

Az immunellenőrzőpontgátló-terápia kardiális szövődményének súlyos lefolyású esete

Porpáczy Adél¹, Lénárd László¹, Goják Ilona¹, Szukits Sándor²,
Kajtárné Papp Emőke³, Komócsi András¹, Faludi Réka¹



Szerkesztői video-összefoglaló

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Képző Központ, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Porpáczy Adél PhD, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, 7624, Pécs, Ifjúság útja 13.

E-mail cím: porpacz.adel@pte.hu

Napjainkban az onkológiai kezeléseken belül egyre bővül az immunellenőrzőpont-gátló szerek (ICI) alkalmazása. Ezzel párhuzamosan kardiológusként egyre több immunmediált kardiovaszkuláris szövődmény megjelenésével számolhatunk, ideértve a myocarditist és a pericarditist is. Ezen szövődmények időben megkezdett, adekvát kezelés nélkül igen rossz prognózissal járnak. Éppen ezért az érintett betegek edukációja, előzetes kardiovaszkuláris szűrése, novum tünetek megjelenése esetén pedig a mielőbbi részletes kivizsgálás és kezelés megkezdése kiemelkedően fontos. Esetünkben egy tüdő-adenocarcinoma miatt pembrolizumabterápiában (ICI csoportba tartozó, daganatellenes terápia) részesülő beteg késői kezdetű kardiovaszkuláris szövődményét tárgyaljuk. Betegünknel a kezelés befejezése után perimyocarditis jelentkezett, amelyet a szív-MRI-vizsgálat is megerősített. Nagy dóziszú kortikoszteroid-kezelés mellett klinikai javulás jelentkezett, azonban a későbbiekben perikardiális konstriktóra utaló jeleket észleltük echokardiográfia során, amelyet szívkatóéteres vizsgálat is megerősített. Emiatt a betegnél sebészi pericardiectomiára került sor, jó effektussal.

Kulcsszavak: immunellenőrzőpontgátló-terápia, perimyocarditis, perikardiális konstriktó

A severe cardiac complication of immune checkpoint inhibitor therapy

The use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) is progressively broadening within oncology therapy. In parallel, as cardiologists, we anticipate an increasing incidence of cardiovascular immune-mediated complications, including myocarditis and pericarditis. These complications, without early and appropriate treatment can lead to fatal outcomes. Therefore, patient education, preceding cardiovascular screening, comprehensive assessment and therapeutic intervention upon symptomatic manifestation, is of paramount importance. In our case, we discuss a late-onset cardiovascular complication in a patient receiving ICI therapy with pembrolizumab for lung adenocarcinoma. Following the completion of treatment, the patient developed perimyocarditis, which was confirmed by cardiac MRI. Clinical improvement was observed with high-dose corticosteroid treatment; however, later on, signs of pericardial constriction were detected on echocardiography, which was confirmed by cardiac catheterization. For this reason, the patient underwent surgical pericardiectomy, with a good effect.

Keywords: immune checkpoint inhibitor therapy, perimyocarditis, pericardial constriction

Bevezetés

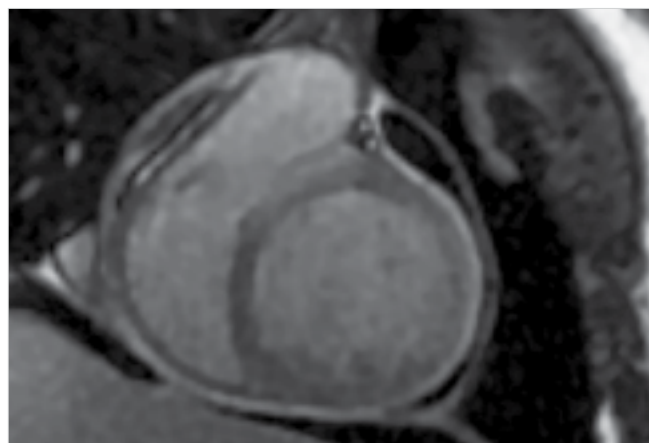
Az immunonkológiai kezeléseken belül az immunellenőrzőpont-gátló szerek (ICI) egyre szélesebb körű elterjedésével párhuzamosan számolnunk kell a kardiotoxicitációs gyakoribb előfordulásával. Ezen szövődmények igen rossz kimenetellel társulnak, így a betegek előzetes kardiovaszkuláris szűrése, majd panasz esetén mielőbbi részletes kivizsgálása és kezelése kiemelkedően fontos.

