

Cardiologia Hungarica

Alapította/Founded by: *Ghyczy Kálmán dr.*
Főszerkesztő/Editor-in-Chief: *Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC, FACC* (Észak-Pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Budapest)
Főszerkesztő-helyettes/Associate Editor: *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc* (DE Klinikai Központ, Debrecen), *Vámos Máté dr. PhD, med. habil.* (Szegedi Tudományegyetemen, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)
Szerkesztőségi titkár/Editor secretary: *Kupó Péter dr. PhD* (Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai munkacsoport, Pécs)
Szerkesztőség címe/Address: Promenade Medical Communications, 1037 Budapest, Montevideo u. 7. cardhung.editor@promenade.hu

Szerkesztőbizottság/Editorial board

Ablonczy László dr. (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)
Andrássy Péter dr. PhD (Bajcsy-Zsilinszky Endre Kórház, Budapest)
Apor Astrid dr. (SE, VSZÉK, Budapest)
Aradi Dániel dr. PhD (SE, VSZÉK, Budapest)
Ágoston Gergely dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Sürgősségi Belgyógyászati Osztály, Szeged)
Barta Judit dr. PhD (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Babik Barna prof. dr. PhD (SZTE, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged)
Becker Dávid prof. dr. PhD, FESC (SE, VSZÉK, Budapest)
Benczúr Béla dr. (Tolna Megyei Balassa János Okt. kórház, Szekszárd)
Bencsik Péter dr. PhD (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiai Int., Szeged)
Clemens Marcell dr. PhD (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Dézi Csaba prof. dr. PhD, FESC (Péti Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr)
Édes István prof. dr. PhD, DSc, FESC (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Faludi Réka dr. PhD (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)
Ferdinandy Péter prof. dr. PhD, DSc, FESC (SE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest)
Forster Tamás prof. dr. DSc, FESC, FACC, FAHA (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)
Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA (SE, VSZÉK, Budapest)
Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógy. Klinika, Pécs),
Jambrik Zoltán dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)
Kancz Sándor dr. (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)
Kerkovits András dr. (Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest)
Kohári Mária dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)
Komócsi András prof. dr. PhD, DSc (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)
Kószegi Zsolt dr. PhD, FESC (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Lupkovics Géza dr. PhD (Zala Megyei Szt. Rafael Kórház, Zalaegerszeg)
Maurovich-Horvat Pál dr. PhD, MPH, FSCCT, FESC (SE, VSZÉK, Budapest)
Merkely Béla prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC (SE, VSZÉK, Budapest)
Müller Gábor dr. (SE, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest)
Nagy Lajos prof. dr. PhD (Markusovszky Oktatókórház, Szombathely)
Nyolczas Noémi dr. PhD (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)
Pálkás Attila dr. PhD (Csongrád Megyei Ellátó Központ, Hódmezővásárhely)
Pap Róbert dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)
Radovits Tamás dr. PhD, FESC (SE, VSZÉK, Budapest)
Ruzsa Zoltán dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)
Sághy László dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)
Szűcsboros Tamás dr. (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)
Tomcsányi János prof. dr. PhD (Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest)
Tóth Kálmán prof. dr. PhD, DSc, FACC, FESC (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs)
Varga Albert prof. dr. PhD, FESC (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)
Vágó Hajnalka dr. PhD (SE, VSZÉK, Budapest)
Varró András prof. dr. PhD, DSc (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Szeged)
Vértés András dr. (Szt. István Kórház, Budapest)
Zima Endre prof. dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA (SE, VSZÉK, Budapest)

Nemzetközi Tanácsadó Testület/ International Advisory Board

Anastazija Stojić-Milosavljević prof. dr. PhD (Újvidék, Szerbia), *Benedek Teodóra prof. dr. PhD* (Marosvásárhely, Románia), *Benedek Imre MD* (Marosvásárhely, Románia), *Kutyifa Valentina dr. PhD, FHRS, FESC, FACC* (University of Rochester, USA), *Eugenio Picano MD, PhD* (Pisa, Olaszország), *George J. Klein MD, FRCPC, FCAHS* (London, Kanada), *László Littmann MD* (Charlotte, USA), *Miklós Rohla MD* (Krems, Austria), *Paul Dorian MD, MSc, FRCPC* (Toronto, Kanada), *Szili-Török Tamás dr. PhD* (Rotterdam, Hollandia)

A Magyar Kardiológusok Társasága Elnöksége/Presidium of the Hungarian Society of Cardiology

Elnök/President: *Becker Dávid prof. dr. PhD, FESC*
Örökös Tiszteletbeli elnök/Honorary Life President: *Papp Gyula prof. dr., az MTA rendes tagja*
Tiszteletbeli elnök/ Honorary President: *Merkely Béla prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC*
Leendő elnök/President Elect: *Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA*
Előző elnök/Past President: *Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC*
Főtitkár/Secretary General: *Járai Zoltán prof. dr. PhD, FESC*
Alelnökök/Vice Presidents: *Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA* (belügyi), *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc* (külső)
Titkár/Secretary (Budapest): *Vágó Hajnalka dr. PhD*
Titkár/Secretary (Vidék/country): *Ruzsa Zoltán dr. PhD*
Jegyző/Notary: *Zima Endre dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA*
Ellenőr/Controller: *Nyolczas Noémi dr. PhD*
MKT Ifjúsági Bizottság elnöke/President of Youth Committee: *Takács Hedvig dr.*
Határon Túli Magyar Kardiológusok Szekciójá/ Section of Cross-border Hungarian Cardiologists: *Szabó Erzsébet dr.*
Gyermekekardiológiai Szekció elnöke/President of Pediatric Cardiology Section: *Környei László dr.*
Magyar Szívsebészeti Társaság elnöke/President of Hungarian Cardiac Surgery: *Hartyánszky István ifj. dr. PhD*
A Cardiologia Hungarica főszerkesztője/Editor-in-Chief: *Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC, FACC*
A KIEMELT MUNKACSOPORTOK VEZETŐI/LEADERS OF PRIORITY WORKING GROUPS
Aritmia és Pacemaker Munkacsoport/Arrhythmia and Pacemaker Working Group: *Földesi Csaba dr.*
Intervenció Kardiológia Munkacsoport/Interventional Cardiology Working Group: *Aradi Dániel dr.*
Kardiovaszkuláris Képző Munkacsoport/Cardiovascular Imaging Working Group: *Vágó Hajnalka dr.*
Kardiovaszkuláris Prevenció és Rehabilitáció Munkacsoport/Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: *Vértés András dr.*
Szívelégtelenség és Szívizombetegségek Munkacsoport/Working Group on Heart Failure and Myocardial Disease: *Borbély Attila dr.*
Transzlációs Kardiovaszkuláris Kutatások Munkacsoport/Translational Cardiovascular Research Working Group: *Baczkó István prof. dr.*

Tudományos Bizottság/ Scientific Committee:

prof. dr. Halmosi Róbert, dr. Barta Judit, dr. Aradi Dániel, prof. dr. Becker Dávid, az MKT elnöke (ex officio), dr. Borbély Attila, dr. Clemens Marcell, dr. Duray Gábor, dr. Faludi Réka, prof. dr. Gellér László, az MKT leendő elnöke (ex officio), prof. dr. Járai Zoltán, az MKT főtitkára (ex officio), prof. dr. Kiss Róbert Gábor, a CH főszerkesztője (ex officio), prof. Maurovich Horvat Pál, dr. Radovits Tamás, prof. dr. Sepp Róbert

Kiadó/Publisher

Kiadó/Publisher: Rosegger Kft.
a Promenade Kiadói Csoport tagja.
Lapigazgató/General manager: *Veress Pálma*
1037 Budapest, Montevideo u. 7.
Postacím/Post address: 1300 Budapest, Pf. 176
E-mail: recepicio@promenade.hu
Salesmanager: *Jenován Zsuzsanna*,
jenovan.zsuzsanna@promenade.hu, +36-70 600-0821
Tördelőszerkesztő/Layout editor: *Kónya Erika*, konya.erika@promenade.hu
Nyomás/Press: Pharma Press Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető/Publisher: *Fabók Dávid*
Megjelenés: kéthavonta, 3000 példányban.
Terjesztés/Published: a Magyar Kardiológusok Társasága tagjai címlista alapján, az érdeklődő belgyógyászok, ér- és szívsebészek, háziorvosok ingyenes regisztrációt követően postai úton megkapják.
Előfizetési díj/Individual subscription fee: 16 800 Ft/év
Frequency: four regular issues per year. Circulation: 3000.
Free for members of the Hungarian Society of Cardiology, and after free registration for interested Hungarian internists, cardiac surgeons, general practitioners.
A szerkesztőség és a kiadó csak a számozott oldalak tartalmáért vállal felelősséget./Editorial and Publishing office bear the responsibility of the contents only of the numbered pages.
©2023 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.
HU ISSN 0133-5596

Bevezető	73	Szerkesztői ajánló a Cardiológia Hungarica onko-kardiológiai fókuszú lapszámához Czuriga Dániel, Pozsonyi Zoltán, Papp Zoltán	
Current Opinion	74	The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in cardio-oncology Joerg Herrmann, Teresa López-Fernández, and Alexander R. Lyon	
Összefoglaló közlemények	78	Fókuszált összefoglaló az ESC 2022-es onko-kardiológiai irányelvről Focused Summary on the ESC 2022 Onco-cardiology Guideline Sándor Zsófia, Prohászka Bence, Gráf László, Masszi Tamás, Pozsonyi Zoltán	
	89	A kardiotoxicitás definíciójának evolúciója és újraértelmezése Evolution of defining and reinterpretation of cardiotoxicity Czuriga Dániel, Drobni Zsófia Dóra, Pozsonyi Zoltán	
	95	Az immunellenőrzőpont-gátló onkológiai terápiák kardiovaszkuláris mellékhatásai Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitor therapies Drobni Zsófia Dóra, Varga V. Zoltán, Pozsonyi Zoltán, Szűcs Andrea, Becker Dávid, Vágó Hajnalka, Merkely Béla	
	103	A balkamra-diszfunkció vizsgálatának gyakorlati kérdései daganatos betegekben Practical issues in the assessment of left ventricular dysfunction in cancer patients Fogarassy György	
	110	Ateroszklerotikus és egyéb artériás szövődmények daganatos megbetegedésekben Atherosclerotic and arterial complications in malignant diseases Süveges Péter, Boussoussou Nora, Sármán Balázs	
	118	A pitvarfibrilláció, a QT-szakasz-megnyúlás és a kamrai ritmuszavarok jelentősége daganatos megbetegedésekben The significance of atrial fibrillation, QT segment prolongation and ventricular arrhythmias in cancer Nagy András Csaba	
	129	Vénás tromboembóliás szövődmények megelőzése és kezelése daganatos betegekben Cancer-associated venous thromboembolism – treatment and prevention Árokszállási Anita, Horváth Laura	
	134	Amit a kardiológus nem lát: a kardiotoxikus gyógyszerek daganatellenes hatásai What the cardiologist doesn't see: the antitumor effects of cardiotoxic drugs Rubovszky Gábor, Kocsis Judit, Torday László, Bittner Nóra	
	144	Primer prevenció, kardiovaszkuláris rizikó optimalizáció daganatos betegekben: az életmód és a gyógyszeres terápia szerepe Primary prevention, cardiovascular risk optimization in cancer patients: the role of lifestyle and drug therapy Juhász Ágnes, Hajdú Anett, Dank Magdolna	
Szakmai ajánlás	150	Gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus a hatékony gasztroprotekciónak szükségességéről antitrombotikus kezelés alkalmazásakor Gastroenterologist-Cardiologist expert consensus addressing the need of effective gastroprotection during antithrombotic therapy Hersényi László, Aradi Dániel, Békássy Szabolcs, Járai Zoltán, Juhász Márk, Kiss Róbert Gábor, Kolossváry Endre, Nárdai Sándor, Simonyi Gábor, Szőnyi Mihály, Tomcsányi János, Torzsa Péter, Tulassay Zsolt, Vincze Áron, Becker Dávid	
Bemutatók egy EKG-t	160	Egy szokatlan tájékozódási „jel” a görbén An unusual orientation "sign" on the tracing Frigy Attila, László Szabolcs	
Összefoglaló közlemények	161	Gondolatok a plakkokról és az élethosszig tartó lipidcsökkentésről Thoughts about plaques and lifelong lipid lowering therapy Márk László, Barna István, Kiss Róbert Gábor	
	169	A krónikus koronáriszindróma optimális kezelése: kombinációs lehetőségek Optimal treatment of chronic coronary syndrome: combination options Nemes Attila	
	174	A carvedilolterápia jelentősége a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében The Importance of Carvedilol Therapy in the Treatment of Cardiovascular Diseases Ábrahám György, Gajdán Nikolett	
	179	Fix kombinációk a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek kezelésében: ACE-gátlók, statinok és amlodipin Fixed combinations in the treatment of patients being in high cardiovascular risk: ACE inhibitors, statins and amlodipine Nemes Attila	

Szerkesztői ajánló a Cardiologia Hungarica onko-kardiológiai fókuszú lapszámához

Czuriga Dániel¹, Pozsonyi Zoltán², Papp Zoltán³

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Napjainkban egyre gyakrabban találkozhatunk a kardio-onkológia, vagy hazánkban leginkább onko-kardiológia néven ismertté vált tudományterülettel. E határterületi diszciplína megalakulásához elsődlegesen az szolgáltatott alapot, hogy a szív- és érrendszeri, valamint a daganatos megbetegedések nem ritkán kéz a kézben járnak, és egyazon betegben alakulnak ki. Ha figyelembe vesszük, hogy a két betegségcsoport a világon bekövetkező összes haláleset (~56 millió/év) közel feléért felelős (kardiovaszkuláris mortalitás ~18 millió/év, daganatos mortalitás ~9,5 millió/év) (1), akkor nem meglepő, hogy kitüntetett figyelem övezi a két súlyos kórállapot koincidenciáját. Hazánkban évente kb. 66 ezer embert veszítünk el kardiovaszkuláris és kb. 31 ezer embert daganatos betegség miatt. A 100 ezer lakosra vonatkoztatott, életkorra standardizált halálozási arányszám mindkét betegségcsoport esetében jelentősen felülmúlja a 27 Európai tagállam 2020-as évi átlagát, a szív- és érrendszeri betegségek esetében ez a számérték majdnem az EU-átlag kétszerese (KSH 2020–2021. évi adatok). Figyelembe véve a hazai lakosság kardiovaszkuláris és onkológiai rizikófaktorokkal jelentősen terhelt állapotát, kiemelt fontosságú, hogy ezen betegségek együttes előfordulása esetén megfelelő prevenciók szemléletét alkalmazzunk, hatékony betegfelügyeleti rendszereket alakítsunk ki, és az érintett betegek ellátásáról a lehető legmodernebb módon gondoskodjunk.

Annak magyarázata, hogy a kardiovaszkuláris és az onkológiai betegségek miért társulnak nem ritkán egyazon betegben, többértű. A közelmúltban számos adat látott napvilágot azzal kapcsolatban, hogy e két betegségcsoport közös rizikófaktorokkal rendelkezik (életkor, dohányzás, elhízás, mozgásszegény életmód, diabétesz stb.) (2), hasonló patomechanizmusokon keresztül alakulhat ki (krónikus gyulladás [3], oxidatív stressz [4, 5], neurohumorális aktiváció [6, 7], immunrendszer megváltozott működése stb. [8, 9]), bizonyos esetekben közös genetikai

hátterrel is rendelkeznek (CHIP-mutációk) (10), nem beszélve az alkalmazott kezelések esetleges mellékhatásairól (pl. daganatellenes kezeléssel összefüggő miokardiális diszfunkció). Mindemellett egyre több adattal rendelkezünk arra vonatkozóan is, hogy bizonyos szívbetegségek (pl. szívelégtelenség) már önmagában egy onkogén környezetet jelent, ami emeli a daganat megjelenésének rizikóját (reverz onko-kardiológia) (11–13). Az onko-kardiológiai betegellátás elsősorban a daganatos betegek kardiológiai felügyeletét, gondozását foglalja magában a sikeres onkoterápia és a hosszabb túlélés érdekében. Ez a tudományterület az utóbbi években dinamikus fejlődésen ment keresztül. Mára már elérhető az Európai Kardiológiai Társaság tudományos bizonyítékokon nyugvó klinikai irányelve is az onko-kardiológiai betegek megfelelő kezelése és követése érdekében (14). Egyre jobban ismertté válik a reverz onko-kardiológia fogalma, egyre bővülő tudományterülete is, amely mindinkább világossá teszi a két kiemelt jelentőségű betegségcsoport interakcióit, és a kapcsolódó tudományterületen zajló kutatások jelentőségét. Jelen Cardiologia Hungarica lapszámot az onko-kardiológia témakörének szentelve hoztuk létre. A szerkesztőség a Magyar Onko-Kardiológiai Munkacsoportot kérte fel a tematika összeállítására és a területen dolgozó szakavatott szerzők megkeresésére. A témaválasztásoknál nagy hangsúlyt fektettünk az onko-kardiológia égető kérdéseire és izgalmas távlati lehetőségeire. Lapszámunkban többek között bemutatjuk a tématerülethez kapcsolódó új Európai irányelv legfontosabb üzeneteit, a kardiotoxicitás újraértelmezett definícióját, a legújabb immunterápiák kardiovaszkuláris mellékhatásait, a különböző onkológiai kezelések daganatellenes hatásait, azok vaszkuláris és aritmogén szövődményeit, valamint ezek megelőzési lehetőségeit. Igyekeztünk olyan témákat kiválasztani, amelyek nemcsak az onko-kardiológia iránt érdeklődők, de a szélesebb olvasóközönség számára is értékes tartalmat kínálnak fel.

