leginkább a myocarditist jelentette, tekintettel az ezzel járó magas mortalitásra. Azonban a 2020-as évek közepe óta publikálásra került néhány kohorszvizsgálat, amelyek az ICI-terápia és egyéb kardiotoxicitások közötti összefüggést vizsgálták. Ezek alapján, egyre világosabbá válik, hogy az ICI-asszociált kardiotoxicitás nem csupán az ICI-asszociált myocarditis formájában jelentkezhet, hanem az ICI-terápia a kardiavaszkuláris események, és más kardiavaszkuláris szövődmények kockázatát is növeli (2. ábra) (9, 33–35). Az immunrendszer és gyulladás szerepe a kardiavaszkuláris megbetegedések patomechanizmusában jól ismert (36). Továbbá az immunsejtek az ateroszklerotikus plakkok fontos komponensei. Alapkutatásból származó adatok igazolták, hogy az immunellenőrző-pontok kiemelten fontos negatív regulátor szerepet töltenek be az ateroszklerotikus folyamatokban is (37, 38). Nemrégiben *Poels és munkatársai* kimutatták, hogy hyperlipidaemiás egérmodellben a rövid távú, 6 héten keresztül ICI-vel történő kezelése felgyorsította az ateroszklerózis progresszióját azáltal, hogy túlnyomórészt T-sejtek által vezérelt gyulladást indukált. Ezen egerekben az ICI-terápia nagyobb nekrotikus maggal és kevesebb kollagénnel rendelkező plakkok kialakulását eredményezte (39).

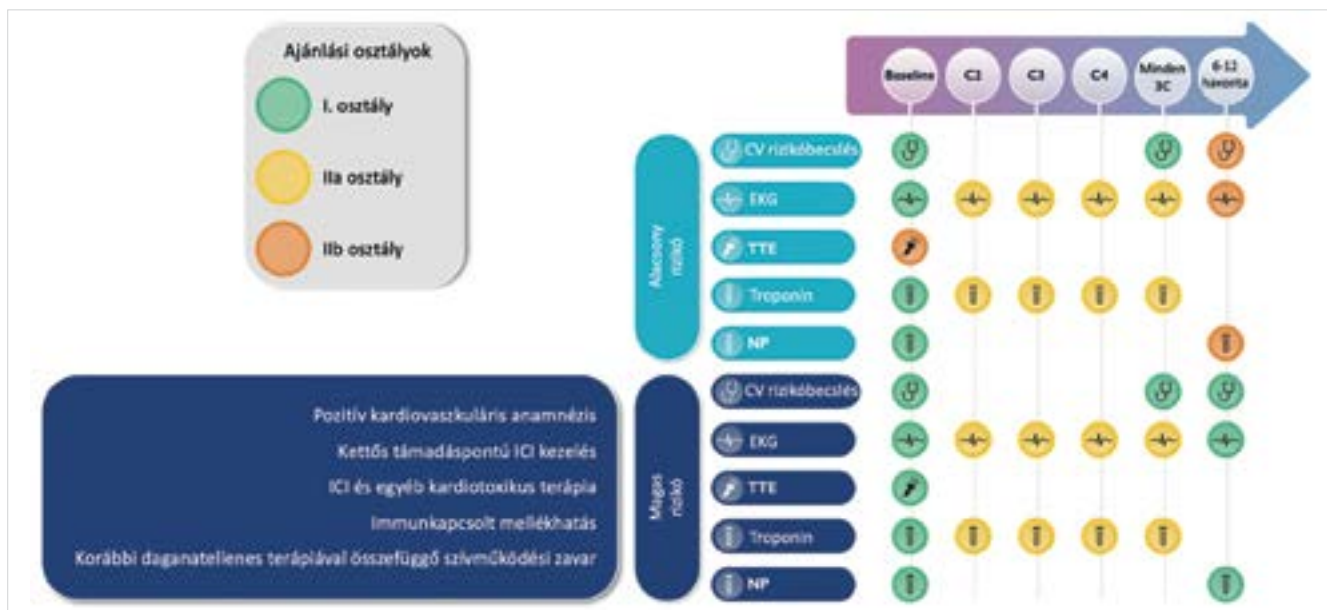
Egy 40 fős, ICI-terápiával kezelt melanómás beteg kohorszon végzett vizsgálatban az aorta teljes plakk-térfogatának progressziója az ICI-t követően >3-szor