Esetismertetés

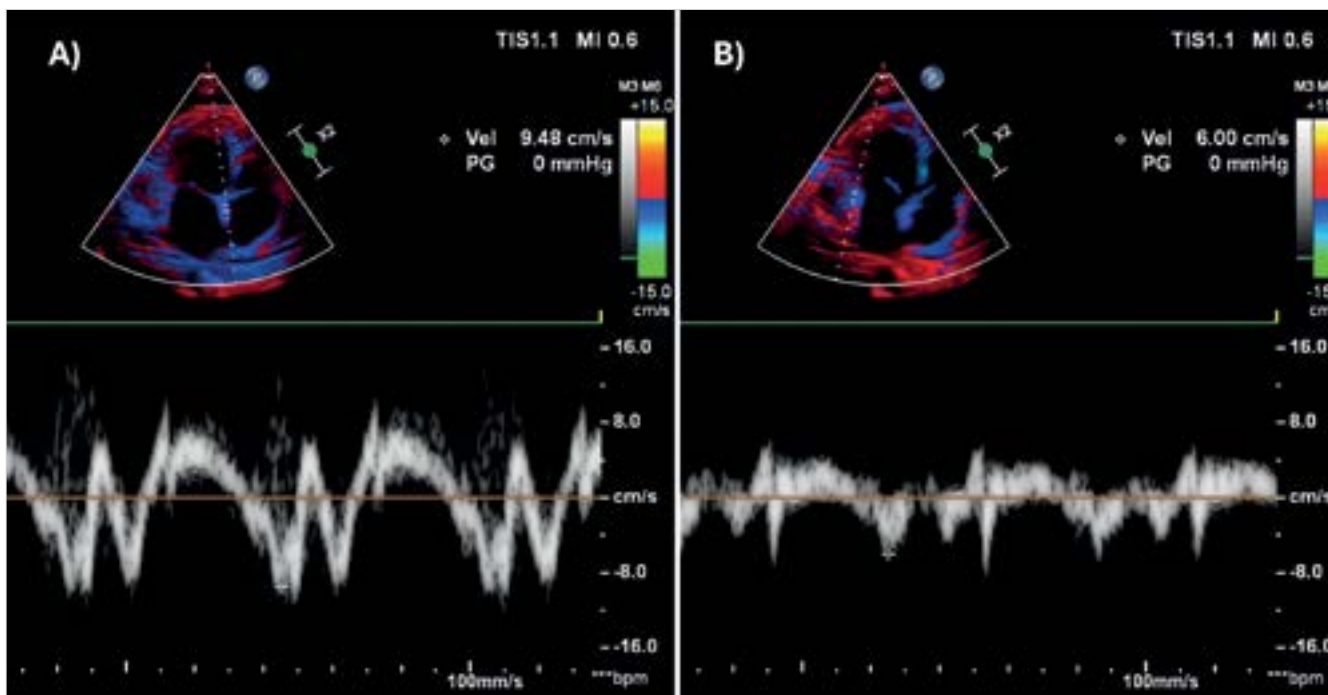
Az 50 éves férfi betegnél első alkalommal 2023 augusztusában észleltük a kardiális dekompenzáció tüneteit. Ezelőtt tüdő-adenocarcinoma miatt sugárterápián, majd kemoterápiás kezelésem esett át: 2022 augusztusától 2023 júniusáig összesen 12 ciklus pembrolizumabterápiában (ICI csoportba tartozó daganatellenes terápia) részesült. Kontroll-mellkas-CT-vizsgálatok során progrediáló kétoldali mellkasi és perikardiális folya-