Irodalom

1. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
2. Farmakis D, Stafylas P, Giamouzis G, et al. The medical and socioeconomic burden of heart failure: A comparative delineation with cancer. *Int J Cardiol* 2016; 203: 279–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.172>
3. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 1833–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32247-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32247-X)
4. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H2181–90. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2011>
5. Sosa V, Moline T, Somoza R, et al. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 376–90. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.10.004>
6. Qiao G, Chen M, Bucsek MJ, et al. Adrenergic Signaling: A Targetable Checkpoint Limiting Development of the Antitumor Immune Response. *Front Immunol* 2018; 9: 164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00164>
7. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2012.10.002>

8. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1324–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.014>
9. Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, et al. The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches. *J Immunol Res* 2016; 2016: 4273943. <https://doi.org/10.1155/2016/4273943>
10. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 567–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.007>
11. Hasin T, Gerber Y, Weston SA, et al. Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 265–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.053>
12. Banke A, Schou M, Videbaek L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 260–6. <https://doi.org/10.1002/ehf.472>
13. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, et al. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation* 2018; 138: 678–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816>
14. Lyon AR, Lopez-Fernandez 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). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in cardio-oncology

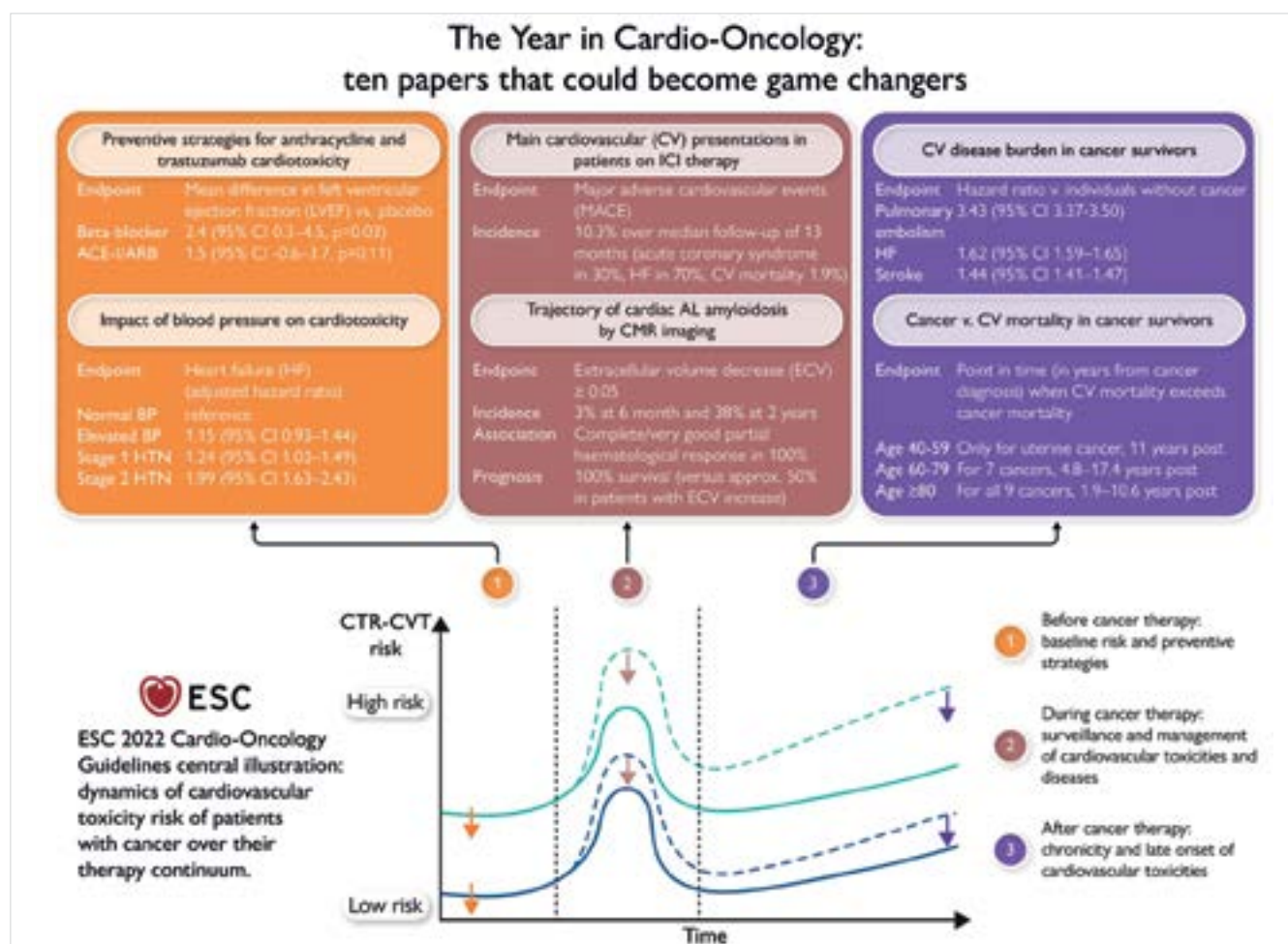
Joerg Herrmann^{1*}, Teresa López-Fernández², and Alexander R. Lyon³

¹Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55902, USA

²Division of Cardiology; Cardiac Imaging and Cardio-Oncology Unit; La Paz University Hospital, IdiPAZ Research Institute, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain

³Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, Sydney Street, SW3 6NP, London, UK

*Corresponding author. Tel: 001-507-284-2904, Fax: 001-507-266-0228, Email: herrmann.joerg@mayo.edu, Twitter: @mayocvnc



GRAPHICAL ABSTRACT Cardio-oncology through the continuum of cancer care: key publications in 2022. ACC, American College of Cardiology; ACE-I, angiotensin converting enzyme-inhibitor; AHA, American Heart Association; ARB, angiotensin receptor blocker; CI, confidence interval; HTN, hypertension

From Herrmann et al. European Heart Journal (2023) 44, 348–350 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac813>, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

Reproduced from: European Heart Journal (2023) 44, 348–350 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac813>

Received 6 December 2022; revised 11 December 2022; accepted 20 December 2022; online publish-ahead-of-print 2 January 2023

The 2022 European Society Cardiology (ESC) guidelines on cardio-oncology include 272 recommendations and 48 figures, most of them algorithms, to provide much-needed direction in this field (1). Due to the lack of large-scale, randomized trials, only 3% of the recommendations were level of evidence (LOE) A (21% LOE B and 76% LOE C). The guidelines were composed by a large expert task force and critically reviewed by an equally esteemed panel of reviewers and are the first official guidelines in this area by a major cardiovascular (CV) society. The changing patient perspective with the trajectory of CV disease before, during, and after cancer diagnosis and treatment are key elements. The guidelines emphasize assessment of risk using Heart Failure Association (HFA)-International Cardio-Oncology Society (ICOS) risk assessment tools before initiation of therapy. Based on the stratification of risk, either low, intermediate, or high/very high, different courses of preventive and surveillance strategies are recommended to ensure that CV problems are managed appropriately to enable the most effective and least interfered upon cancer treatment.

Along the central theme of CV care along the continuum of cancer care, we will outline the top articles in cardio-oncology in 2022. Three articles addressed anthracycline cardiotoxicity; one also included breast cancer patients treated with trastuzumab. In a comprehensive meta-analysis including 9 randomized controlled trials and 1362 patients up to 31 March 2021, *Lewinter et al.* (2) reviewed the benefit of beta-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers (ACEIs/ARBs) for the prevention of left ventricular dysfunction with the following key findings: irrespective of concomitant anthracycline or trastuzumab therapy, ACEI/ARB, and beta-blockers were associated with a higher left ventricular ejection fraction (LVEF), although the absolute differences vs. placebo were small (mean difference 1.5% and 2.4%, respectively) and only significant for beta-blockers. Further, the protection afforded by ACEI/ARB and beta-blockers was clearer for trastuzumab than for anthracyclines.

In a prospective randomized trial, *Hundley et al.* (3) investigated whether statins provided cardio-protection in 279 patients with either breast cancer or lymphoma; the answer was 'no'. Atorvastatin 40 mg per day initiated 2 days before the start of doxorubicin-based therapy and continued for 2 years thereafter, did not reduce the decline in LVEF overall or in subgroups. Importantly, patients with any indication for statin therapy were excluded from the trial as were those with a pre-treatment LVEF <55%. Eighty-five percent of the patients in the study were women with breast cancer, median age was only 50, and median anthracycline dose was only 240 mg/m². Accordingly, caution should be taken in extrapolating these data to patients at higher risk and those with an indication for statins or beyond 2 years. Innovative cardioprotective strategies beyond standard

CV medications are also being investigated. In an elegant set of studies, *Lu et al.* (4) found that doxorubicin leads to the down-regulation of circular RNA derived from the insulin receptor (Circ-INSR) locus in the heart. Circ-INSR binds to the mitochondrial single-stranded DNA-binding protein, preserving mitochondrial DNA stability and replication and ultimately mitochondrial function and structure. Suppression of this functionality leads to metabolic derangement, cardiomyocyte death, and cardiac dysfunction. Conversely, Circ-INSR over-expression by a viral vector or circular 'RNA-mimics' prevents doxorubicin-mediated cardiotoxicity in in-vitro and in-vivo models. This research awaits translation to the bedside.

Among CV risk factors that increase the risk of cardiotoxicity, systemic hypertension may be the most important. Aiming to define this association in a large population, *Kaneko et al.* (5) analysed hospital administrative data for 34 000 patients with the most common cancer types encountered in Japan (approximately 50% breast cancer, 30% colorectal cancer, and 20% stomach cancer). Patients with stage 1 hypertension [systolic blood pressure (SBP) 130–139 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) 80–89 mmHg] according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association guideline had a 24% risk of newly diagnosed heart failure (HF), a 27% increased risk of angina pectoris (AP), a 32% increased risk of atrial fibrillation (AF), and a 46% increased risk of stroke compared with patients with normal blood pressures (SBP <120 mmHg and DBP < 80 mmHg). Patients with stage 2 hypertension (SBP ≥140 mmHg or DBP ≥90 mmHg) had a 99%, 99%, 106%, and 42% increased risk of HF, AF, stroke, and AP, respectively. Using continuous data, an increased risk of HF was observed when SBP exceeded 110 mmHg. Collectively, these data support the diagnostic and therapeutic cut-offs for systemic hypertension defined in the ICOS consensus and ESC guidelines documents. Future studies will need to outline the clinical significance of managing hypertension in patients with cancer in terms of CV events, including HF, and overall outcomes.

Since the first description of cases with fulminant immune checkpoint inhibitor (ICI) myocarditis in 2016, there has been a vivid interest in identifying the culprit process, if not the nature and molecular target of T cells felt to have 'gone rogue'. In a genetic mouse model with homozygous knockout of *Pdcd1* and heterozygous deletion of *Ctla4*, Axelrod et al. (6) identified highly activated and clonally expanded CD8⁺ T cells as the dominant immune population and depletion of CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells nearly completely prevented the 50% mortality rate otherwise seen. In a candidate auto-antigen approach, alpha-myosin was identified as one leading target, noted also in three patients with ICI myocarditis. The full translational aspect of these findings needs to be determined.

While myocarditis is important, other CV events are more common in patients on ICI therapy. In a cohort study of nearly 700 patients, *Laenens et al.* (7) found a 10% incidence of HF, acute coronary syndrome, or stroke/transient ischaemic attack within a year of starting ICI therapy, almost two times higher than in cancer patients not on ICIs and more than three times higher than in individuals without cancer [control groups matched to cases for sex, age (within 5 years), history of CV disease, and cancer type in patients with cancer]. The higher event rate was driven by HF rather than vascular events. HF with a preserved LVEF was the most common presentation, accounting for almost 50% of cases, an asymptomatic decline in LVEF was next most common (in 30%); HF with a reduced LVEF accounted for <20%, and fewer than 10% presented as takotsubo syndrome. Half of these events occurred within a few months following completion of treatment. Patients with a prior history of HF or valvular heart disease were more likely to experience HF events. No patient was formally diagnosed with ICI myocarditis in this study. In patients with cardiac amyloidosis, *Martinez-Naharro et al.* (8) investigated changes in extracellular volume (ECV) on CV magnetic resonance (CMR) in response to haematological treatment. Over the course of treatment, the percentage of patients with regression of cardiac amyloidosis by CMR increased (from 3% at 6 months to 38% at 2 years), and the percentage of those with progression decreased (from 32% at 6 months to 14% at 2 years). All patients with CMR regression had either a complete response or very good partial response, whereas most of those with CMR progression had a partial response or no response. Changes in ECV correlated not only with the haematological response to treatment but also with survival. CMR response at 6 months predicted death and remained prognostic after adjusting for haematological response, N-terminal-pro-brain natriuretic peptide, and longitudinal strain. No patients with a reduction in ECV on CMR 6 months after commencing chemotherapy died over the entire follow-

up period (40 ± 15 months). Accordingly, CMR emerges as a potentially very useful imaging biomarker to track burden and response to therapy of cardiac amyloidosis. In terms of CV disease burden in cancer survivors, a comprehensive (4.5 million) population-based study by *Paterson et al.* (9) from Alberta, Canada, found that patients with cancer have a 44%, 62%, and 243% increased risk of stroke, HF, and pulmonary embolism (PE), respectively, and a 33% higher CV mortality risk than non-cancer patients. The CV risk was highest at the time of diagnosis and declined exponentially over time (most profoundly in the first year). Patients with nervous system malignancies or thoracic cancers had the highest risk of PE and stroke. Patients with thoracic cancer or haematological malignancies had the highest risk of HF and myocardial infarction. Patients with these three cancer entities also had a significantly higher CV mortality.

Another population-based study on 100 000 patients with 9 different types of cancer from England investigated the risk of CV death (10). In patients who were diagnosed with cancer below the age of 60 years, cancer mortality generally exceeded CV mortality except for uterine cancer, for which CV and cancer mortality were similar by 11 years of follow-up. In those aged 60–79 years, CV mortality exceeded cancer mortality for seven cancer types after follow-up ranging from 5 years (bladder cancer) to 17 years (lung cancer). Lastly, in those 80 years or older at the time of cancer diagnosis, CV mortality exceeded cancer mortality for all nine cancer types after follow-up ranging from 1.9 years (melanoma) to 10.6 years (lung cancer). Collectively, these data outline the importance of CV diseases in cancer patients and should stimulate efforts to recognize and manage CV disease effectively.

Funding

J.H. is supported by the National Cancer Institute (R01CA233601) and the Miami Heart Research Institute. A.R.L. is supported by the Foundation Leducq.

Reproduced from: European Heart Journal (2023) 44, 348–350 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac813>

Drug and Material Disclaimer:

The mention of trade names, commercial products organizations, and the inclusion of advertisements in the journal does not imply endorsement by the European Heart Journal, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated. The editors and publishers have taken all reasonable precautions to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in the journal. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the journal and in interpretation of published material lies with the medical practitioner, and the editors and publisher cannot accept liability for damages arising from any error or omissions in the journal. Please inform the editors of any errors.

The opinions expressed in the European Heart Journal are those of the authors and contributors, and do not necessarily reflect those of the European Society of Cardiology, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. © The Author(s) 2022.

For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior written permission of the Publishers.

Conflict of interest

Pfizer advisory board consultation to J.H. and speaker fees Janssen and Philips to T.L.-F.

Data availability

This is not an original article, no original data.

References

1. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, 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). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
2. Lewinter C, Nielsen TH, Edfors LR, Linde C, Bland JM, LeWinter M, et al. A systematic review and meta-analysis of beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for preventing left ventricular dysfunction due to anthracyclines or trastuzumab in patients with breast cancer. *Eur Heart J* 2022; 43: 2562–2569. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab843>
3. Hundley WG, D'Agostino R, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and left ventricular ejection fraction following doxorubicin treatment. *NEJM Evidence* 2022;1:EVIDoA2200097. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2200097>
4. Lu D, Chatterjee S, Xiao K, Riedel I, Huang CK, Costa A, et al. A circular RNA derived from the insulin receptor locus protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Eur Heart J* 2022; 43: 4496–4511. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac337>
5. Kaneko H, Yano Y, Lee H, Lee HH, Okada A, Suzuki Y, et al. Blood pressure classification using the 2017 ACC/AHA guideline and heart failure in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2022;JCO2200083. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00083> [Epub ahead of print].
6. Axelrod ML, Meijers WC, Screever EM, Qin J, Carroll MG, Sun X, et al. T cells specific for alpha-myosin drive immunotherapy-related myocarditis. *Nature* 2022; 611: 818–826. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05432-3>
7. Laenens D, Yu Y, Santens B, Jacobs J, Beuselinck B, Bechter O, et al. Incidence of cardiovascular events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3430–3438. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01808>
8. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, Karia N, Ioannou A, Petrie A, et al. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J* 2022;43:4722–4735. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac363>
9. Paterson DI, Wiebe N, Cheung WY, Mackey JR, Pituskin E, Reiman A, et al. Incident cardiovascular disease among adults with cancer: a population-based cohort study. *JACC CardioOncol* 2022; 4: 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.100>
10. Strongman H, Gadd S, Matthews AA, Mansfield KE, Stanway S, Lyon AR, et al. Does cardiovascular mortality overtake cancer mortality during cancer survivorship? An English retrospective cohort study. *JACC CardioOncol* 2022; 4: 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.102>

The screenshot displays the 'Medical Digest congress report' website. The top navigation bar includes links for Cardiology, Gastroenterology, Hematology, Internal Medicine, and Oncology, along with a search icon and 'FIND US ON' text. A QR code is located in the top right corner. The main content area is titled 'Interviews' and features a grid of eight video thumbnails. Each thumbnail includes a video player, a title, a description, and the presenter's name. The videos are arranged in two rows of four. The first row includes interviews with Eliot A. Brinton (ACC 2023) on topics like 'The Risk of Early Recurrent MI' and 'Bempedoic Acid Improves Cardiovascular Outcomes'. The second row includes interviews with Enoch Akwiah, Rachel Lampert, Eliot A. Brinton, and Gregg Stone, covering topics such as 'Minimally Invasive Versus Conventional Surgery For Mitral Valve Repair' and 'Transcatheter Edge-to-Edge Repair of Functional Mitral Regurgitation'.