nagyobb volt (2,1%/év ICI előtti értékről 6,7%/év ICI utáni értékre nőtt) (12). Ezek alapján az ateroszklerotikus plakkok progressziójának aránya ICI-terápia alatt (évente 6,7%) közel háromszor magasabb, mint a szubklinikai (évente 2,4%) és klinikai kardiavaszkuláris megbetegedésben szenvedő betegeknél (évente 0,5-1,3%) mért értékek (40, 41). Saját, nagy elemszámú, retrospektív adataink nem csupán fokozott ateroszklerotikus plakkprogresszióra, hanem klinikailag is releváns, fokozott kardiavaszkuláris kockázatra utalnak. Összesen 2842 ICI-terápia alatt álló daganatos beteg és 2842 nem ICI-terápia alatt álló daganatos beteg esetén vizsgáltunk összetett kardiavaszkuláris végpont (miokardiális infarktus, koronária-revaszkularizáció és iszkémiás stroke) előfordulását. A két csoportot életkor, kardiavaszkuláris anamnézis és daganattípus szerint illesztettük. Többváltozós Cox-modellben, amely tartalmazta az ismert kardiavaszkuláris rizikófaktorokat (férfinem, életkor, testtömegindex, hipertónia, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség, dohányzás, korábbi kardiavaszkuláris esemény, statin- és aspirinhasználat, hemoglobin és LDL-koleszterin) az ICI-terápia az összetett kardiavaszkuláris végpont több mint háromszor nagyobb kockázatával volt összefüggésben (HR = 3,3; 95% CI: 2,0–5,5; p <0,001) (12, 42).

Egy 59, onkológiai vizsgálat összesített elemzésében (21 664 beteg) az ICI-t kapó betegek körében a hagyományos citotoxikus kemoterápiában részesülő betegekhez képest gyakoribb volt a myocarditis, vasculitis, iszkémia, aritmia és a perikardiális betegségek (43). Hasonlóképpen, egy nagy elemszámú retrospektív metaanalízisben, amely >20 000 ICI-kezelt beteget foglalt magában, a kezeléssel összefüggő halálozások 9,8%-a volt kardiavaszkuláris eredetű, beleértve a szívelégtelenséget, és a szívinfarktust kialakulását (44). Egy országos dán vizsgálatban azon tüdődaganatos vagy melanómás betegeknél, akik ICI-terápiában részesültek, szintén emelkedett kardiavaszkuláris eseményrizikót találtak. Ezen vizsgálatban a kardiavaszkuláris eseményeket aritmiaiként, peri- vagy myocarditisként, szívelégtelenségként vagy kardiavaszkuláris halálként definiáltak. Az ICI-terápiában részesülő tüdőrákos betegeknél 2,14 (95% CI: 1,50–3,05), a melanómás betegeknél pedig 4,30 (95% CI: 1,38–13,42) volt az összetett kardiavaszkuláris esemény kockázata az ICI-terápiában nem részesülő kontrollcsoporthoz képest (9).