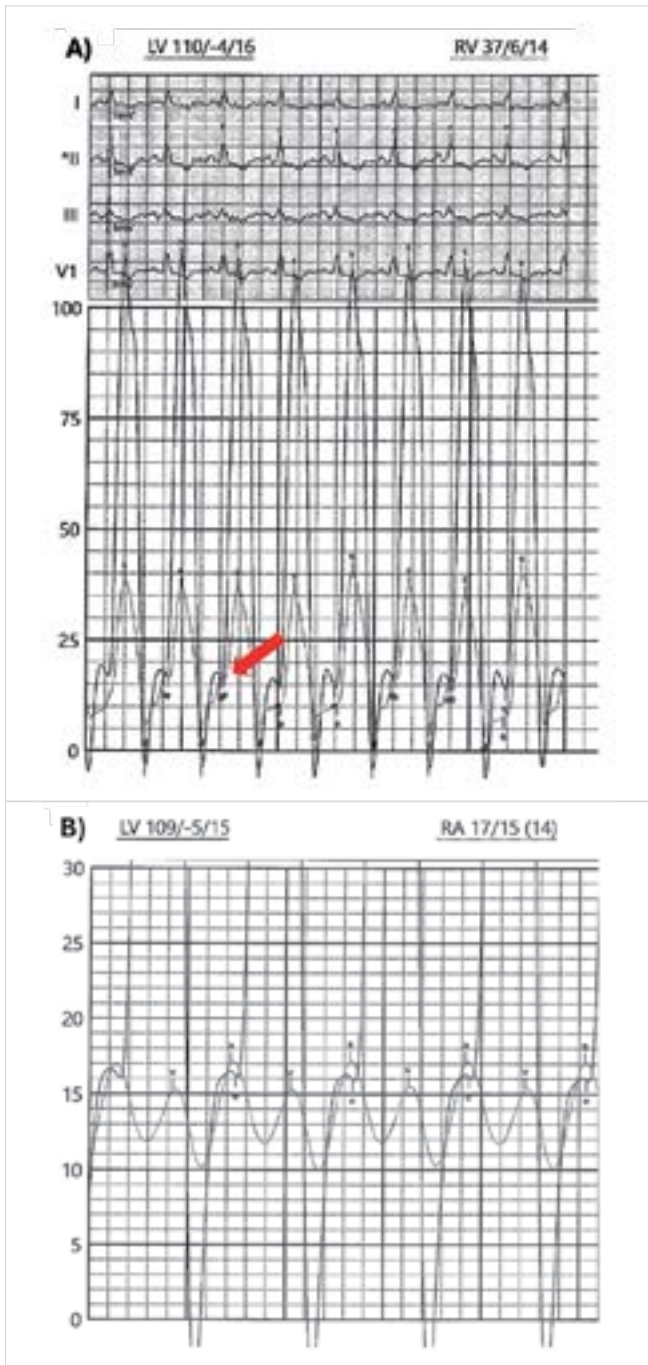
1. ÁBRA. Echokardiográfia, csúcsi 4 üregű nézet: megvastagodott pericardium, körkörös perikardiális folyadék, hydrothorax



2. ÁBRA. Szív-MRI, rövid tengely, a bazális harmad késői típusos, kontrasztanyag-halmozásos felvétele: kontrasztanyagot halmozó, kissé megvastagodott pericardium, fel-szaporodott perikardiális fluidum, antero- és inferolateralis, subepicardialis, késői kontrasztanyag-halmozás



3. ÁBRA. Echokardiográfia, csúcsi 4 üregű nézet: a mitrális anulus szöveti Doppler-vizsgálata: A) megtartott septális e' érték; B) csökkent laterális e' érték, anulus reversus