Fókuszált összefoglaló az ESC 2022-es onko-kardiológiai irányelvről

Sándor Zsófia, Prohászka Bence, Gráf László, Masszi Tamás,
Pozsonyi Zoltán

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím: Dr. Pozsonyi Zoltán PhD, 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.
E-mail: pozsonyizoltanimre@gmail.com



Pozsonyi Zoltán
video-összefoglalója



CH Live kerekasztal

Az onko-kardiológia napjaink egyik dinamikus fejlődő határterületi tudománya, amelynek célja, hogy a multidiszciplináris szemlélet jegyében, optimalizálja a daganatellenes kezelések eredményességét és minimalizálja a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulását.

A személyre szabott, a kockázatbecslésen és a társszakmák szoros együttműködésen alapuló ellátásnak kiemelkedő szerepe van az onkológiai betegek kezelésének minden egyes fázisában. A sikeres daganatellenes kezelés, a hosszú távú túlélés és a jobb életminőség biztosításának alappillére. A European Society of Cardiology (ESC) 2022-ben kiadott első onko-kardiológiai útmutatójának célja egy új szemlélet közvetítése a klinikusok és a multidiszciplináris onkológiai team számára. Fő témája az onkológiai betegek kezelés alatti és utáni kardiovaszkuláris szövődményeinek megelőzése, felismerése és kezelése. Tartalmában számos újszerű elemet hordoz. A publikáció célja az ajánlás átfogó bemutatása.

Kulcsszavak: onko-kardiológia, kardio-onkológia, kardiotoxicitás, kardioprotekció, prevenció, kockázatbecslés, monitorozás

Focused Summary on the ESC 2022 Onco-cardiology Guideline

Onco-cardiology is a new and still developing discipline in medicine, aiming to optimize the efficiency of the anticancer treatments and minimize the cardiovascular complications in the term of a multidisciplinary approach. The individual, risk stratification- and the tight collaboration-based therapy has an outstanding role in every phase in the treatment of oncological patients. It is one of the most principal keystones of an effective anticancer treatment, a long-time survival and a better quality of life. The European Society of Cardiology (ESC) published the first guideline on the field of cardio-oncology in 2022, aiming to mediate new aspects for the clinicians and the multidisciplinary team. Its main topic is the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular complications during and after anti-cancer therapy. It has important novelties, influencing our daily practice. The goal of this publication is to give an overview of this new guideline.

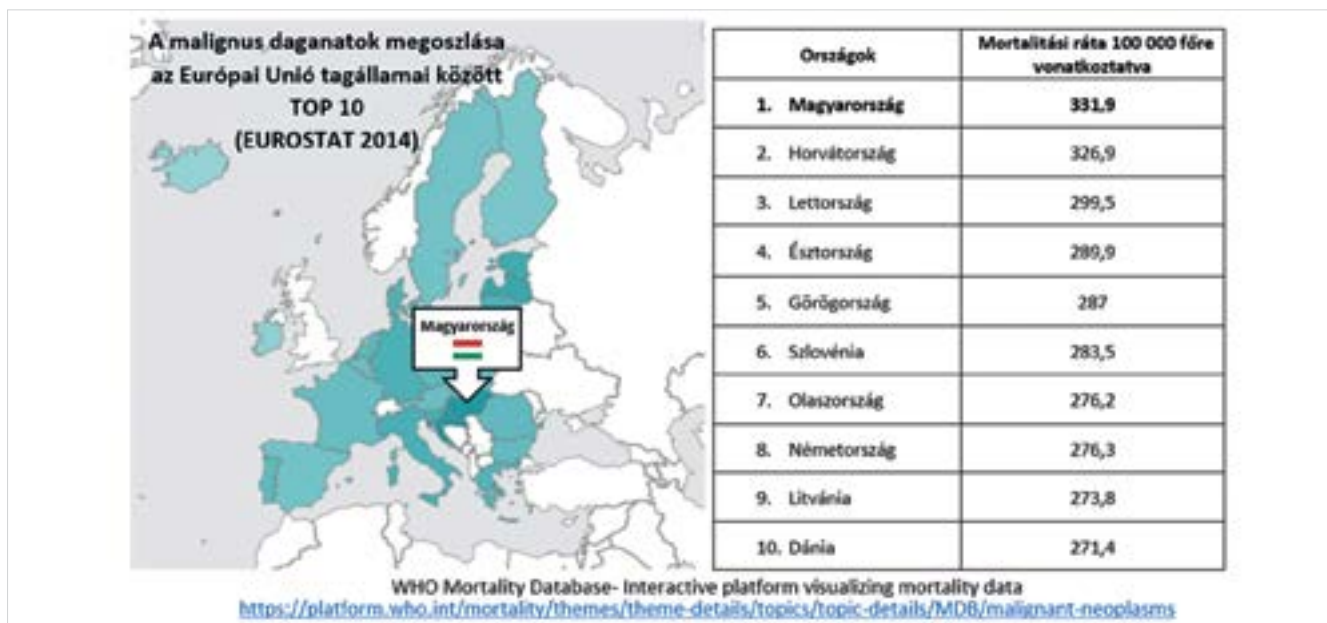
Keywords: onco-cardiology, cardio-oncology, cardiotoxicity, cardio-protection, prevention, risk stratification, follow-up

Bevezetés

Általános szempontok

Az onko-kardiológia napjaink egyik dinamikus fejlődő határterületi tudománya, amelynek célja, hogy a multidiszciplináris szemlélet jegyében optimalizálja a daganatellenes kezelések eredményességét és minima-

lizálja a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulását. A személyre szabott, kockázatbecslésen alapuló ellátás célja az onkológiai kezelésben részesülő betegek kardiológiai felügyelete a sikeres daganatellenes kezelés, a hosszú távú túlélés és a jobb életminőség érdekében (Quality of life, QOL) (2).



1. ÁBRA. A malignus daganatok mortalitásának megoszlása az Európai Unió tagállamai 2014-ben TOP 10 mortalitási ráta 100 000 főre vonatkoztatva

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology, ESC) ennek szellemében publikálta 2022-ben az első onko-kardiológiai útmutatója, amely összesen 272 új javaslatot tartalmaz (3).

Hazánkban, a 2017-ben megalakult Magyar Onko-kardiológiai Munkacsoport (MOM) Egyesület célja az onko-kardiológia diszciplínájának képviselője, az ismeretek megosztása, kutatások támogatása, kiemelt hangsúlyt fektetve a nemzetközi irányelvek átültetésére és meghonosítására a mindennapos klinikai gyakorlatba.

A jelen összefoglaló közlemény azokat a legfontosabb változásokat mutatja be, amelyek vezérfonalként szolgálhatnak a klinikusok és a multidiszciplináris onkológiai team (MDT) számára onkológiai betegek kezelés előtti, alatti és utáni terápiája során, különös figyelemmel kardiovaszkuláris egészségükre és jólétükre.

A közleményt a Cardiologia Hungarica MOM-nak címzett felkérésére készítettük.

Magyarországi vonatkozások

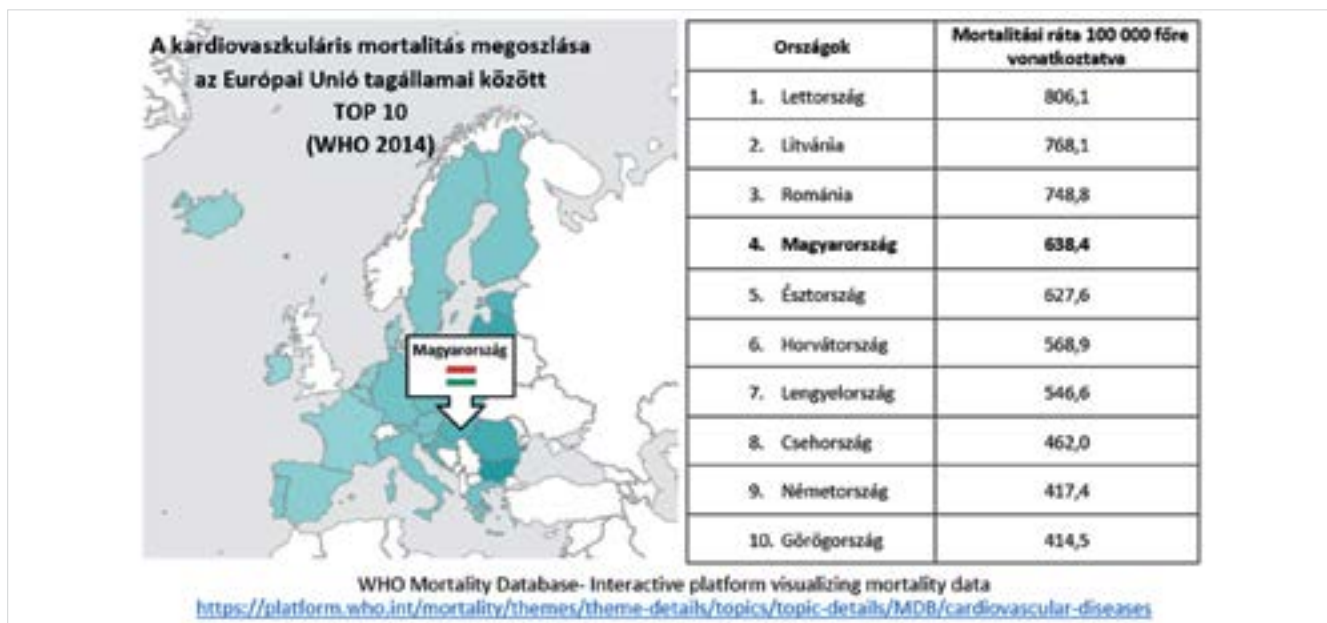
Bár a közleménynek nem lenne közvetlen tárgya a hazai epidemiológiai helyzettel való foglalkozás, de az aggodalomra bőségesen okot adó helyzet rövid említése csak kiemeli és aláhúzza a téma fontosságát, annak hazai alkalmazásának szükségességét. A rosszindulatú daganatok népegészségügyi szempontból kiemelt jelentőségű betegségcsoportnak számítanak. A gazdaságilag fejlett és közepesen fejlett országokban a szív- és érrendszeri megbetegedések után a második leggyakoribb halálos megbetegedések.

Magyarországon 2014-ben az összes halálozás 28,7%-

át okozta rosszindulatú daganat, vagyis minden negyedik magyar ember halálát daganatos betegség okozta. Az EUROSTAT 2014-es rákhalálási adatai szerint mind a férfi, mind a női, mind a 65 év feletti rákhalálásban az első helyen állunk az EU jelenlegi 27 tagállama között (1. ábra) (4).

Ha a daganatos halálási adatokat összehasonlítjuk a kardiovaszkuláris (CV) halálási adatokkal, akkor a kettő között erős összefüggés figyelhető meg (2. ábra). Az onko-kardiológia mint önálló diszciplína létrejöttkor a daganattal szembeni kezelések CV mellékhatásaival foglalkozott. Az idézett adatok alapján is nyilvánvaló azonban, hogy onkológia és kardiológia között több az összefüggés. A 2. ábra adatai mellett számos megfigyelés vizsgálat igazolta, hogy ahol több a CV-halálzás, ott magasabb a malignus betegség okozta halálzás is (5). Hátterében egyrészt a közös kockázati faktorok, például dohányzás, elhízás, mozgásszegény életmód, légszennyezetségi áll (6, 7).

Ezzel párhuzamosan a lakosság öregedése, a daganatos betegek egyre növekvő száma, a daganatból gyógyult, de ezáltal fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegek száma, illetve az eredendően szív- vagy érrendszeri betegséggel élők száma egyre nő. Másrészt azonban klinikai és kísérletes vizsgálatok is igazolták, hogy a szívelégtelenség jelentősen növeli a malignus betegségek kockázatát (8, 9). Az is ismert, hogy egyes malignus hematológiai betegségekre hajlamosító clonális hematológiai mutációk többszörösére növelik a CV, ateroszklerotikus betegségek kockázatát (6). A két betegségcsoport közös halmaza tehát egyre nagyobb. Napjainkra felismerésre került az a tény, hogy a két szakma összefogása nélkül nem lehet hatékonyan ellátni azokat a betegeket, akiknél egyszerre áll fenn mindkét



2. ÁBRA. A kardiiovaszkuláris mortalitás megoszlása az Európai Unió tagállamai között 2014-ben TOP 10 mortalitási ráta 100 000 főre vonatkoztatva

betegségcsoport, vagy akiknél a daganatellenes kezelés alatt vagy után alakul ki kardiiovaszkuláris szövődmény.

Onko-kardiológiai irányelvek

Az ESC onko-kardiológia irányelveinek átfogó szemlélete az, hogy a daganatos betegek a számukra legideálisabb terápiát kapják a kardiotoxicitás minimalizálása mellett egész terápiájuk során. Ehhez az ismert kardiotoxikus profillal rendelkező terápia megkezdése előtt az onko-kardiológiai multidiszciplináris teamnek (MDT) meg kell határozni a kardiiovaszkuláris kockázati faktorokat, a fennálló komorbiditásokat és ezek alapján felépíteni a megfelelő prevenció és monitorozási tervet a lehetséges komplikációk adekvát kontrollálása érdekében. Általánosságban véve elmondható, a magasabb CV-kockázat szorosabb követést igényel. A terápia befejezését követően a figyelem fókuszába a hosszú távú követés kerül, amelynek alapját az ismételt kardiiovaszkuláris státusz meghatározása képezi (10).

A kemoterápia indukálta kardiiovaszkuláris toxicitás (CTR-CVT)

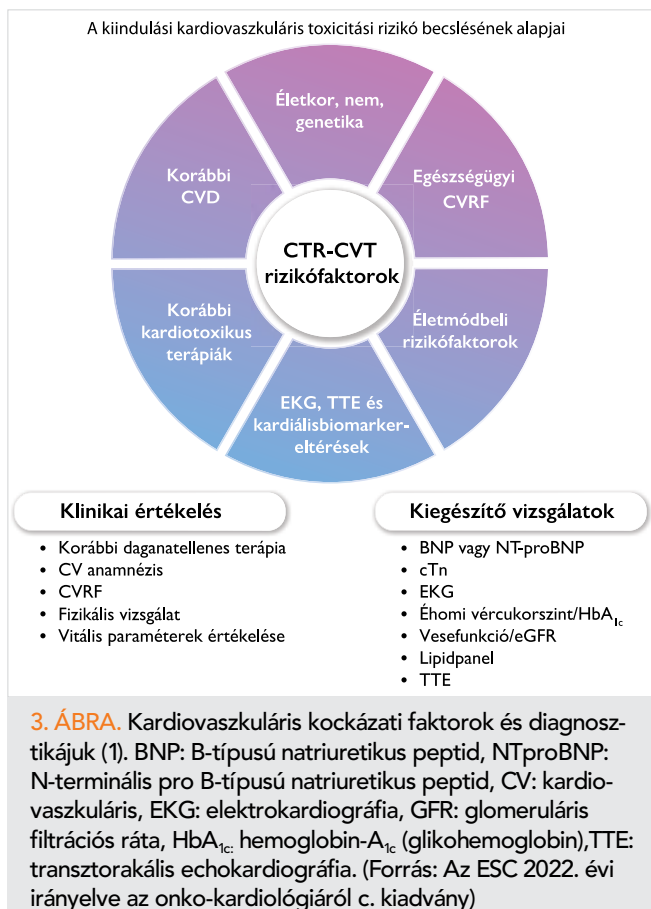
Az elmúlt években számos definíció és megközelítés született a kemoterápia indukált kardiiovaszkuláris toxicitás, illetve a spektrumának az értelmezésére, ami a diagnosztikus és terápiás protokollok következetlenségéhez vezetett (11). Az ESC-irányelvek az egyes értelmezések harmonizálásának az igénye által vezérelve pontos és nemzetközileg egységes meghatározásokat fogalmazott meg, a cardiomyopathia, a szívelégtelenség, a myocarditis, a vaszkuláris toxicitás, a hipertenzió, az aritmia és a korrigált QT-segység (QTc)

megnyúlás konszenzusdefinícióira alapozva. Az egyes definíciók a CTR-CVT esetében megegyeznek a nem daganatos populációt érintő CV-meghatározásokkal. Az eddig alkalmazott kemoterápia indukálta kardiális diszfunkció (CTRCD) használata helyett a kemoterápia indukált kardiiovaszkuláris toxicitás ajánlott az entitás leírása során. A CTRCD használatát a daganatellenes kezelés okozta balkamra-funkció csökkenésére tartja fenn. A CTR-CVT kiterjesztett etiológiai kapcsolatot teremt a lehetséges klinikai manifesztáció és az egyes terápiás modalitások (kemoterápia, célzott terápia, immunterápia, radioterápia) által okozott mellékhatások között, átfogóan értelmezhető a szív- és érrendszeri betegségek tekintetében.

További jelentős szemléletbeli változás a klinikai kép figyelembevétele, a tünetes CTRCD- és a tünetmentes CTRCD-csoportok elkülönítése. Ezt azért is lényeges kiemelni, mivel a két csoport terápiás megközelítése eltérő. Például az új irányelvek értelmében azoknál az emlődaganatos betegeknél, akik trastuzumabterápiában részesülnek és a bal kamrai ejekciós frakciójuk (LVEF) 40-49% közötti, de nem mutatják a szívelégtelenség jellemző tüneteit, a terápiát kardioprotektív adjuváns terápia (béta-blokkolók – BBL) és angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)-inhibitorok mellett kell elindítani, de a kezelés folytatása megengedett. Korábban az ejekciós frakció csökkenése révén a terápia folytatása ilyen esetben kontraindikáltnak számított. A téma bővebb kifejtésére ennek a lapszámnak más közleményeiben kerül sor.