Perikardiális betegségek

Az ICI-kezelés perikardiális betegségekkel is járhat, beleértve a pericarditist, a perikardiális folyadékgyülemet és a perikardiális tamponádot. Az ICI-terápia akár négyszeres rizikót is jelenthet perikardiális eseményre (11). A pericarditis és a perikardiális folyadékgyülem aluldiagnosztizált, és alulkezelt, valamint magas halálozási aránnyal jár (11). Az ICI-hez kapcsolódó pericarditis előfordulhat önmagában vagy myocarditis mellett



3. ÁBRA. Az ESC által javasolt protokoll az ICI-terápiát kapó betegek szűrésére és utánkövetésére. A kardiovaszkuláris (CV) rizikóbecslés részét képezi a fizikális vizsgálat, a vérnyomásmérés, illetve a vérszirsintek és HbA_{1c} mérése. Az ábra részben az ESC kardio-onkológiai guideline alapján készült (13). C: ciklus; NP: nátriuretikus peptid; ICI: Immunellenőrzőpont-gátló; TTE: transztorakális echokardiográfia

(45). A troponin emelkedése myocarditissel kísért perikardiális betegségben szenvedő betegeknél figyelhető meg, és rossz prognózzal jár együtt (19). Az ICI-terápia vezetési zavarokat is eredményezhet, beleértve a pitvarfibrillációt, a kamrai aritmiákat (kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció) és a pitvari kamrai blokkot (45).

Szívelégtelenség

Ezen túlmenően az ICI-terápia myocarditis nélkül is vezethet balkamra-elégtelenséghez (45).

Retrospektív vizsgálatokban a bal kamrai szisztolés diszfunkciót hozták összefüggésbe korábbi ICI-kezeléssel (22, 46). Ezen eredmények alapján a szubklinikus szív működési zavar gyakori megnyilvánulása lehet az ICI-indukált kardiotoxicitásnak, és az ICI-kezelt betegek jelentős részét érintheti, kiemelve az immunellenőrzőpont-gátlók szív működésre gyakorolt hatásának fontosságát és a mögöttes mechanizmusok vizsgálatának szükségességét.

Dilatatív cardiomyopathiás és posztinfarktusos szív-elégtelen betegeknél fokozott PD-L1-expressziót találtak a szívizomban, amely összefüggést mutatott a bal kamra mérete és funkciója között (47). A PD-L1 miokardiális expresszió növekedése a szívizom-károsodás csökkentésében, egyfajta adaptív mechanizmusként játszhat szerepet, valószínűleg az immunrendszer aktivitásának csökkentése révén (T-sejtek aktivitásának PD-1-en keresztüli gátlásán keresztül). Ezen adaptív mechanizmus a PD-1/PD-L1 kölcsönhatás révén a szívelégtelenség progressziójában fontos proinflammatorikus citokinek, például az IL-1b, az IL-17, a INFγ és a TNFα szekrécióját befolyásolja.

Mélyvénás trombózis, tüdőembólia

Egy izraeli munkacsoport tüdő adenocarcinómában szenvedő betegek vizsgálata során elemezte az ICI-terápia hatását vénás és artériás érrendszeri eseményekre (tüdőembólia, mélyvénás trombózis, cerebrovaszkuláris esemény, tranzienis iszkémiás roham és akut koronáriszindróma). Az ICI-terápiát kapó betegek esetében emelkedett rizikót találtak vénás és artériás érrendszeri eseményekre a citotoxikus kemoterápiával kezelt betegekhez képest (48). Egyéb daganattípusokban is, az ICI-terápia alkalmazása 4 és 5 közötti házardot jelentett mélyvénás trombózis, illetve tüdőembólia kialakulására (10). Az érrendszeri események növekedését elsősorban azoknál a betegeknél figyelték meg, akiknek a kórtörténetében korábban érrendszeri betegség, hipertónia vagy több kardiovaszkuláris rizikófaktor szerepelt (10, 48).