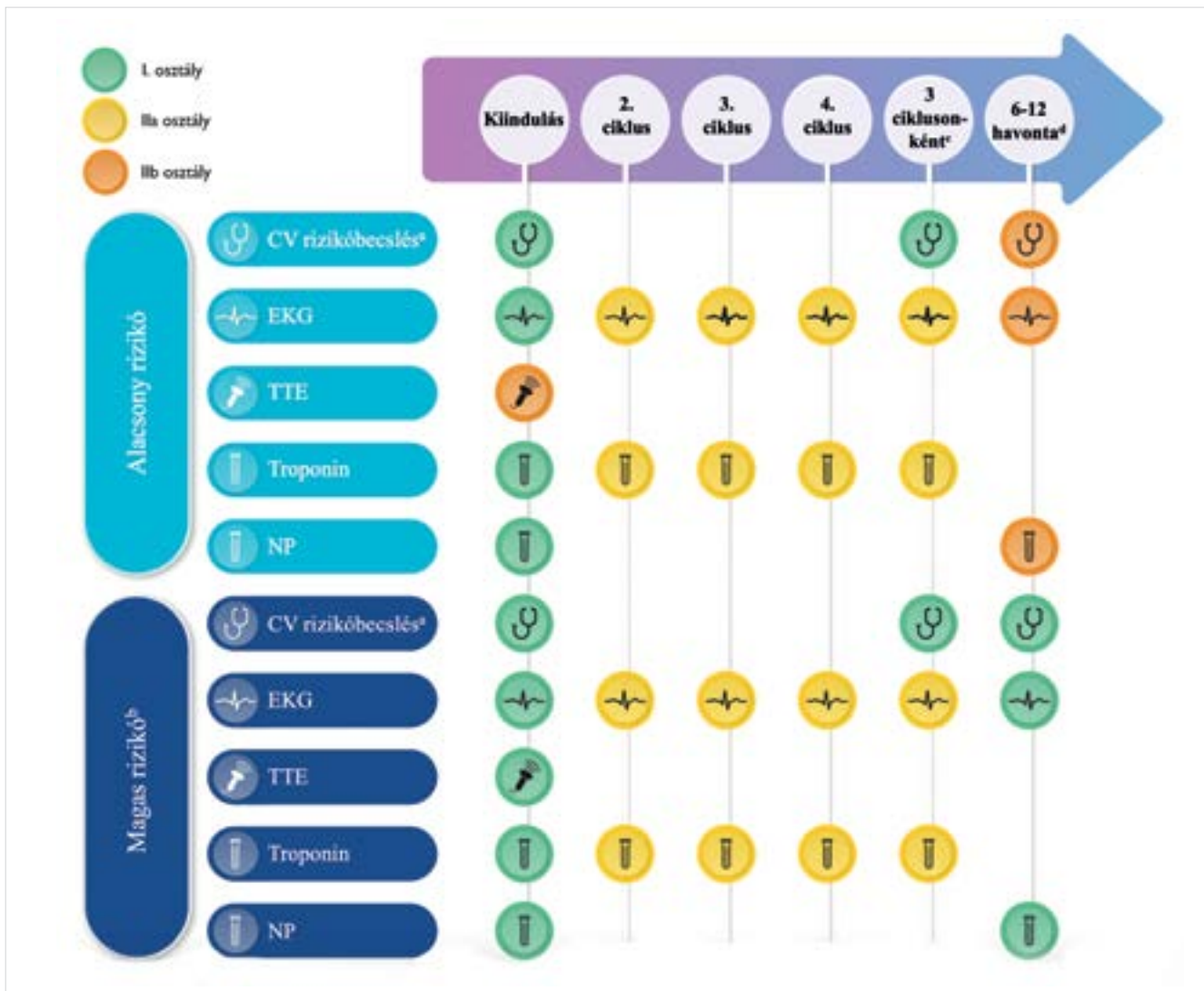
4. ÁBRA. Jobbszívfél-katéterezés: **A)** a bal és jobb kamrai nyomásgörbén dip és plató jelenség ábrázolódik, valamint a végdiasztolés nyomások ekvalizációja látható (piros nyíl). **B)** a jobb pitvari nyomásgörbén emelkedett nyomás látható, prominens, mély x és y hullámok mellett (W alakú hullámforma). Rövidítések: LV: bal kamra; RV: jobb kamra; RA: jobb pitvar

déket, valamint ascitist írtak le. Dekompenzációs tünetekre tekintettel echokardiográfiás vizsgálat történt, amelyen kissé tágabb, diffúzan hipokinetikus bal kamrát, közepes fokban csökkent szisztolés balkamra-funkciót észleltünk (EF: 40%), enyhe mitrális és tricuspidalis regurgitáció mellett. Ezenfelül kis mennyiségű körkörös