A kockázatbecslés és jelentősége a terápiás algoritmus egyes fázisaiban

A kockázatbecslés célja, hogy segítségével alakítsuk ki



a megfelelő kezelést, a követését, illetve alkalmazzuk a megfelelő CV-prevenációs stratégiákat. A kockázatbecslés a terápiás algoritmus minden fázisában jelen van.

A kardiovaszkuláris toxicitási kockázat egy dinamikus fogalom, a terápia során folyamatosan változik, meghatározói a beteg alapkockázati faktorai (12) (3. ábra). A tapasztalatok alapján a betegeket egységesen alacsony, közepes, magas és nagyon magas CV-kockázatú csoportba sorolják a terápia megkezdése előtt. A súlyosság és a klinikai manifesztáció típusa nagymértékben függ a fennálló malignitástól és az alkalmazott terápiától.

A kockázat két úton értékelhető, egyrészt a bekövetkezésének a valószínűsége alapján, másrészt a kialakult komplikáció súlyossága alapján (4. ábra). Mindemellett a terápia befejeztével is ajánlott felmérni a beteg aktuális CV-státuszát a fennálló mellékhatások, a páciens jelenlévő kockázati faktorai, a környezeti hatások és a stresszorok függvényében.

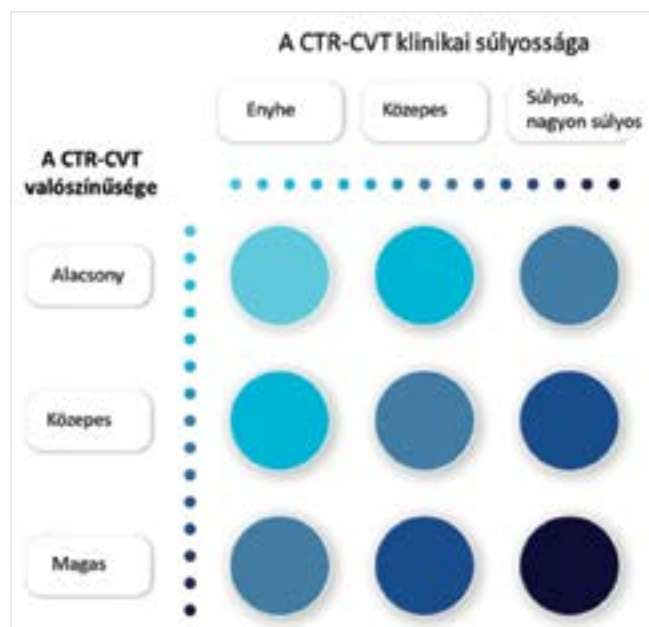
Másrészt a beteg részletes anamnézisének (korábbi kemoterápiás ciklusok, CV-kórelőzmény, komorbiditások, CV-kockázati faktorok), a fizikális vizsgálat által nyerhető információkat és a vitális paraméterek meghatározását.

Az ESC irányelve, a Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS) kiindulási CV toxicitási kockázatbecslést vette át. Ennek egyik fő

eleme, hogy a CV kockázatát alapvetően meghatározza a tervezett daganatellenes kezelése fajtája. Az ajánlás a tumorelles kezelés 6 fő csoportját veszi alapul. Az antraciklinek, a HER2-ellenes célzott kemoterápia, a VEGF-inhibitorok, a BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok, a proteaszóma-inhibitorok és az immuncheckpoint-gátló szerek, esetében meghatározta a fő kockázati faktorokat eltérő súlyozással, így megkülönböztetve alacsony, közepes (azon belül I. és II. kockázati csoportok), magas és nagyon magas csoportokat (5. ábra). Fontos látni, hogy itt nemcsak valamiféle pontrendszerrel van szó, hanem bizonyos klinikai-, laboratóriumi-, képalkotós kritérium teljesülése önmagában meghatározhatja a beteg kockázatát. A részletes kockázatbecslő táblázatok, a hozzájuk tartozó pontrendszerekkel az ajánlás szupplementumában találhatóak meg (1).

A bonyolult táblázat és pontrendszer használata helyett azonban az ESC mobiltelefonokon futó applikációjának letöltését, és napi rutinba való illesztését javasoljuk. Bár angol nyelvű, egyszerűen, néhány kattintással kiszámítható az adott beteg, adott időpontban meglévő CV-kockázata.

Végül, de nem utolsó sorban a daganatos megbetegedések egy igen meghatározó aspektusát is érdemes figyelembe venni, ugyanis a daganat önmagában is képes a CV-megbetegedéseket kialakítani, illetve a progressziójukat súlyosítani, nagymértékben befolyásolva ezáltal a beteg prognózist (14). Az elmúlt években



4. ÁBRA. A kardiovaszkuláris kockázat spektrumának a szemléltetése (1). CTR-CVT: kemoterápia indukált kardiovaszkuláris toxicitás. A besorolás teljes körű megközelítést igényel. Egyrészt magába foglalja az alapvető kardiológiai képalkotó és laboratóriumi vizsgálatokat, így az elektrokardiográfiát (EKG), a transztorakális echokardiográfiát (TTE), a globális longitudinális strain (GLS) és a szívbiomarkerek (kardiális troponin – cTn), natriuretikus peptid (NP) meghatározását (13)

Rizikóbesorolási kategória		
● Nagyon magas rizikó	● Magas rizikó	● Közepes rizikó I. kockázati csoport
		● Közepes rizikó II. kockázati csoport
		● Alacsony rizikó

Antraciklin-kemoterápia Szívelégtelenség Cardiomyopathia CTRCD Súlyos szívbillentyű-diszfunkció Miokardiális infarktus (MI) Perkután koronáriaintervenció (PCI) Koszorúér-bypass-graft (CABG) Stabil angina BKEF <50% Életkor ≥80 év Korábbi antraciklinterápia Korábbi bal oldali vagy a mediastinumot érintő radioterápia BKEF 50-54% Életkor 65–79 év Emelkedett kardiálistroponin-érték (cTn) Emelkedett nátriuretikuspeptid-érték (NP) Magas vérnyomás Krónikus veseelégtelenség (CKD) Diabetes mellitus (DM) Korábbi nem antraciklin alapú kemoterápia Dohányzás vagy szignifikáns dohányzás az anamnézisben Elhízottság (BMI >30 kg/m²)	HER-2-receptor-gátló célzott terápia Szívelégtelenség Cardiomyopathia CTRCD Korábbi trastuzumabterápia Súlyos szívbillentyű-diszfunkció Miokardiális infarktus (MI) Perkután koronáriaintervenció (PCI) Koszorúér-bypass-graft (CABG) Stabil angina BKEF <50% Életkor ≥80 év Szívrozavar (aritmia) BKEF 50-54% Emelkedett kardiálistroponin-érték (cTn) Emelkedett nátriuretikuspeptid-érték (NP) Életkor 65–79 év Korábbi nem antraciklin alapú kemoterápia Korábbi bal oldali vagy a mediastinumot érintő radioterápia Magas vérnyomás Krónikus veseelégtelenség (CKD) Diabetes mellitus (DM) Dohányzás vagy szignifikáns dohányzás az anamnézisben Elhízottság (BMI >30 kg/m²)	VEGF-inhibitorok Szívelégtelenség Cardiomyopathia CTRCD Miokardiális infarktus (MI) Perkután koronáriaintervenció (PCI) Koszorúér-bypass-graft (CABG) Stabil angina Artériás érbetegség Vénás trombózis Mélyvénás trombózis (DVT) vagy tüdőembólia (PE) QT_c ≥480 ms BKEF <50% Életkor ≥75 év Magas vérnyomás Szívrozavar (aritmia) 450 ≤QT_c <480 ms (férfiak esetében) 460 ≤QT_c <480 ms (nők esetében) BKEF 50-54% Emelkedett kardiálistroponin-érték (cTn) Emelkedett nátriuretikuspeptid-érték (NP) Életkor 65–74 év Krónikus veseelégtelenség (CKD) Proteinuria Diabetes mellitus (DM) Hyperlipidaemia Korábbi bal oldali vagy a mediastinumot érintő radioterápia
BCR-ABL-tirozin-kináz-inhibitorok Artériás érbetegség Korábbi tirozin-kináz-inhibitor- (TKI) terápia – indukált Artériás trombózis Szívelégtelenség Cardiomyopathia CTRCD Kóros boka-kar index (BKI-) érték QT_c ≥480 ms BKEF <50% Életkor ≥75 év CVD 10 éves rizikóérték >20% Dohányzás vagy szignifikáns dohányzás az anamnézisben Vénás trombózis Mélyvénás trombózis (DVT) vagy tüdőembólia (PE) Szívrozavar (aritmia) 450 ≤QT_c <480 ms (férfiak esetében) 460 ≤QT_c <480 ms (nők esetében) Életkor 65–74 év Magas vérnyomás Életkor ≥60 év Diabetes mellitus (DM) Hyperlipidaemia Trombophilia a családi anamnézisben Elhízottság (BMI >30 kg/m²)	Myeloma multiplex-terápia Szívelégtelenség Cardiomyopathia CTRCD Artériás érbetegség Vénás trombózis Mélyvénás trombózis (DVT) vagy tüdőembólia (PE) Korábbi proteasoma-inhibitor indukálta CV toxicitás Kardiális amyloidosis Korábbi immunmoduláns-terápia indukálta CV-toxicitás Emelkedett nátriuretikuspeptid-érték (NP) Életkor ≥75 év Korábbi antraciklinterápia Szívrozavar (aritmia) BKEF 50-54% Emelkedett kardiálistroponin-érték (cTn) Balkamra-hipertrofia Életkor 65–74 év Magas vérnyomás Krónikus veseelégtelenség (CKD) Diabetes mellitus (DM) Hyperlipidaemia Trombophilia a családi anamnézisben Korábbi dexamethasonterápia >160 mg/hónap Korábbi bal oldali vagy a mediastinumot érintő radioterápia Dohányzás vagy szignifikáns dohányzás az anamnézisben	BRAF- és MEK-inhibitorok kombinációs terápia Szívelégtelenség Cardiomyopathia CTRCD Súlyos szívbillentyű-diszfunkció Miokardiális infarktus (MI) Perkután koronáriaintervenció (PCI) Koszorúér-bypass-graft (CABG) Stabil angina BKEF <50% Korábbi antraciklinterápia BKEF 50-54% Emelkedett kardiálistroponin-érték (cTn) Emelkedett nátriuretikuspeptid-érték (NP) Magas vérnyomás Korábbi bal oldali vagy a mediastinumot érintő radioterápia Szívrozavar Életkor ≥80 év Életkor 65–79 év Életkor ≥75 év Életkor 65–74 év Krónikus veseelégtelenség (CKD) Diabetes mellitus (DM) Dohányzás vagy szignifikáns dohányzás az anamnézisben Elhízottság (BMI >30 kg/m²)

5. ÁBRA. Az egyes terápiákhoz kapcsolódó súlyozott kockázati tényezők (1). CTRCD: cancer therapy-related cardiac dysfunction, kemoterápia indukálta kardiális diszfunkció, BKEF: bal kamrai ejekciós frakció, VEGF: vaszkuláris endothelialis növekedési faktor, MEK: mitogen-activated protein kinase

csak néhány nemzetközi publikációban jelentek meg retrospektív adatokon alapuló meghatározott kockázati értékek, azonban ezek is csak specifikus (emlő, vastagbél) betegcsoportokat vizsgáltak, így ezek az eredmények nem terjeszthetők ki egyéb malignitásokra (15). A vizsgálatok által nyert eredményeket meg kell beszélni a beteggel, illetve dokumentálni, a későbbi felhasználás érdekében.

Az ESC ajánlása szerint a magas és nagyon magas kockázatú betegek esetében előzetesen kardiológiai konzultációra van szükség (onko-kardiológiai program vagy szakértő kardiológus), hogy mérsékeljék a kockázatokat. A mérsékelt kockázatú csoport esetében elég a szoros monitorozás és a kardiovaszkuláris kockázati tényezők kiterjedt kezelése, mindemellett egyes válogatott betegcsoportok esetében is ajánlható onko-kardiológiai konzílium. Az alacsony kockázatú beteget az onkológiai programon belül is elég követni, azonban amennyiben CTR-CVT alakul ki a terápia során, illetve új és kezeletlen kardiovaszkuláris kockázati tényező jelenik meg, úgy a betegeket onko-kardiológiai szakellátásba kell irányítani. Az onkológiai team ezek alapján személyre szabott, a beteg egészét (általános egészségügyi állapot, komorbiditások) figyelembe vevő, biztonságos és jól kontrollált terápiát tud kezdeményezni (16).

Részletes anamnézis és fizikális vizsgálat

A részletes anamnézis és a fizikális vizsgálat a diagnosztikus algoritmus első lépése. A CV-kockázat pontos felmérése során az EKG-val, a szérumbiomarkerekkel és a képalkotó módszerekkel együttesen kell értékelni (17).

Elektrokardiográfia (EKG)

Az ajánlások szerint minden onkológiai betegnél el kell végezni az alap 12 elvezetéses EKG-vizsgálatot és amennyiben eltérés van, úgy a beteget kardiológus szakorvoshoz kell irányítani.

Kardiális biomarkerek

A kardiális biomarkerek, a kardiális troponin-I (cTn) vagy -T és a nátriuretikus peptidok (B-típusú nátriuretikus peptid vagy N-terminális pro-BNP (NT-proBNP)), onkoterápiában való alkalmazásával kapcsolatban kevés szakirodalom áll a rendelkezésünkre.

Az ESC Cardio-Oncology Study Group, az ESC-CCO, és az ICOS ajánlása alapján szérumszintjük meghatározása ajánlott az antraciklin, a HER2-gátló, a VEGF-inhibitor, a proteaszóma-inhibitor (PI), az immun-checkpoint-inhibitor (ICI), a kiméra antigénreceptor T-sejtes és tumorinfiltráló lymphocytá (TIL) terápiák megkezdése esetén, mivel lehetőséget nyújtanak azoknak a betegeknek az azonosításában, akiknél a kardioprotektív terápia bevezetése hasznot jelenthet a kezelés elején és a terápia során is, továbbá szérumszintjük emelkedése a szubklinikai kardiális sérülések jele lehet (18). Egy 555 páciens vizsgáló retrospektív tanulmány sze-

rint az NT-proBNP (>125 pg/ml) és a hs-cTnT (>14 ng/l) szintjének az emelkedése szignifikáns korrelációt mutatott a betegek összhalálozásával (19). Ellenben a CARDIOTOX (CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies) regiszter 855 beteget vizsgáló adatai szerint a szérumszint-emelkedésük a kiindulási szinthez viszonyítva és a súlyos CTRCD (LVEF $<40\%$) kialakulása között nincsen egyértelmű összefüggés (20).

Következtetésként elmondható, hogy a jelenlegi konszenzus szerint, az NP és a cTn kezdeti, a daganatellenes kezelés megkezdése előtti meghatározása azoknál a betegeknél ajánlott, akiknél fennáll a CTRCD kialakulásának az esélye és szintjük változása a terápia során nyomomonkövetésre kerül. A mindennapos klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságukhoz azonban további klinikai vizsgálatok szükségesek (21). Az ajánlás szerzőivel való beszélgetés során a biomarkerek kiterjedt használatának javaslata mellett érvként hangzott el a tény, hogy a szívultrahang és főleg a globális longitudinális strain elérhetősége korlátozott, valamint alkati, technikai okokból vizsgálata gyakran nem megbízható. Ezen vélemények szerint a biomarkerek használata hosszabb távon, az evidenciák és klinikai vizsgálatok eredményeinek bővülése után bizonyos helyzetekben esetleg kiválthatja majd a szívultrahangos vizsgálatot, illetve ultrahangos követést.

Képalkotó vizsgálatok

A potenciálisan kardiotoxikus terápiát kapó betegek kezelésének megkezdése előtt echokardiográfia végzése ajánlott a beteg aktuális kardiológiai funkciójának a megítélésében. A jelenlegi CTRCD definíciója a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenésén vagy a globális longitudinális strain (GLS) relatív változásán alapul. A definíció, annak újdonságai és meghatározásának részletei a lapszám más közleményeiben részletes leírásra kerül. A transztorakális echokardiográfia (TTE) vizsgálat elsődleges célja a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) meghatározása. Az ajánlás 3D módszerrel javasolja ezt elvégezni, de elmondhatjuk, ha nem elérhető a 2D Simpson-módszer választandó. A GLS meghatározása amennyiben kivitelezhető és elérhető, szintén kötelező (I. osztályú ajánlás), míg a BP méretének és a bal kamra diasztolés funkciójának vizsgálata szintén javasolt. A jobb kamra mérete, a szisztolés funkciót leíró különböző paraméterek, a tricuspidalis regurgitáció, a kalkulált szisztolés pulmonalis nyomás, az inferior véna cava tágassága és légzéssel szinkron változása, a billentyűhibák és a pericardium érintettségai szintén vizsgálat tárgyát kell képezzék.