Legújabb ESC-ajánlás az ICI-terápiában részesülő betegek szűrésére és gondozására vonatkozóan (13)

A terápia kezdetekor rizikóbecslést és kardiovaszkuláris státuszfelmérést kell végezni, amelynek része a fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, EKG-vizsgálat, lipidpanel, troponin, BNP és HbA_{1c}-szint-mérés (I. osztály, B-szint) (45). Magas kiindulási CV-toxicitással összefüggő állapotok közé tartozik a pozitív kardiovaszkuláris anamnézis, a kettős támadáspontú, kombinációs ICI-terápia (pl. ipilimumab és nivolumab), az ICI-kezelés más kardiotoxikus terápiákkal való kombinált használata, valamint az ICI-vel kapcsolatos nem CV-eseményeket elszenvedett vagy korábbi a daganatellenes terápiával összefüggő

gő szívműködési zavarral rendelkező betegek (12, 17, 42). A magas kockázatú betegeknél a terápia kezdete előtt TTE is javasolt (I. osztály, B-szint), az alacsony kockázatúaknál megfontolandó (IIb osztály, C-szint). A terápia megkezdését követően ellenőrizni kell az EKG-t, a troponin- és az NP-szinteket (IIa osztály, B-szint). A magas kockázatú betegeknél, valamint azoknál, akiknél a kiindulási troponinszint magas, megfontolandó a TTE-monitorozás. Mindkét rizikócsoportban három ciklusonként I. szintű ajánlás a kardiovaszkuláris státusz ismételt felmérésnek elvégzése, amelynek része a fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, lipidpanel, és HbA_{1c}-szint-mérés, illetve ezen időpontokban az EKG és troponinszint-mérés IIa osztályú ajánlással szerepel. Azon betegeknél, akik 12 hónapnál tovább kapják a terápiát, 6 és 12 hónap között felmerül az újbóli rizikófelmérés (magas rizikójú betegnél: IC, alacsony rizikójú betegnél IIb/C). Azoknál a betegeknél, akiknél bármikor EKG-elterések, új biomarker-változások vagy új kardiológiai tünetek jelentkeznek, mindenképpen javasolt az azonnali kardiológiai-onkológiai kivizsgálás, beleértve a TTE-t az LVEF és a GLS értékelésére, valamint a CMR-t (13, 25, 30). (3. ábra).

Jövőbeli kihívások

Az ICI-k más immunterápiás szerekekkel, kemoterápiával vagy egyéb célzott terápiákkal kombinált alkalmazásából számos ígéretes eredmény született az elmúlt néhány évben. Ezen eredmények előrevetítik az ICI-terápiában részesülő betegek számának drámai emelkedését, valamint az ICI-terápiák kombinálását más citotoxikus, és célzott daganatellenes szerekekkel, ezáltal valószínűleg növelve a jelentkező kardiotoxicitások gyakoriságát és klinikai megjelenésben történő összetettségét. A diagnosztikai kihíváshoz hozzájárul, hogy az ICI-k viszonylag új gyógyszerek, újonnan megjelenő kardiotoxicitási profillal, amelyeket a kevésbé jártas egészségügyi ellátók könnyen figyelmen kívül hagyhatnak. Ezek alapján a precíz szűrés, illetve megfelelő módon kiépített és szervezett kardio-onkológiai gondozás kiemelt fontosságú ezen betegek kezelésében.

Finanszírozás, támogatás

Az RRF-2.3.1-21-2022-00003 számú projekt az Európai Unió támogatásával valósult meg. A közlemény az MTA Lendület program támogatásával készült. A közlemény a kulturális és innovációs minisztérium ÚNKP-22-4-II-SE kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapról finanszírozott szakmai támogatásával készült. A TKP2021-EGA-23 számú projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapról nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Irodalom

- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* (New York, NY) 2018; 359: 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1974–1982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358>
- Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun* 2020; 11: 3801. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y>
- Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 2018; 29: 84–91. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx755>
- Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e192535. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.2535>
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England journal of medicine* 2018; 378: 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39: 4073–4126. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1579–1589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9)
- D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *European heart journal* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa884>
- Gong J, Drobni ZD, Alvi RM, et al. Immune checkpoint inhibitors for cancer and venous thromboembolic events. *Eur J Cancer* 2021; 158: 99–110. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.010>
- Gong J, Drobni ZD, Zafar A, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021; 9. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002771>
- Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 2020; 142: 2299–2311. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981>
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal* 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–1768. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6385>
- Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med* 2003; 9: 1477–1483. <https://doi.org/10.1038/nm955>
- Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245–274. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.10.001>
- Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, et al. The Evolving Immuno-

- therapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology Primer. *JACC CardioOncol* 2021; 3: 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.012>
18. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation* 2020; 141: 2031–2034. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044703>
19. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71: 1755–1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
20. Drobni ZD, Murphy SP, Alvi RM, et al. Association between incidental statin use and skeletal myopathies in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy Advances* 2021; 1. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltab014>
21. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation* 2019; 140: 80–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497>
22. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation* 2017; 136: 2085–2087. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571>
23. Drobni ZD, Zafar A, Zubiri L, et al. Decreased Absolute Lymphocyte Count and Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e018306. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018306>
24. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018; 91: e985–e994. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000006124>
25. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75: 467–478. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.049>
26. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911–939. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
27. Baldassarre LA, Ganatra S, Lopez-Mattei J, et al. Advances in Multimodality Imaging in Cardio-Oncology: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 80: 1560–1578. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.743>
28. Grani C, Eichhorn C, Biere L, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 1964–1976. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.050>
29. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 72: 3158–3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
30. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77: 1503–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.050>
31. Wei SC, Meijers WC, Axelrod ML, et al. A Genetic Mouse Model Recapitulates Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis and Supports a Mechanism-Based Therapeutic Intervention. *Cancer Discov* 2021; 11: 614–625. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-20-0856>
32. Liu X, Wu W, Fang L, Liu Y, Chen W. TNF- α Inhibitors and Other Biologic Agents for the Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *Front Immunol* 2022; 13: 922782. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.922782>
33. Totzeck M, Lutgens E, Neilan TG. Are we underestimating the potential for cardiotoxicity related to immune checkpoint inhibitors? *European heart journal* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa959>
34. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By Releasing the Brakes With Immunotherapy, Are We Accelerating Atherosclerosis? *Circulation* 2020; 142: 2312–2315. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051753>
35. Oren O, Yang EH, Molina JR, et al. Cardiovascular Health and Outcomes in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Cardiol* 2020; 125: 1920–1926. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.02.016>
36. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>
37. Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med* 2019; 25: 1576–1588. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0590-4>
38. Gotsman I, Grabie N, Dacosta R, et al. Proatherogenic immune responses are regulated by the PD-1/PD-L pathway in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 2974–2982. <https://doi.org/10.1172/JCI31344>
39. Poels K, van Leent MMT, Boutros C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Aggravates T Cell–Driven Plaque Inflammation in Atherosclerosis. *JACC: CardioOncology* 2020; 2: 599–610. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.007>
40. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1475–1484. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.015>
41. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217>
42. Drobni ZD, Mayrhofer T, Hoffmann U, Neilan TG. Response to Sarayani et al Regarding Article, “Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque”. *Circulation* 2021; 143: e1033–e1034. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.054169>
43. Amiri-Kordestani L, Moslehi J, Cheng C, et al. Cardiovascular adverse events in immune checkpoint inhibitor clinical trials: A U.S. Food and Drug Administration pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*, no 2018; 36(Suppl 15): 3009.
44. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1008–1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>
45. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018; 19: e447–e458. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30457-1)
46. Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy. *European heart journal* 2022; 43: 316–329. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab430>
47. Kushnareva E, Kushnarev V, Artemyeva A, Mitrofanova L, Moiseeva O. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 759972. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.759972>
48. Bar J, Markel G, Gottfried T, Percik R, et al. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study. *European Journal of Cancer* 2019; 120: 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.021>