perikardiális folyadék, megvastagodott pericardium és kétoldali, jelentős mennyiségű hydrothorax ábrázolódott (1. ábra). Mellaspunkciót végeztünk, citológiai vizsgálat során carcinosis nem igazolódott. Felvételi laboreredményében jelentősen emelkedett NT-proBNP-t (6400 pg/ml), kissé emelkedett troponinszintet (80 ng/l), magasabb gyulladási paramétereket észleltünk (CRP: 122 mg/l; fehérvérsejt: 12,8 G/l). EKG-n low voltage mellett érdemi eltérés nem igazolódott. A fenti kép háttérben felmerülő perimyocarditis gyanúja miatt szív-MR-vizsgálat történt, amely a diagnózist megerősítette: a vizsgálat során kitapadt, intenzíven halmozó pericardium igazolódott, felszaporodott perikardiális folyadék mellett (2. ábra). Ezenfelül kiterjedt falmozgászavar volt észlelhető, amely területek epikardiálisan sávszerű késői kontraszthalmozást mutattak, emelkedett natív T1 idő, illetve extracelluláris volumen mellett. Kóroki tényezőként egyértelműen az ICI-terápia merült fel, így onkológiai konzíliummal egyetértésben kolhicint és nagy dózisu intravénás kortikoszteroid-terápiát vezettünk be. Gyulladási paraméterei a megkezdett kezelés mellett normalizálódtak. Ezzel párhuzamosan parenterális diuretikum, valamint MRA adása mellett ödémái ürültek, testsúlya 27 kg-mal csökkent. A későbbiekben azonban echokardiográfiás kontrollvizsgálat során perikardiális konstriktó jeleit észleltük (anulus reversus, a mitrális beáramlási görbén a légzésszinkron-amplitúdó változása, valamint septal bounce volt észlelhető) (3. ábra). Ezt megerősítő jobb- és bal-szívfél-katéterezés történt, amely világosan igazolta a perikardiális konstriktó jelenlétét (4. ábra). A fentiek miatt 2023 szeptemberében sebészi pericardiectomia történt, komplikációk nélkül, jó effektussal. A kórszövet-tani vizsgálat krónikus fibrosus pericarditist igazolt, malignitás nélkül. A beteget otthonába bocsátottuk, a fél-éves kardiológiai kontroll során kompenzált keringést, jó szisztolés balkamra-funkciót észleltünk, perikardiális konstriktóra utaló jel nem igazolódott.

Megbeszélés

Az onkológián belül az immunterápia robbanásszerű fejlődésnek indult az utóbbi években. Ezen belül is az ICI-kezelés bizonyul a leghatékonyabbnak: mind szolid tumorokban (melanoma, nem kisesejtes tüdőrák), mind hematológiai daganatokban kiemelkedően javította a betegek túlélési esélyét, az indikációs területe pedig folyamatosan bővül (1). Az egyre szélesebb körű alkalmazással párhuzamosan azonban növekvő számban számolnak be kardiovaszkuláris toxicitásról. Ide tartozik a myocarditis, a perikardiális betegségek, a cardiomyopathiák, a ritmuszavarok, valamint hosszabb távon az ateroszklerózis progressziója (2). Ezen szövődmények előfordulása ugyan ritka, a kimenetel azonban rendkívül rossz, myocarditis esetén közel 50%-os, pericarditis esetén 20%-os mortalitással is számolhatunk (3). Ha-



5. ÁBRA. Az ESC ajánlása az ICI-terápiában részesülő betegek előzetes szűrésére és utánkövetésére (8)

Rövidítések: NP: nátriuretikus peptid; TTE: transthoracalis echokardiográfia; CV: kardiovaszkuláris, ^aA CV rizikóbecslés részét képezi a fizikális vizsgálat, a vérnyomásmérés, illetve a vérszirsíntek és a HbA_{1c} mérése. ^bA magas rizikóba tartozik: pozitív CV anamnéziséű betegek, a kettős kombinációjú ICI-kezelés, az ICI mellett alkalmazott egyéb kardiotoxikus terápia, az ICI-mediált non-CV mellékhatások, korábbi daganatellenes terápiával összefüggő CV mellékhatás.

^cAz ICI-terápia befejezéséig. ^dHosszú távú (>12 hónap) ICI-kezelés esetén.

bár a kardiovaszkuláris toxicitások közül a myocardist irták le a legszélesebb körben, az ICI-terápia akár négyszeres rizikót jelenthet perikardiális események kialakulása szempontjából is (pericarditis, perikardiális folyadék, tamponád vagy konstriktó) (4, 5). Az ICI-hez kapcsolódó pericarditis előfordulhat önmagában vagy – mint esetünkben – myocarditisszel társultan is. Kiemelendő, hogy a perikardiális szövődmények előfordulásának rizikója tüdőtumoros betegek esetében különösen magasnak tűnik (6). A kardiovaszkuláris nemkívánatos események leggyakrabban a terápia korai szakaszában jelentkeznek (általában hetekkel vagy 1-2 hónappal az ICI-terápia kezdete után), de későbbi megnyilvánulás is előfordulhat, akár a terápia befejezését követően