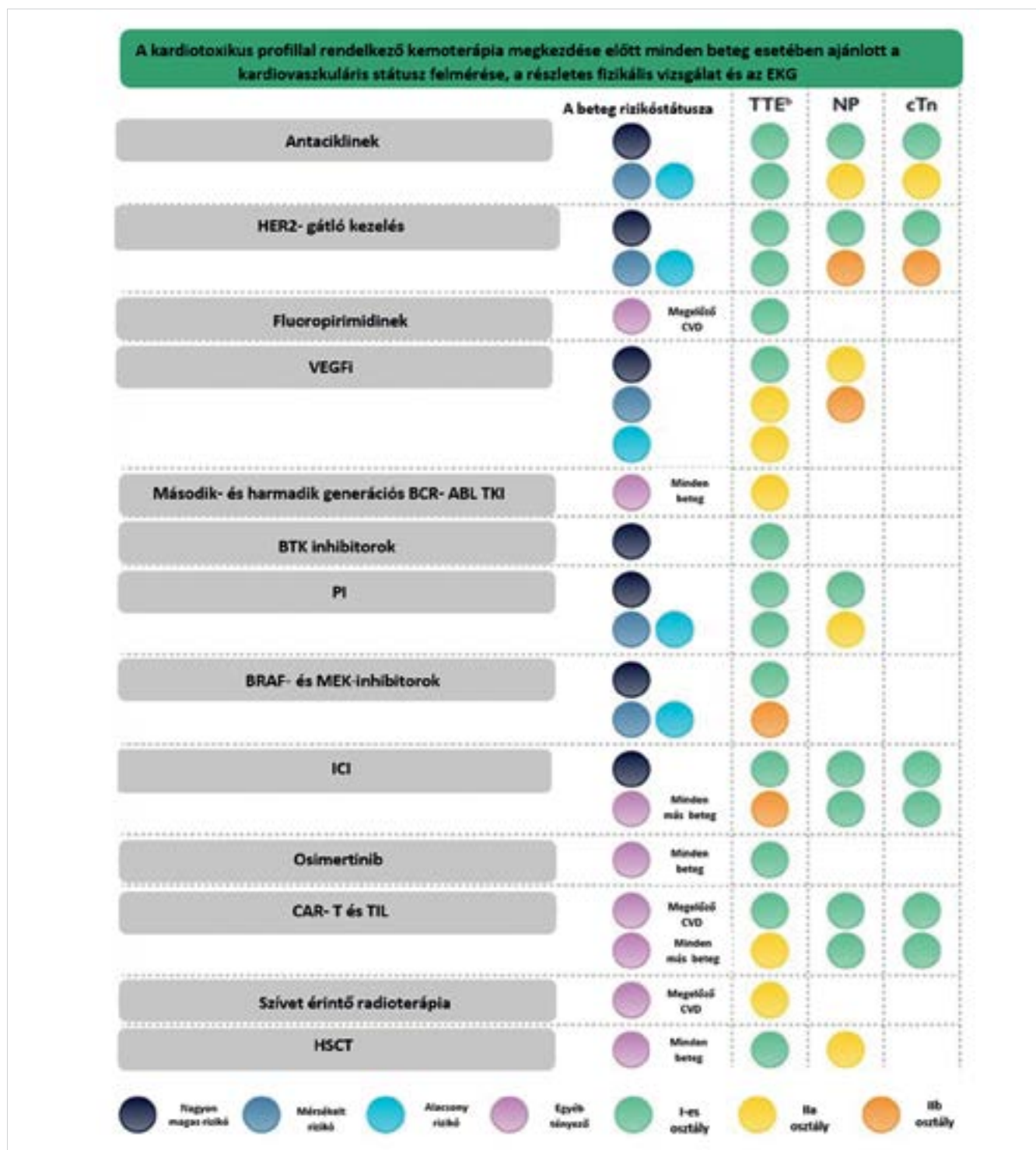
A funkcionális képalkotó vizsgálatok, mint például a stressz echokardiográfia, a perfúziós szívmágneses-rezonancia-vizsgálat (CMR) vagy a nukleáris miokardiális képalkotás, elvégzése ajánlott, amennyiben nem áll rendelkezésre echokardiográfiás vizsgálat vagy az nem diagnosztikus értékű (22). Segítségük-

kel kimutatható a miokardiális iszkémia fennállása, verifikálható a koszorúér-betegség gyanúja, kiemelt jelentőséggel a VEGFi és BCR-ABL TKI-terápiában részesülőknél. A koronáriák komputertomográfiás (CCT) vizsgálata válogatott esetekben végezhető, érzékeny módszer a koronáriaobstrukciók kimutatá-

sában. Daganatos betegek perioperatív kivizsgálásában is szerepe lehet.

A kardiopulmonalis fitness felmérése

A maximális kardiopulmonalis teszttel (maximal cardiopulmonary exercise testing – CPET) integratív



6. ÁBRA. A kockázatbecslés során ajánlott diagnosztikus modalitások (1). BTK-inhibitor: bruton tirozinkináz-inhibitor, CAR-T: kimerá antigénreceptor T-sejt, cTn: kardiális troponin T, HSCT: hematopoetikus őssejt-transzplantáció, ICI: immun-checkpoint-inhibitor, NP: nátriuretikus peptid, RT: radioterápia, TKI: tirozinkináz-inhibitor, TIL: tumorinfiltráló lymphocyták, TTE: transztorakális echokardiográfia, VEGFi: vaszkuláris endotheliális növekedésifaktor-inhibitor

képet nyerhetünk a kardiovaszkuláris rendszer kapacitásáról, az oxigén és energiaszubsztrátok transzportjáról a perifériás szervek felé, meghatározva a beteg aktuális kardiopulmonalis fitness értékét (cardiorespiratory fitness, CRF). A vizsgálat a csúcs oxigénfogyasztás vagy a metabolikus ekvivalensek mérésén alapul és egyike a CV-egészség legpontosabb előrejelzőjének, ezáltal hozzájárulva a kockázatbesoroláshoz. Prognosztikus értéke azonban nem meghatározott.

Genetikai vizsgálatok

A génszekvenálási és teljesgenom-asszociációs vizsgálatok (genome-wide association study, GWAS) ezidáig 40 gén és egy pontos nukleotid polimorfizmus (single-nucleotide polymorphism, SNP) szerepét igazolták az antraciklin-mediált kardiális károsodás kialakulásában (23). Számos CV-betegség asszociált genetikai variáció meghatározásra került, illetve jelenleg is vizsgálatok tárgyát képezi, azonban a mindennapos klinikai gyakorlatban még nem elterjedt a meghatározásuk. A célzott, személyre szabott terápiák rohamos fejlődésének köszönhetően minden bizonnyal a jövőben egyre nagyon szerephez fognak jutni, azonban ehhez további klinikai vizsgálatok szükségesek.

Ajánlott diagnosztikus modalitások

A 6. ábra a kockázatbecslés során ajánlott diagnosztikus modalitásokat foglalja össze az alkalmazott kemo-terápiás protokollok függvényében.

A szövődmények megelőzése és követése a terápia során

Prevenció

A CV-toxicitás primer prevenciójának célja, hogy elkerülje, illetve minimalizálja a CTR-CVT kialakulásának az esélyét a daganatos nem CVD betegek között.

A szekunder prevenció a CVD-betegekre vonatkozik, beleértve azokat, akiknél a daganatos megbetegedés előtt is jelen volt, illetve azokat is, akiknél a kezelés során alakult ki.

Azoknak a pácienseknek, akiknél ez hatással lehet a terápiára, ajánlott a multidiszciplináris onko-kardiológiai teamnek történő referálása (24).

Primer prevenció ajánlások

A CV kockázati faktorok felmérése és az ennek alapján megállapított prevenció stratégia képzik a biztonságos, jól kontrollált, a beteg életminőségének megőrzését szolgáló terápia alappilléret, mind a kezelés megkezdése előtt, közben és annak befejeztével is. Dexrazoxan alkalmazása indikált antraciklin-terápiában részesülő, magas és nagyon magas kockázatú betegek esetében, esetükben a liposzómális antraciklin-terápia is megfontolásra kerülhet. Az an-

gitenzin-konvertáló enzim inhibitorainak (ACE-I) és a béta-blokkolók (BBL) alkalmazása javasolt antraciklin, HER2-gátló, vagy célzott terápiában részesülő magas és nagyon magas kockázatú betegek esetében már a daganatellenes kezelés megkezdése előtt (IIa osztályú ajánlás). Bár ez logikusnak tűnik, eddig hasonló dokumentumban ilyen egyértelműséggel ez a javaslat nem jelent meg. A statinok alkalmazása is megfontolásra kerülhet magas és nagyon magas CV-toxicitás kialakulása esetén.

Antikoaguláció pitvarfibrilláció esetén

Daganatos betegekben a pitvarfibrilláció lényegesen gyakrabban fordul (25, 26) elő. Hátterében a daganat közvetlen hatása, az inflammáció, a hypoxia, a háttérben álló közös kockázati faktorok jelenléte, a daganatellenes kezelés ritmuszavart okozó hatásai együttesen állnak. A betegek tromboprofilaxisa a CHA₂DS₂-VASc score (megállapításán alapul. Hosszú távú antikoaguláns terápia indikált férfiak esetében ≥ 2 , nők esetében ≥ 3 érték esetében, de megfontolandó a férfiaknál 1 és a nőknél 2 pont esetében. Az alkalmazott antikoaguláns terápiának figyelembe kell vennie a daganat típusát, stádiumát, a beteg prognózisát, tromboembóliás és haemorrhagiás kockázatát.

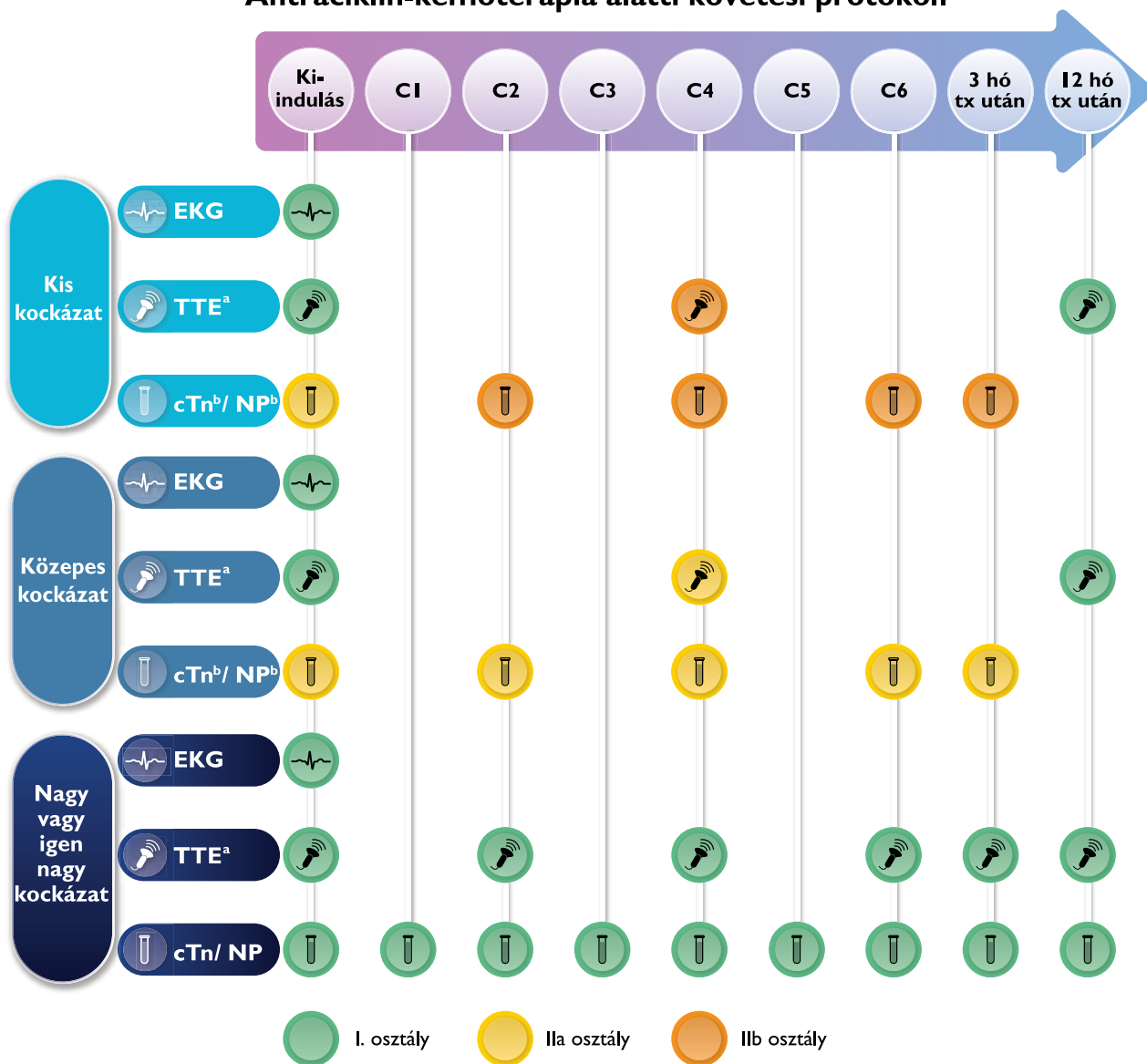
Mindezek figyelembevételével és megfontolásával alkalmazásra kerülhet LMWH, kumarin, és NOAC (novel-oral anticoagulant). Általánosságban elmondható, hogy ellenjavallat hiányában a NOAC a választandó hatóanyagcsoport.

Nyomonkövetés

Az ESC új irányelvének ez is olyan pontja, amelynek a napi gyakorlatra jelentős hatása lehet, és amelynek kivitelezésében, napi rutinná válásában a kardiológus és onkológus leginkább egymásra lesz utalva. Az ajánlás nagy újdonsága, hogy a daganatellenes kezelés melletti CV-monitorozás mikéntjének alapja a fent vázolt CV-kockázatbecslés, amely egyben figyelembe veszi az alkalmazott, potenciálisan kardiotoxikus szer típusát is. Az így meghatározott CV-kockázat alapján a követési sémák különbözőek: nagyobb kockázat esetén a követés szorosabb. A guideline antraciklinek, HER2-gátlók, VEGF-inhibitorok, BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok, a proteaszóma-inhibitorok és az immun-checkpoint-gátló gyógyszerek alkalmazásának monitorozására dolgozott ki táblázatokban is összefoglalt, részletekbe menő követési sémákat.

Közleményünkben nem ismertetjük ezeknek a protokolloknak mindegyikét, de a gyakran alkalmazott, a korábbi besorolás szerint az I-es karditoxicitási osztályba tartozó antraciklinek példáján keresztül bemutatjuk az ajánlás logikáját (7. ábra). Újdonság, hogy a biomarker-meghatározást (cTn és/vagy BNP) minden esetben I. vagy IIa osztályú indikációval javasolja, amit persze már a feljebb részletezett kockázatbecslés céljából is el kell végezni. Érdekesség, hogy EKG

Antraciklin-kemoterápia alatti követési protokoll



7. ÁBRA. Az antraciklinterápia monitorozási protokollja (1). C1-C6: az antraciklin terápia ciklusainak száma feltételezve, hogy a beteg ciklusonként 50 mg/testfelület m² doxorubicin-ekvivalens antraciklint kap, 3 M post tx: a kezelés befejezése után 3 hónap, 12 M post tx: a kezelés befejezése után 12 hónap, cTn: kardiális troponin T, NP: nátriuretikus peptid, TTE: transztorakális echokardiográfia

^aMérlegelendő a szív mágnesesrezonancia-vizsgálata a szív működés értékelésére, ha a TTE nem áll rendelkezésre, vagy nem diagnosztikus. Közepes kockázatú betegeknél megfontolandó a TTE ≥250 mg/m² kumulatív dózisu doxorubicin, vagy azzal egyenértékű dózis fölött. Kis kockázatú betegeknél megfontolandó a TTE ≥250 mg/m² doxorubicin vagy azzal egyenértékű kumulatív dózist kapott.

^bMinden daganatos betegnél ajánlott az NP és/vagy a cTn mérése, ha ezen biomarkereket a kezelés monitorozása során használni fogják. Kis kockázatú betegeknél megfontolandó a cTn és az NP monitorozása az antraciklin-kemoterápia során két ciklusonként, valamint a terápia befejezését követő 3 hónapon belül (IIb osztály, C-szint). Közepes kockázatú betegeknél és a ≥250 mg/m² doxorubicin vagy azzal egyenértékű kumulatív dózist kapott, kis kockázatú betegeknél megfontolandó a cTn- és az NP-monitorozás az antraciklin-kemoterápia során két ciklusonként, valamint a terápia befejezését követő 3 hónapon belül (IIa osztály, C-szint).

(Forrás: Az ESC 2022. évi irányelve a kardioprotekcióról c. kiadvány)

végzését a kezelés alatt nem javasolja, csak annak megkezdésekor. Kiemelendő azonban, hogy az eddigi gyakorlatot nem írták felül, a kezelés után 12 hónappal mindenkinek kötelező szívultrahangos vizsgálata van, hisz az esetleges kialakuló balkamra-diszfunkció minden esetben ebben az időszakban már megjelenik (13).

A terápia utáni kockázatbecslés és rehabilitáció

Követés és kardioprotekció

A terápia befejezését követően a figyelem fókuszába a hosszú távú követés kerül, amelynek alapját az ismételt kardiovaszkuláris státusz meghatározása képezi.

A kockázati faktorok felmérése a terápia utáni 12 hónapos időszakot öleli fel. Ezek az ajánlások azonban csak abban az esetben alkalmazhatóak, amennyiben a beteg a kardiotoxikus kezelést jó hosszú távú prognózissal fejezte be, ellenkező esetben, ha a prognózis rossz vagy a betegnél palliatív terápiát igényel, a nyomonkövetés más megközelítést tesz szükségessé.

Amennyiben a betegnek hosszú távú kemoterápiás kezelésben kell részesülni, mint például ösztrogénreceptor-pozitív emlőrákos páciens esetében, akkor a kockázatbecslés az utolsó kezelési ciklus (antraciklin vagy trastuzumab) utáni egy évre terjed ki.

A kockázatbecslés során, hasonlóan a terápiái előtti és közbeni módszerekhez, a klinikai kép, a szérumbiomarkerek és a képalkotó módszerek kerülnek alkalmazásra, kiegészülve a beteg terápia közben nyomonkövetett CV-paramétereivel és státuszával.

Azoknál a betegeknél, akik kardioprotektív terápiában részesültek, de tünetmentesek, normál TTE-lelettel és kardiális biomarker-szintekkel rendelkeznek, az onkológiai team szakvéleménye alapján a CV-terápia elhagyható. A közepes és a súlyos tünetes és a súlyos tünetmentes CTRCD-betegek esetében ajánlott a protekció folytatása az újonnan kialakuló szívelégtelenség nagy kockázata miatt. Ugyanez az irányelv igaz azokra a páciensekre is, akiknél a terápia befejeztével nem normalizálódott a balkamra-funkció (BKEF) (10).

A kardiológiai rehabilitáció jelentősége

Az ajánlás külön fejezetet szentel az onko-kardiológiai betegek kardiológiai rehabilitációjának. A lapszám egy másik közleménye részletesen foglalkozik a témával, itt csak a legfontosabb irányelveket emeljük ki. A terápiában részesülő, illetve azon átesett betegeket és a családjukat részletes edukációban kell részesíteni, támogatni őket egy egészséges, kiegyensúlyozott életvitel kialakításában. A kialakuló CV-betegség tüneteinek korai felismerése, korábbi és leghatékonyabb kezelést tesz lehetővé. Mindemellett hangsúlyt kell fektetni a betegek pszichés és lelki támogatására, segíteni őket a terápia során felmerülő krízishelyzetekkel való megküzdésben és megerősíteni őket aktív szerepvállalásukban az adherencia és a hatékonyság növelése érdekében (27).

Az ESC ajánlásának korlátai, hazai alkalmazhatósága

Az ESC onko-kardiológiával foglalkozó ajánlása hiánypótló, nagy munka, a következő években vezérfonala lesz a területen dolgozóknak. Egyértelmű gyengesége, hogy a kockázatbecslés, illetve az annak kapcsán kialakított terápiás, prevenciós, követési javaslatok gyakran nélkülözik az evidenciákat, validálásuk nem történt meg. A szerzők nem mérték fel, hogy javaslataik mekkora plusz terhet jelentenek a kardiológusok, onkoló-

gusok és a labormedicina számára. Kérdéses ennek anyagi vonzata, finanszírozása.

Hazánkban különösen érvényes a kardiológusokra háruló fokozott feladatok személyi, tárgyi feltételek megletének, kialakításának kérdése. Hazai konszenzus szükséges annak kialakítására, ki végezze el a kezdeti, teljes körű kockázatbecslést, amelynek nemcsak anyagi, hanem jelentős, munkaidőt növelő vonzatai vannak.

Következtetések

Az onko-kardiológia napjaink egyik dinamikusan fejlődő határterületi tudománya, amelynek célja, hogy a multidiszciplináris szemlélet jegyében optimalizálja a daganatellenes kezelések eredményességét és minimalizálja a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulását.

Az ESC 2022-ben kiadott útmutatója vezérfonalként szolgálhatnak a klinikusok és a multidiszciplináris onkológiai munkacsoportok számára onkológiai betegek kezelés előtti, alatti és utáni terápiája során, különös figyelemmel kardiovaszkuláris egészségükre és jólétükre.

További klinikai vizsgálatok és együttműködés szükséges mind az onkológusok, a kardiológusok, a hematológusok, sugárterápiás szakemberek és számos egyéb diszciplína képviselőinek, az egészségügyi döntéshozók és támogatócsoportok, mind pedig a betegszervezetek részéről, hogy az onko-kardiológia kiteljesedhesen és virágzó jövő elé tekinthessen.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- 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) Supplementary data. European Heart Journal 2022.
- Nagy ACs, LM, Balogh I, Czuriga D, Kocsis J. Az onkokardiológiai ellátás új irányelvei. Magyar Onkológia 2017. <http://real.mtak.hu/id/eprint/84849>
- Cardiology E.S.o. 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>
- Kenessey I, NP, Polgár C. A rosszindulatú daganatok hazai epidemiológiai helyzete a XXI. század második évtizedében. Magyar Onkológia 2022.
- Alexander W. European Society of Cardiology And European So-

- ciety for Medical Oncology. PT, 2017; 42(11): 705–711.
6. Karlstaedt A, Taegtmeyer H. Cardio-Onco-Metabolism – Metabolic vulnerabilities in cancer and the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2022; 171: 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2022.06.008>
7. Karlstaedt A, Moslehi J, de Boer RA. Cardio-onco-metabolism: metabolic remodeling in cardiovascular disease and cancer. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(6): 414–425. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00698-6>
8. Meijers WC, et al. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation* 2018; 138(7): 678–691. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.030816>
9. Takada S, et al. Cross-disease communication between cancer and heart failure provides a rational approach to prevention and treatment of both diseases. *Front Oncol* 2022; 12: 1006322. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1006322>
10. Paris S, et al. Cardio-oncology: the new frontier of clinical and preventive cardiology. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; 90(2). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1348>
11. Bergler-Klein J, et al. Cardio-oncology in Austria: cardiotoxicity and surveillance of anti-cancer therapies: Position paper of the Heart Failure Working Group of the Austrian Society of Cardiology. *Wien Klin Wochenschr* 2022; 134(17–18): 654–674. <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02031-0>
12. Lapiere J, et al. Evaluation of Clinical Trials in Onco-haematology: A New Method Based on Risk Analysis and Multidisciplinarity. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2021; 55(3): 601–611. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00256-7>
13. Lyon AR, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11): 1945–1960. <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
14. 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) Supplementary data. *European Heart Journal*, 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
15. Okwuosa TM, et al. The Cardiologist and the Cancer Patient: Challenges to Cardio-Oncology (or Onco-Cardiology) and Call to Action. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(2): 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.043>
16. Barnadas A, et al. Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Society of General Medicine (SEMERGEN), Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC), Spanish Society for General and Family Physicians (SEMG), Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM), and Spanish Society of Cardiology (SEC). *Clin Transl Oncol* 2018; 20(6): 687–694. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1801-4>
17. Kostakou PM, et al. Cardio-oncology: a new and developing sector of research and therapy in the field of cardiology. *Heart Fail Rev* 2019; 24(1): 91–100. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9731-y>
18. Schindera C, et al. Prospective multicentre cohort study for diagnosing cardiac dysfunction in Swiss childhood cancer survivors – the CardioOnco Study. *Swiss Medical Weekly* 2022; 152: 11s–12s.
19. Pudil R, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11): 1966–1983. <https://doi.org/10.1002/ehf.2017>
20. van Vugt JL, et al. Elevated high-sensitive cardiac troponin T levels are associated with low skeletal muscle mass in abdominal surgical oncology patients at risk for coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2015; 191: 229–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.035>
21. Victorita Sorodoc OS, et al. The Value of Troponin as a Biomarker of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Life* 2022. <https://doi.org/10.3390/life12081183>
22. Georgoulas P, et al. Does hybrid diagnostic imaging in cardiology have the same significance as in oncology? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(5): 979–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1746-8>
23. Di Francia, R., et al. Pharmacogenomics as a tool to prevent drug-related hospitalization of elderly cardiology-oncology patients receiving chemotherapeutic agents and multiple symptomatic treatments: a pilot study planned for the Italian health system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(19): 8695–8701. https://doi.org/10.26355/eurrev_201910_19187
24. Brown SA, et al. Leveraging innovation, education, and technology for prevention and health equity: Proceedings from the cardiology oncology innovation ThinkTank 2021. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 982021. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.982021>
25. Madnick DL, Fradley MG. Atrial Fibrillation and Cancer Patients: Mechanisms and Management. *Curr Cardiol Rep* 2022; 24(10): 1517–1527. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01769-3>
26. Yun JP, et al. Risk of Atrial Fibrillation According to Cancer Type: A Nationwide Population-Based Study. *JACC CardioOncol* 2021; 3(2): 221–232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.006>
27. Richter D, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(1): 216–227. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa167>

A kardiotoxicitás definíciójának evolúciója és újraértelmezése

Czuriga Dániel¹, Drobni Zsófia Dóra², Pozsonyi Zoltán³

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. med. habil. Czuriga Dániel, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: dczuriga@med.unideb.hu

Az onko-kardiológiai gyakorlat egyik vezérelve a daganatellenes terápia szükségtelen megszakításának minimalizálása. A szakterület átfogó célja, hogy a daganatos betegek a lehető legjobb daganatellenes kezelésben részesüljenek, egyúttal minimalizálva a daganatellenes kezeléssel összefüggő esetleges kardiovaszkuláris toxicitást (CTR-CVT – cancer therapy-related cardiovascular toxicity) az onkológiai ellátás során. Jelen publikációban ismertetjük a CTR-CVT korábbi és legújabb definícióit, röviden bemutatva a mérföldkőnek számító CARDIOTOX-regisztert, valamint a 2022 nyarán publikálásra került Európai Kardiológiai Társaság első onko-kardiológiai irányelvének idevonatkozó részeit. Közleményünkben igyekszünk kitekintést nyújtani a precíziós medicina onko-kardiológiai vonatkozásaira is.

Kulcsszavak: onko-kardiológia, kardiotoxicitás, daganatellenes kezelés, CARDIOTOX regiszter, ESC onko-kardiológiai irányelv

Evolution of defining and reinterpretation of cardiotoxicity

One of the guiding principles of cardio-oncology practice is to minimize the unnecessary interruption of anti-tumour therapy. The overall goal of the specialty is to ensure that cancer patients receive the best possible anticancer therapy safely, while minimizing cancer therapy-related cardiovascular toxicity (CTR-CVT) during oncology care. In this paper, we describe prior and current definitions of CTR-CVT and briefly present the landmark CARDIOTOX registry, as well as corresponding parts of the recently published, first cardio-oncology guideline of the European Society of Cardiology. In our paper, we aim to provide insight into the cardio-oncology-related aspects of precision medicine.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, anticancer treatment, CARDIOTOX registry, ESC guidelines on cardio-oncology

Bevezetés

Az onko-kardiológia egy több mint 2 évtizede létező határterületi tudományág, mégis relatíve fiatalnak számít. Korunk epidemiológiai viszonyainak, vezető halálokainak változásai miatt az elmúlt évtizedekben egyre jobban előtérbe kerültek a kardiovaszkuláris és az onkológiai megbetegedésekkel kapcsolatos új tudományos eredmények (1). Felismerésre került, hogy

a két betegségcsoport jelentős átfedést mutat nemcsak rizikófaktoraiban, patomechanizmusában, de egyéb, bonyolult szignalizációs mechanizmusokon keresztül létrejövő, egymásra oda-vissza módon ható tulajdonságaiban is. Mindezek miatt nem ritka, hogy a két kórállapot egyazon betegben jelenik meg. A fent felsorolt okok mellett ezt részben az is magyarázza, hogy az onkológiai kezelések számos különböző típusú

sa képes a szív- és érrendszerre hátrányos, klasszikus értelemben úgynevezett kardiotoxikus mellékhatásokat előidézni. Így nem véletlen, hogy a daganatellenes kezelések okozta kardiotoxicitás többek között az onko-kardiológia tárgykörének egyik központi kérdését képezi. Ezen mellékhatások limitálhatják az onkoterápia sikerét, valamint egyaránt ronthatják a daganatos beteg életkilátásait és életminőségét is. Számos ajánlás, állásfoglalás, konszenzusedokumentum látott már napvilágot ezzel a kérdéssel kapcsolatban, amelyekben különböző definíciók születtek a kardiotoxicitásra vonatkozóan (2–6). Ennek pontos, precíz definíciója nem csupán a nomenklatúra szempontjából lényeges, hanem jelentős döntéshozatali tényezőként meghatározó szereppel bír az onkológiai beteg további kezelésében is. Nem mindegy tehát, hogy hogyan határozzuk meg a kardiotoxicitást, hiszen annak diagnózisa akár a zajló onkoterápia átmeneti felfüggesztését vagy akár végleges befejezését is maga után vonhatja. A kardiotoxicitás korai definíciói leginkább a klasszikus, daganatellenes kezeléssel összefüggő kardiális diszfunkciót (CTRCD – cancer therapy-related cardiac dysfunction) tekintették a mellékhatások fő komponensének, megkülönböztetve annak két jól elkülöníthető példáját: az antraciklinek okozta, korábban irreverzibilisnek, ma már visszafordíthatónak tartott I. típusú, valamint a trastuzumab okozta, általában reverzibilis II. típusú kardiotoxicitást (7). Az utóbbi időben szerzett legújabb ismeretek, továbbá az újabbnál újabb onkoterapeutikumok megjelenése szükségessé tette, hogy ezt a definíciót újrafogalmazzák. Ennek egyik oka részben az a felismerés volt, hogy a modern, komplex onkoterápia különböző típusai szerteágazó kardiovaszkuláris szövődményeket idézhetnek elő, amelyek nem korlátozódnak csupán a miokardiális diszfunkció és a szívelégtelenség megjelenésére. A különböző onkológiai kezelések bizonyos esetekben koronáriabetegséget, hipertóniát, ritmuszavarokat, billentyűbetegséget, tromboembóliát, perikardiális eltéréseket okozhatnak, nem beszélve a legújabb onkológiai kezelések, mint pl. az immuno-onkológiai szerek myocarditist, vasculitist vagy épp stressz-cardiomyopathiát előidéző hatásairól. 2022-ben jelent meg az Európai Kardiológiai Társaság első, ténylegesen bizonyítékokon alapuló, onko-kardiológiai témájú klinikai gyakorlati útmutatója, amely részletesen tárgyalja többek között az onkoterápia okozta kardiotoxikus elváltozásokat, új definíciót bevezetve a daganatellenes kezelés teljes kardiovaszkuláris rendszerre kiterjesztett toxicitására (8). Jelen összefoglalóban igyekszünk szélesebb rálátást adni a kardiotoxicitás fogalmának múltbéli stációira, valamint legújabb értelmezésére is. Ennek ismerete egyaránt segítheti az onkoterápiában részesülő betegek megfelelő kardiovaszkuláris felügyeletének biztosítását, valamint az esetleges mellékhatások korai felismerését és optimális kezelését.

Onkoterápia okozta kardiotoxicitás – korábbi definíciók

Az utóbbi években, évtizedekben számos ajánlás és konszenzusedokumentum látott napvilágot, amelyekben igyekeztek iránymutatást adni az onkológiai betegek kardiológiai felügyeletéhez. Sokáig mégsem állt rendelkezésre kellően szenzitív, egységes kritériumrendszer a kardiotoxicitás definiálására. A korai dokumentumokban a CTRCD definiálására az ejekciós frakció (EF) változását tekintették meghatározónak, azonban nem volt egységes álláspont, illetve jól meghatározható cut-off érték, ami a klinikai döntéshozatalt támogatta volna. A normál és kóros EF közötti határvonalat egyes ajánlások 55%-nál (9), más dokumentumokban 53 (4, 7) vagy akár 50%-nál (5) jelölték ki. Az EF változásának mértéke szintén különbözött az egyes közlésekben, jellemzően a 10%-os csökkenés már figyelemfelhívónak számított.

Egy közelmúltban megjelent brit tanulmányban egy 6 kategóriából álló toxicitási osztályozást, az ún. Royal Brompton Hospital klasszifikációt vezették be (10). Ebben a rendszerben a kardiotoxicitás meghatározását az EF mellett árnyalta a diasztolés diszfunkció, a globális longitudinális strain (GLS), a tünetek, valamint a kardiális biomarkerek esetleges változásai. Ez összhangban állt a korábban érvényben lévő európai állásfoglalással, ahol többek között szintén felhívták a figyelmet a Simpson és a 3 dimenziós EF-meghatározásra a nagyfokú intra- és interobszerver variabilitás elkerülése érdekében, valamint a GLS és a biomarkerek szerepére a korai, akár még szubklinikus károsodások diagnosztizálása érdekében (5).

A 2020-as évekre egyértelművé vált, hogy a rengeteg törekvés ellenére is nehéz szilárd evidenciájú, prognosztikai szempontból is érvényes adatokat nyerni az onkológiai betegek kardiovaszkuláris paramétereiről. Pedig a jól meghatározott cut-off értékek és a kardiotoxikus elváltozások pontos definíciója igen fontos szerepet bírnak, hiszen a farmakológiai aspektusok mellett nem kevesebb múhat ezeken, mint a beteg daganatellenes kezelésének átmeneti, vagy akár végleges megszakítása, így az alapbetegség klinikai kimenetele. A randomizált adatgyűjtés nehézségének oka leginkább a betegek és a betegséglefolyások igen nagyfokú heterogenitásában, másfelől a kezelések sokfélesége miatt a standardizált, nagy betegszámú vizsgálatok hiányában volt keresendő. Ugyanakkor az évek során egyre több eredmény került bemutatásra kisebb elemszámú prospektív, valamint közepes elemszámú retrospektív obszervációs elemzésekből és regiszteradatokból.

A kardiotoxicitás újraértelmezése

CARDIOTOX-regiszter

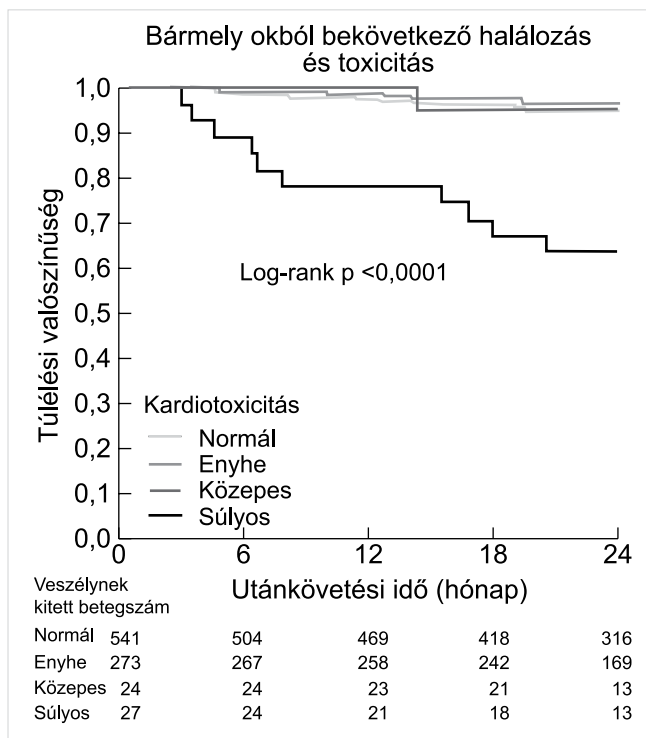
2020-ban jelent meg az eddigi egyik legnagyobb onko-kardiológiai beteganyagot felölelő regisztertanul-

mány, amelyet CARDIOTOX névre kereszteltek (11). A tanulmányban összesen 7, főként spanyol centrum vett részt. A kétéves utánkövetést alkalmazó regiszter-tanulmányba 865 olyan beteget vontak be, akik közepes vagy nagy kardiotoxicitási rizikójú onkoterápia előtt álltak. Az egyik nagy előnye a regiszternek, hogy nagy elemszámú, különböző kezelésen átesett beteganyagot vizsgált, továbbá, hogy az enyhe vagy közepsúlyos szív- és érrendszeri betegségben szenvedő egyéneket nem zárták ki az adatbázisból, kivéve, ha manifest szívélgtelenség vagy 40% alatti EF szerepelt a kórelőzményben. Hasonlóképp, nem volt kizáró tényező a korábbi daganat vagy daganatterápia sem. Ennek köszönhetően a regiszterből nyert eredmények a korábbiaknál sokkal jobban közelítették a való életből származó adatokat.