is. A korai felismerés és kezelés létfontosságú a potenciálisan gyors progresszió miatt. Azon betegeknél, akiknél új, kardiológiai eredetű panasz vagy tünet jelentkezik, mielőbbi kivizsgálás, szükség esetén hospitalizáció szükséges. Ha kardiális szövődmény igazolható, az ICI-kezelés azonnali felfüggesztése javasolt, nagy dózsisú intravénás kortikoszteroid-terápia alkalmazása mellett. Refrakter esetekben egyéb immunszuppresszív gyógyszer adása is megfontolható, bár az irodalmi adatok ez irányban egyelőre nagyon hiányosak (7). Az ESC legfrissebb ajánlása alapján ICI-kezelés inicializálása előtt, majd a terápia alatt is kardiovaszkuláris rizikó- és státuszfelmérést kell végezni, magasabb kockázatú betegek esetén az alapvizsgálatokat (EKG,

fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, laborvizsgálatok) echokardiográfiával szükséges kiegészíteni (8) (5. ábra). Betegünk esetén az iniciális kardiológiai kivizsgálás során érdemi eltérés nem igazolódott, a későbbi onkológiai kezelés során azonban az ismételt kardiológiai szűrés elmaradt, így ezen súlyos szövődmény felismerésére megkésve került sor. A fentiek jól példázzák, hogy mennyire elengedhetetlen a megfelelő betegeledukáció, csakúgy, mint a kardiokonológiai közreműködés még magasabb szintű megszervezése a részletes szűrés, illetve szövődmények esetén a mielőbbi kardiológiai kezelés megkezdése céljából.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *The Lancet Oncology* 2019; 20(10): 1395–408.

[https://doi.org/101016/S1470-2045\(19\)30407-3](https://doi.org/101016/S1470-2045(19)30407-3)
 2. Drobni Z, Varga Z, Pozsonyi Z, et al. Az immunellenőrzőpontgátló onkológiai terápiák kardiovaszkuláris mellékhatásai. *Cardiologia Hungarica* 2023; 53(2): 95–102. <https://doi.org/1026430/CHUNGARICA.2023.53.2.95>
 3. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *The Lancet Oncology* 2018; 19(12): 1579–89. [https://doi.org/101016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/101016/S1470-2045(18)30608-9)
 4. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action. *The Oncologist* 2018; 23(8): 874–8. <https://doi.org/101634/theoncologist.2018-0157>
 5. 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(16): 1755–64. <https://doi.org/101016/j.jacc.2018.02.037>
 6. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2021; 9(6): e002771. <https://doi.org/101136/jitc-2021-002771>
 7. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NM, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *The Lancet Oncology* 2018; 19(9): e447–e58. [https://doi.org/101016/S1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/101016/S1470-2045(18)30457-1)
 8. 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) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2022; 23(10): e333–e465. <https://doi.org/101093/eurheartj/ehac244>

The screenshot displays the 'Medical Digest congress report' website interface. At the top, there is a navigation menu with categories like Cardiology, Gastroenterology, Hematology, Internal Medicine, and Oncology. A search bar and 'FIND US ON' link are also visible. The main content area is titled 'Interviews' and features a grid of eight interview highlights. Each highlight includes a video thumbnail, a title, a brief description, and the presenter's name and specialty. A QR code is located in the top right corner of the page.

| Title | Description | Presenter | Specialty |
|---|--|-----------------|-----------------|
| Significant LDL Cholesterol Reductions With ANGPTL3 siRNA in homozygous familial... | Do overweight and obesity confer an additional risk of CAD in patients with FH? | Elot A. Brintan | Atherosclerosis |
| The Risk of Early Recurrent MI: What is the Role of Cholesterol Efflux and ApoA-I? | Bempedoic Acid Improves Cardiovascular Outcomes in Statin Intolerant Patients At High... | Elot A. Brintan | Atherosclerosis |
| How to increase prescription of evidence-based therapies in adults with T2D and ASCVD? - The... | The FREEDOM (Di/D) Anticoagulation Strategy Randomized Trial | Enich Akoumch | Cardiovascular |
| Minimally Invasive Versus Conventional Sternotomy For Mitral Valve Repair Surgery - UK... | Can Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy do Vigorous Exercise? - A Multinational Lifestyle... | Rachel Lampert | Cardiovascular |