A regiszter elsődleges célkitűzése a kardiotoxicitási rizikó felmérése, a mellékhatások korai diagnózisa volt, továbbá, hogy meghatározhatóvá váljon a kardiotoxicitás klinikai, biokémiai és echokardiográfiás indikátorainak előfordulása és azok kapcsolata a jelenlegi szívélgtelenség kritériumokkal és kezelési ajánlásokkal. A beválasztás során 1324 betegből összesen 865 képezte a végső betegpopulációt. Akiknek hiányos adataik, szívélgtelenségük, vagy érdemi EF-csökkenésük volt, kizárták a tanulmányból. A regiszterben 4 osztályt vezettek be a miokardiális sérülés, diszfunkció, tünetek, kardiális biomarker-eltérések és szívlultrahang-paraméterek alapján:

1. a normál csoportban a kétéves utánkövetés alatt semmiféle eltérést nem tapasztaltak a fenti paraméterekben,
2. az enyhe csoportba a tünetmentes, 50% fölötti EF-fel, de emelkedett biomarkerszinttel vagy egyéb szívlultrahang-eltéréssel bíró betegek kerültek,
3. a közepes kategóriába a 40-50% közötti EF-fel bíró tünetmentes, biomarker-emelkedéssel vagy egyéb balkamrafunkció-eltéréssel bíró betegeket sorolták,
4. a súlyos kategóriában a 40%-nál alacsonyabb EF-jú tünetmentes vagy a szívélgtelenség klinikai tüneteivel rendelkező csökkent, közepes mértékben csökkent vagy megtartott EF-jú betegek szerepeltek. A kardiotoxicitás létrejöttét az új keletű vagy romló miokardiális károsodás vagy diszfunkció megjelenésével definiálták, amikor is a beteg egy adott osztályból egy magasabb osztályba került az utánkövetés során.

A részletes elemzéseket követően a betegek mintegy 37,5%-ánál volt tetten érhető kardiotoxikus mellékhatás, amely az esetek 31,6%-ában enyhe, 2,8 és 3,1%-ában pedig közepes vagy súlyos formát öltött. A súlyos mellékhatást mutató csoportban kissé magasabb életkor volt megfigyelhető. A nemek aránya alapján a legtöbb beteg emlődaganatban szenvedő nő volt, akiknek mintegy 85%-a kapott antraciklin, 21%-a HER2-gátló kezelést. A kardioprotektív terápiát illetően a bázisgyógyszerek valamelyikét a betegek 39%-a már a vizsgálat



1. ÁBRA. A CARDIOTOX-regiszterbe beválasztott betegek között a kardiotoxikus mellékhatással nem diagnosztizált, valamint az enyhe vagy közepsúlyos mellékhatásokat mutató betegek túlélése jelentősen jobbnak mutatkozik a súlyos mellékhatásokkal bíró páciensekével szemben. Módosítva López-Sendón et al. nyomán (11)

előtt is szedte, míg a követés során ez a szám mintegy 70%-ra emelkedett. Megállapították, hogy a kardiotoxicitás előfordulásának esélyét növelte, ha a beteg anamnézisében korábbi daganat vagy daganatellenes kezelés szerepelt, vagy alacsonyabb volt a kiindulási EF és GLS értéke. A regiszter eredményei alapján a teljes kohorszban az EF 10%-os romlását vagy 40% alá történő csökkenését relatíve ritkán észlelték, míg a kardiális troponin emelkedése és a GLS csökkenése jóval gyakrabban fordult elő. A kardiotoxikus mellékhatással nem diagnosztizált, valamint az enyhe vagy közepsúlyos mellékhatásokat mutató betegek túlélése jelentősen jobbnak adódott a súlyos mellékhatásokkal járó esetekével szemben (1. ábra).

Összegezve, a CARDIOTOX-regiszter tanulmányban megalkotott új kardiotoxicitási definíció mellett viszonylag nagy százalékban fordult elő tranzienst vagy permanens módon létrejövő miokardiális diszfunkció, azonban az erős prognosztikai relevanciával bíró, mortalitásnövekedéssel együtt járó súlyos kardiotoxicitás relatíve ritka volt. Szükséges, hogy ezen eredmények a klinikai gyakorlatban is tükröződjének, hiszen ezek alapján az onkoterápia megszakítása leginkább a súlyos kardiovaszkuláris szövődmények megjelenésekor vagy azok kivédésére jöhet szóba, ezek gyakorisága azonban szerencsére alacsony. A 4 osztályból álló klasszifikáció egyszerű és jól használható, amelynek

1. TÁBLÁZAT. Daganatellenes kezeléssel összefüggő kardiális diszfunkció (CTRCD) az Európai Kardiológiai Társaság 2022-es onko-kardiológiai ajánlása alapján

Tünetes CTRCD	Igen súlyos	Szívelégtelenség inotróp vagy mechanikus keringéstámogatás iránti igényvel, vagy felmerül a szívtranszplantáció
	Súlyos	Szívelégtelenség miatti hospitalizáció
	Közepes	Szívelégtelenség bázisterápia, diuretikus terápia intenzifikálása szükséges
	Enyhe	Enyhe szívelégtelenség-tünetek, gyógyszeres terápia intenzifikálása nem szükséges
Panaszmentes CTRCD	Súlyos	Új keletű LVEF $\downarrow$ $<40\%$
	Közepes	Új keletű, nagyobb, mint 10%-os LVEF $\downarrow$ 40-49% közé Új keletű, kisebb, mint 10%-os LVEF $\downarrow$ 40-49% közé, továbbá új keletű relatív GLS $\downarrow$ $>15\%$ -kal a kiindulási értékhez képest VAGY új keletű biomarker $\uparrow$
	Enyhe	LVEF $\geq 50\%$ ÉS új keletű relatív GLS $\downarrow$ $>15\%$ -kal a kiindulási értékhez képest ÉS/VAGY vagy új keletű biomarker $\uparrow$

CTRCD: cancer therapy-related cardiac dysfunction, daganat elleni kezeléssel összefüggő kardiális diszfunkció; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; GLS: globális longitudinális strain (8)

segítségével mortalitás-előny főként akkor várható, ha korán ki tudjuk szűrni a súlyos kardiotoxikus mellékhatásra hajlamos betegeket. Amennyiben már szubklinikus stádiumban kívánjuk diagnosztizálni az akár átmeneti miokardiális sérüléssel vagy diszfunkcióval járó kardiotoxicitást, akkor önmagában nem elég a hagyományos, 2 dimenziós echokardiográfiával mért EF-et követnünk az onkológiai kezelés alatt. A rutinvizsgálatok mellett nélkülözhetetlennek tűnik a kardiális biomarkerek, valamint a szofisztikált echokardiográfias paraméterek (3 dimenziós EF, GLS, szöveti Doppler) használata az enyhe vagy közepes súlyosságú eltérések korai észlelése céljából.

Az Európai Kardiológiai Társaság klinikai irányelvében újradefiniált kardiavaszkuláris toxicitás

Nemrégiben jelent meg az első, már evidenciaszintekkel és ajánlási osztályokkal megtámogatott onko-kardiológiai témájú klinikai irányelv, amelyet az Európai Kardiológiai Társaság több nagy nemzetközi társasággal kollaborációban jegyez (8). Ennek a dokumentumnak a szerzői kísérletet tettek arra, hogy az onkológiai kezelést kapó, valamint daganatot túlélő beteg kardiológiai felügyeletével kapcsolatos, a napi gyakorlatban széles témakörben felmerülő kérdésekre adjanak válaszokat. A közleményben helyet kaptak többek között az onkológiai kezelésre váró beteg rizikóbesorolását segítő algoritmusok, a rizikóosztály szerinti további klinikai teendők, a kardiavaszkuláris toxicitás kiterjesztett, új definíciói, valamint a prevencióval, kezeléssel és utánkövetéssel kapcsolatos ajánlások. Az onkológiai kezeléssel összefüggő szívizom-károsodás, miokardiális diszfunkció és szívelégtelenség jelölésére a dokumentumban továbbra is a korábban már elterjedt CTRCD kifejezést ajánlják, míg a szív- és érrendszer bármely pontját érintő mellékhatások definiálására javasolják a nemrégiben nemzetközileg elfogadott kifejezést: daganatellenes kezeléssel összefüggő kardiavaszkuláris

toxicitás (CTR-CVT – cancer therapy-related cardiovascular toxicity) (12).

A CTR-CVT-be beletartozik a daganatellenes kezelés által okozott 5 leggyakoribb kardiavaszkuláris szövődemény:

1. miokardiális diszfunkció és szívelégtelenség,
2. myocarditis,
3. vaszkuláris toxicitás,
4. hipertónia,
5. ritmuszavarok és korrigált QT-szakasz (QT_c)-megnyúlás.

A dokumentumban külön részletezik az egyes csoportokra vonatkozó toxicitási definíciót, amelyben gyakran nagy hangsúlyt kap az adott elváltozás súlyossága, valamint azon tény, hogy tünetképző mellékhatásról van-e szó. A miokardiális diszfunkció esetében megkülönböztetnek enyhe, középsúlyos és súlyos, de még tünetmentes, míg tünetekkel járó szívelégtelenség esetén enyhe, középsúlyos, súlyos és igen súlyos kategóriákat. Ezek elkülönítésére a tüneteket, az EF-et, a GLS-t, a kardiális biomarkereket, a terápia intenzifikálás vagy hospitális környezet, legsúlyosabb esetben pedig az inotróp és/vagy mechanikus keringéstámogatás vagy szívtranszplantáció mérlegelésének szükségességét veszik alapul (1. táblázat). A myocarditis esetében elsősorban az immun-checkpoint-gátló (ICI) kezelések mellékhatásait mutatják be, amelyek klinikai diagnózisában fontos szerepet játszik a kardiális troponinemelkedés mellett a miokardiális gyulladás szív-MR-vizsgálattal detektált diagnosztikai jegyeinek, mint major kritériumnak a megléte, vagy a troponinemelkedés két minor kritériummal történő társulása, ezek: klinikai tünetek, kamrai ritmuszavarok és/vagy ingerületvezetési zavarok, bal kamrai szisztolés funkció romlása szegmentális falmozgászavarral (nem takotsubo típusú megjelenéssel) vagy anélkül, egyéb immunmediálta szövődemény (myositis, myopathia, myasthenia), miokardiális gyulladás szív-MR-vizsgálattal detektált gyanújelei. Az ICI-indukálta myocarditis súlyosságát tekintve megkülönböztet

tetik a fulmináns, nem fulmináns, valamint nagy dózisú szteroidkezelésre refrakter formákat. A vaszkulaturát érintő toxicitáson belül szintén elkülönítenek tünetmentes ateroszklerózist (koronária, periféria, carotis), trombózist (vénás, artériás) és vazoreaktivitási zavart (perifériás, koronária makro- vagy mikrovaszkulaturát érintő), valamint tünetekkel járó toxicitást, úgymint TIA/stroke, akut- vagy krónikus koronáriszindróma, perifériás artériás érbetegség, vazospasztikus vagy mikrovaszkuláris angina, Raynaud-jelenség. A hipertóniát illetően 180/110 Hgmm-nél határozzák meg a daganatellenes kezelés átmeneti felfüggesztésének szükségességét, egyébiránt a tenzió gyógyszeres kontrollálását javasolják 140/90 Hgmm, nagy kardiiovaszkuláris rizikó esetén pedig 130/80 Hgmm felett. A ritmuszavarok esetében a jelenleg érvényben lévő Európai irányelvekre hivatkoznak. A QT_c kapcsán, amennyiben annak megnyúlása a 480 ms-ot még nem éri el, a kezelés folytatható. 480-500 ms között fokozott óvatosság, a reverzibilis okok korrekciója, elektrolitpótlás és egyéb QT-nyújtó szerek elhagyása javasolt, míg 500 ms-nál hosszabb QT_c esetén a terápia megszakítása, valamint dózisredukció vagy alternatív kezelés mérlegelése szükséges.

Jövőbeli perspektívák – precíziós medicina

Az előbbieken ismertetett eredményekből következik, hogy az onkoterápia okozta kardiiovaszkuláris mellékhatások hatalmas kihívást jelentenek mind a klinikusok, mind a betegek számára. A kardiiovaszkuláris toxicitás előfordulását és hosszú távú hatásait nehéz megjósolni, azok lehetnek átmenetiek vagy irreverzibilisek. Tovább nehezíti a mellékhatások tanulmányozását a betegek közötti jelentős variabilitás, valamint azon tény, hogy az egyes kezelések okozta mellékhatások különböző tünetekkel járnak, amelyek eltérő patomechanizmusokon keresztül jönnek létre. Ezen kihívások leküzdésében, az onkoterápia személyre szabásában, így a kardiiovaszkuláris toxicitás kivédésében vagy enyhítésében egyre nagyobb figyelmet kap a precíziós medicina.

A precíziós medicina az orvoslás azon formája, amely az egyén saját génjeire vagy fehérjéire vonatkozó információkat használja fel a betegségek megelőzésére, diagnosztizálására vagy kezelésére. A precíziós medicina az egészségügyi ellátás testre szabását javasolja oly módon, hogy az orvosi döntéseket, kezeléseket, megelőzési stratégiákat, ellátást vagy választandó gyógyszereket/termékeket a betegek egy vagy több alcsoportjára célzottan javasolják, elkerülve az „egy séma illik mindenkire” modellt (13). Az onkológiai és a kardiológiai precíziós medicina platformjainak megjelenésével a precíziós onko-kardiológia is egy szükséges koncepcióvá vált, amely a következő három tényezőt veszi figyelembe a betegek kezelése során: a beteg

kardiiovaszkuláris kockázatát, magát a daganatot, valamint az onkológiai kezelési tervet. Ezek alapján jó eséllyel megjósolható a kardiiovaszkuláris toxicitás előfordulása és formája, ami javíthatja az onko-kardiológiai ellátás minőségét (14). A kardiiovaszkuláris toxicitási rizikó becslését tovább segíthetik a precíziós medicinából, például a genetika, a farmakogenomika, a proteomika és a radiomika területéről származó adatok, amelyek inkorporálásával jól jellemezhetővé válik az adott egyén kardiiovaszkuláris biológiája.

A precíziós onko-kardiológia egyre nagyobb figyelmet kap az alapkutatók körében is. A kutatások egy jelentős részében indukálható pluripotens őssejteket alkalmaznak, amelyeket cardiomyocytá irányba differenciálva feltérképezhetővé válik az adott onkológiai szer okozta kardiiovaszkuláris toxicitási rizikó anélkül, hogy a beteg onkológiai terápiában részesült volna. Ennek alapján sokkal precízebben kiválaszthatóak a biztonságosabb, alacsonyabb kardiotoxicitási indexű onkológiai terápiák az adott beteg számára, így minimalizálva a kardiotoxicitás előfordulásának kockázatát. Emellett a nagyobb populációkból nyert őssejteken akár új hatásmechanizmusú gyógyszerek és terápiás lehetőségek is fejleszthetők, amelyeknél kiemelt cél az alacsony kardiotoxicitási index (15).

Következtetések

Az onko-kardiológia egy dinamikusan fejlődő tudományág, amelynek fő célja a daganatos beteg sikeres onkoterápiájának, hosszú távú túlélésének és jobb életminőségének elősegítése. Az elmúlt évtizedekben igen nagy volumenű tudásanyag halmozódott fel ezen a területen, amelyek elősegítették a daganatellenes kezelések okozta kardiiovaszkuláris mellékhatások precízebb definiálását, figyelembe véve azok klinikai prognózist befolyásoló szerepét is. A pontos definíció nagymértékben támogatja, hogy a megfelelő terápiás intézkedések és betegkövetés a páciens jobb klinikai prognózisát szolgálva valósulhassanak meg. A közelmúltban újraértelmezett kardiiovaszkuláris toxicitási definíció figyelembe veszi a klinikai eltérések súlyosságát, valamint a tünetek jelenlétét vagy hiányát egyaránt. Ezen új definíció használata a mellékhatások detektálására, valamint a beteg kardiotoxicitási rizikójának megállapítása (lásd jelen lapszám 78. oldala, Sándor et al.) nagymértékben javíthatja az onko-kardiológiai betegellátás minőségét és a betegek hosszú távú prognózisát.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény 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. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
2. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1287–306. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013>
3. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35: 893–911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>
4. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol* 2016; 32: 831–41. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.078>
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
6. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020; 31: 171–90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
7. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1063–93. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
8. Lyon AR, Lopez-Fernandez 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). *Eur Heart J* 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
9. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii155–66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds293>
10. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1721–31. <https://doi.org/10.1002/ehf.1292>
11. Lopez-Sendon J, Alvarez-Ortega C, Zamora Aunon P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020; 41: 1720–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
12. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43: 280–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
13. Sadler D, Okwuosa T, Teske AJ, et al. Cardio oncology: Digital innovations, precision medicine and health equity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.951551>
14. Wen HN, Wang CY, Li JM, et al. Precision Cardio-Oncology: Use of Mechanistic Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Predict Cardiotoxicities of Anti-Cancer Drugs. *Front Oncol* 2021; 11: 814699. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.814699>
15. Sayed N, Ameen M, Wu JC. Personalized medicine in cardio-oncology: the role of induced pluripotent stem cell. *Cardiovasc Res* 2019; 115: 949–59. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz024>

Magyar Kardiológusok Társaságának tudományos kongresszusa

2023. május 10–13.

Hotel Füred Spa & Conference, Flamingó Wellness és Konferencia Hotel,
Hotel Margaréta, Danubius Hotel Marina***Superior

mkardio.hu/info.aspx?sp=563&web_id=#menu-altalanos



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, diagnózisáról, 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

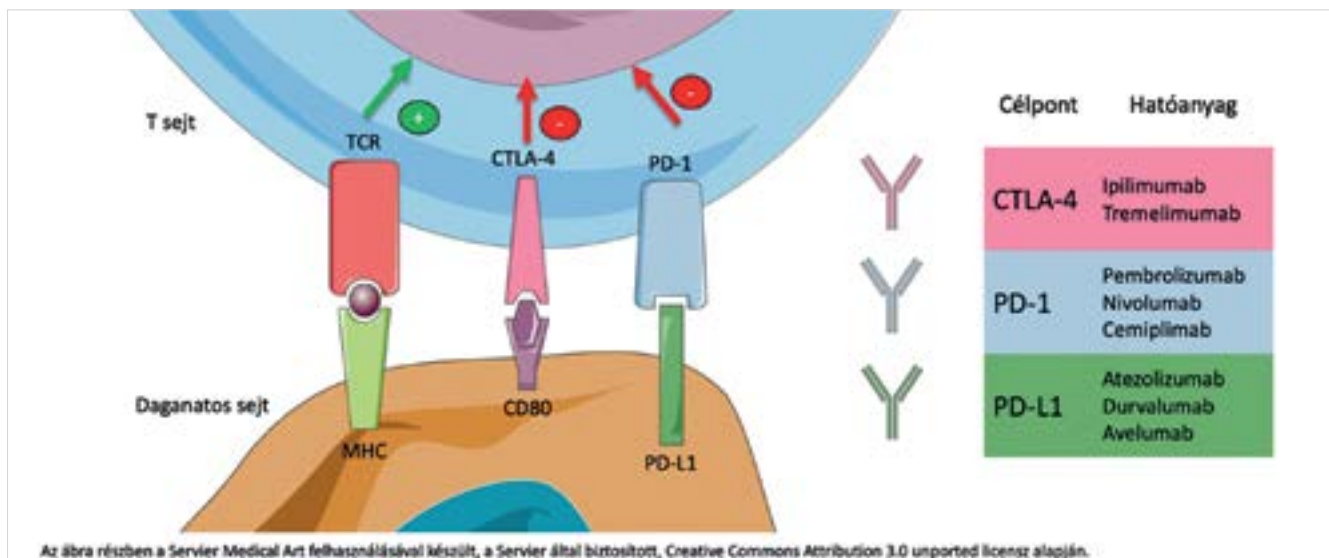
During the last 30 years, anticancer therapies have significantly advanced. The introduction of immunotherapies has significantly improved the survival of cancer patients. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are the most commonly used immunotherapies. Patients with cancer are at increased cardiovascular 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 aktiválódásának tumor általi gátlását fordítják vissza. Azáltal, hogy monoklonális antitestekkel blokkolják ezen immunellenőrző-pontok kötődését



1. ÁBRA. Az immunellenőrzőpont-gátlók működése. TCR: T-sejt-receptor, MHC: fő hisztokompatibilitási rendszer, CTLA-4: citotoxikus T-lymphocita 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-lymphocita asszociált antigén-4 (CTLA-4) ellen irányuló, melanomában 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 50féle daganattípusban használták már az ICI-terápiát akár monoterápiában vagy kemoterápiával kombinációban, első- vagy másodvonalbeli terápiaként, 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-terápiák mellékhatásainak ismerete, amelyek közül a kardiovaszkuláris rendszert érintő hatások sokszor súlyosak és akár életet veszélyeztető állapotot is jelenthetnek.

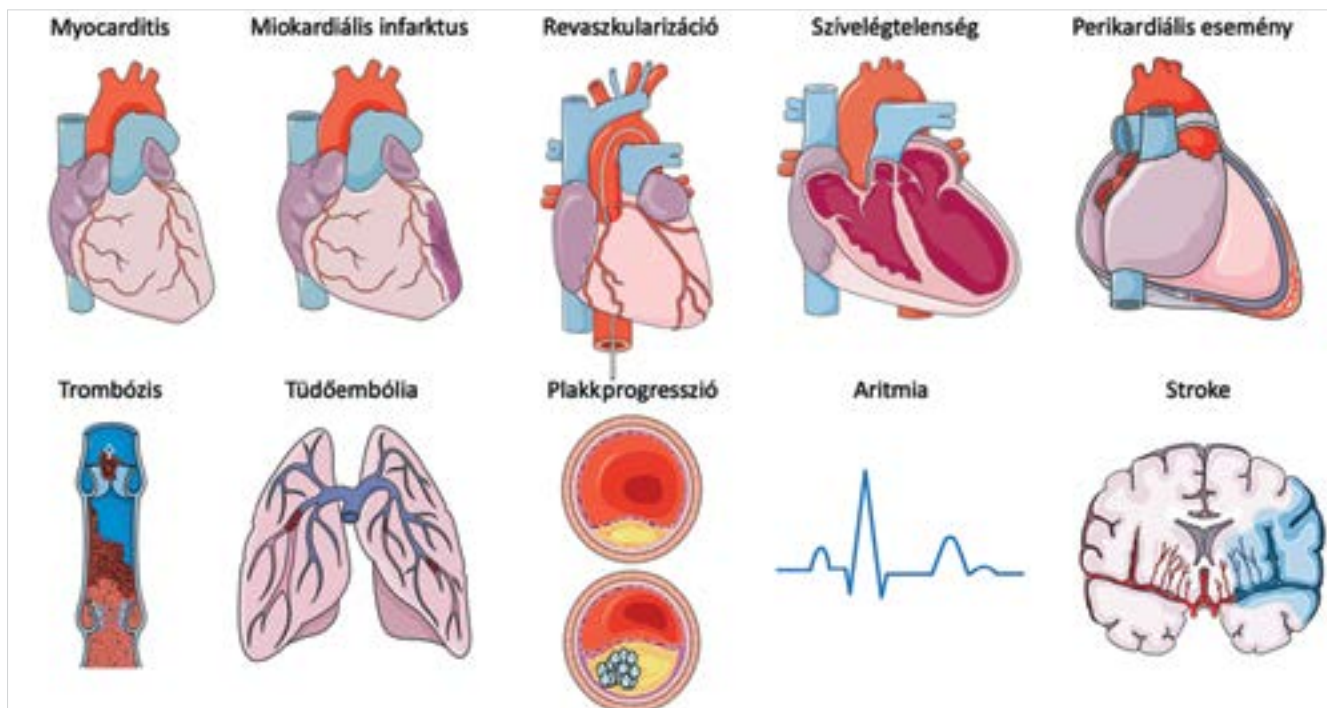
Az immunrendszer aktiválása a fentebb említett módon nem specifikus, az ICI-terápia az immunsejtek nem daganatos szövetek elleni túlzott aktiválódását is kiválthatja, ezáltal immunkapcsolt mellékhatásokhoz (irAE) vezethetnek (2). A leggyakoribb irAE-k között szere-

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 kardiovaszkuláris mellékhatások nem merülnek ki a nagy figyelmet kapó ICI-asszociált myocarditisben, hosszabb távon vezethetnek megnövekedett ateroszklerózis-progresszióhoz, magas vérnyomáshoz, szívelégtelenséghez, aritmiákhoz, iszkémiás kardiovaszkuláris 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, diagnózisáról, kezeléséről és szűréséről a 2022 nyarán publikált Európai Kardiológus Társaság kardio-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 mikroenvironment) és a normál szövetek között (molekuláris mimikri). Harmadsorban, pedig felté-



Az ábra részben a Servier Medical Art felhasználásával készült, a Servier által biztosított, Creative Commons Attribution 3.0 unported licenz alapján.

2. ÁBRA. Összefoglaló ábra az immunellenőrzőpont-gátló gyógyszerek lehetséges kardiovaszkuláris mellékhatásairól

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 kardiovaszkuláris 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 kardio-onkológiai ajánlás alapján készült (13)

Hisztopatológiai diagnózis (endomiokardiális biopszia)	Fénymikroszkópos vizsgálat alapján multifokális gyulladásos 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 késedelmével 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 biomarkerrel 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/kardio-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 kvalitatív 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 belül) 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 kardiotoxikussága. 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 gátlók (psoriasis kezelésében indikált jelenleg) (32).

Kardiovaszkuláris események

Ateroszklérozis

Az ICI-terápiák szélesebb körű elterjedését követően, a ICI-asszociált kardiotoxikusság 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 kardiotoxikusok közötti összefüggést vizsgálták. Ezek alapján, egyre világosabbá válik, hogy az ICI-asszociált kardiotoxikusság nem csupán az ICI-asszociált myocarditis formájában jelentkezhet, hanem az ICI-terápia a kardiovaszkuláris események, és más kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát is növeli (2. ábra) (9, 33–35). Az immunrendszer és gyulladás szerepe a kardiovaszkuláris 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).

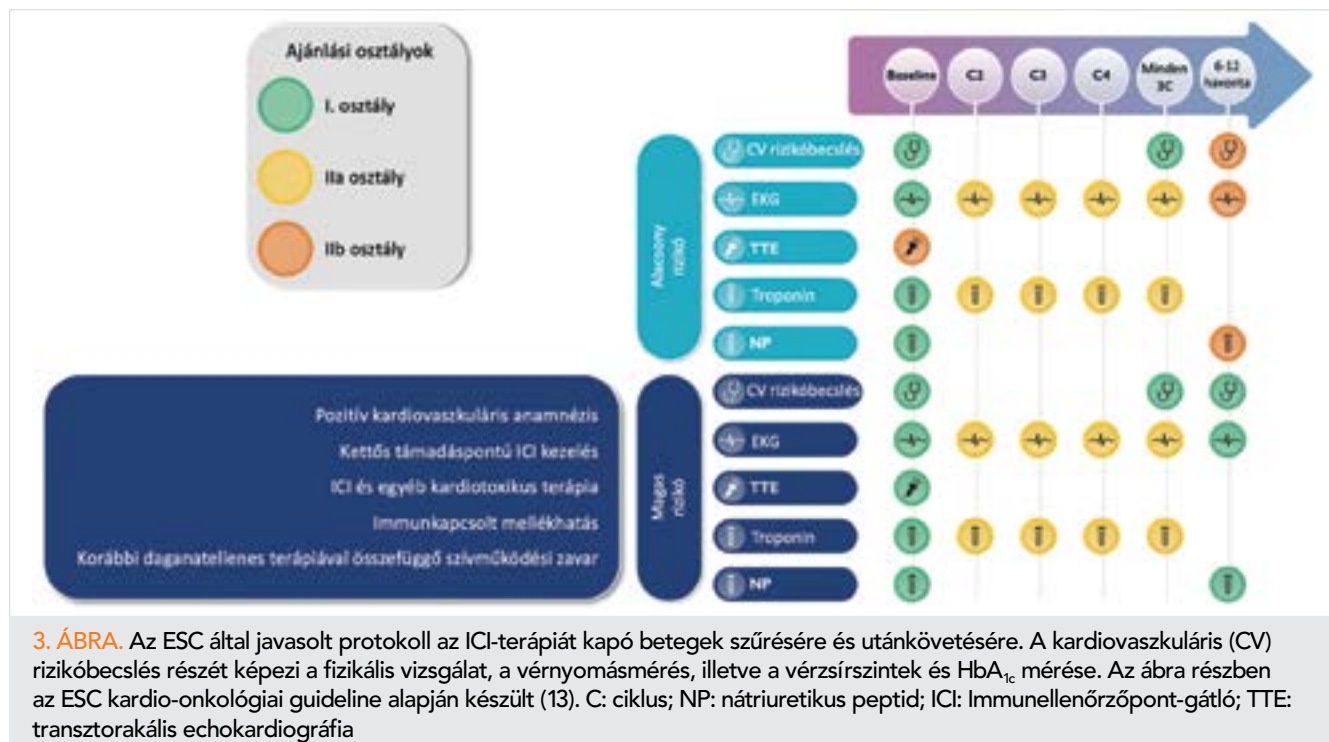
Egy 40 fős, ICI-terápiával kezelt melanomás beteg kohorszon végzett vizsgálatban az aorta teljes plakk-térfogatának progressziója az ICI-t követően >3-szor

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 kardiovaszkuláris 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 kardiovaszkuláris kockázatra utalnak. Összesen 2842 ICI-terápia alatt álló daganatos beteg és 2842 nem ICI-terápia alatt álló daganatos beteg esetén vizsgáltunk összetett kardiovaszkuláris végpont (miokardiális infarktus, koronária-revaszkularizáció és iszkémiás stroke) előfordulását. A két csoportot életkor, kardiovaszkuláris anamnézis és daganattípus szerint illesztettük. Többváltozós Cox-modellben, amely tartalmazta az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorokat (férfi nem, életkor, testtömegindex, hipertónia, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség, dohányzás, korábbi kardiovaszkuláris esemény, statin- és aspirinhasználat, hemoglobin és LDL-koleszterin) az ICI-terápia az összetett kardiovaszkuláris 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 kardiovaszkuláris eredetű, beleértve a szívelégtelenséget, és a szívinfarktust kialakulását (44). Egy országos dán vizsgálatban azon tüdődaganatos vagy melanomás betegeknél, akik ICI-terápiában részesültek, szintén emelkedett kardiovaszkuláris eseményrizikót találtak. Ezen vizsgálatban a kardiovaszkuláris eseményeket aritmiaként, peri- vagy myocarditisként, szívelégtelenségként vagy kardiovaszkuláris halálként definiáltak. Az ICI-terápiában részesülő tüdőrákos betegeknél 2,14 (95% CI: 1,50–3,05), a melanomás betegeknél pedig 4,30 (95% CI: 1,38–13,42) volt az összetett kardiovaszkuláris 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



(45). A troponin emelkedése myocarditissel kísért perikardiális betegségben szenvedő betegeknél figyelhető meg, és rossz prognóissal 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-kezelte 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 mio-kardiális 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 INF γ és a TNF α 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 koronáris szindróma). 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 rizikócsoporthoz három ciklusonként I. szintű ajánlás a kardiiovaszkuláris 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 előre vetítik 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 profilal, 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

1. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* (New York, NY) 2018; 359: 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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/NEJMr1703481>
7. 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>
8. 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)
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>
10. Gong J, Drobní 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>
11. Gong J, Drobní 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>
12. Drobní 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. 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. Drobní 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. Drobní 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, Maisonneuve 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. Drobní 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>

A balkamra-diszfunkció vizsgálatának gyakorlati kérdései daganatos betegekben

Fogarassy György

Állami Szívkórház, Balatonfüred

Levelezési cím:

Dr. Fogarassy György, e-mail: gyorgy.fogarassy@gmail.com



A szerző
video-összefoglalója

A 2022-es európai kardio-onkológiai irányelv alapján a kardiovaszkuláris (CV) toxicitással rendelkező onkoterápiás szerek alkalmazása előtt a CV-rizikó felmérése javasolt. Ebben a klinikai értékelés mellett a bal kamra (BK) echokardiográfias megítélése (ejekciós frakció (EF) és globális longitudinális strain – GLS) is fontos szereppel bír. Az EF vizsgálatára lehetőleg a 3 dimenziós módszer javasolt. Szívelégtelenséggel járó kardiotoxicitás fokozott kockázatával kell számolni 55%-nál kisebb kiinduló BK EF-érték esetén antraciklin, humán epidermális növekedésfaktor-receptor-2 elleni kezelés, a myeloma multiplexben használt proteasómagátlok, a melanomában alkalmazott rapidly accelerated fibrosarcoma és mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (RAF + MEK) inhibitor kezelés, valamint vaszkuláris endotheliális növekedési faktort (VEGF) gátló tirozinkináz-inhibitorok (TKI) és antitestek alkalmazása során. Az echokardiográfia segíthet a koronáriabetegség rizikójának értékelésében, ami akkor fontos, ha a tervezett onkológiai kezelés ennek rizikóját fokozza (fluoropirimidinek; VEGF-gátlók; TKI-k, különösen a 2., vagy 3. generációs BCR-ABL-gátlók). A kardiotoxicitás korai felismerése különösen antraciklinkezelés mellett fontos, ez leginkább a BK GLS csökkenésének észlelésével érhető el. Ha már szignifikáns relatív GLS-csökkenés (15%) mellett megkezdődik a kardioprotektív kezelés, akkor a csökkent EF-fel járó szívizom-károsodás nagyobb eséllyel megelőzhető, mint az EF-re épített követéssel. Az immunellenőrzéspont-gátló kezelés szövődeményeként ritkán kialakuló, súlyos következményekkel fenyegető myocarditis korai felismerésében is segíthet a GLS-alapú követés.

Kulcsszavak: kardiotoxicitás, balkamra-funkció, GLS, kardioprotekció

Practical issues in the assessment of left ventricular dysfunction in cancer patients

Based on the 2022 European cardio-oncology guideline, cardiovascular (CV) risk assessment is recommended before the use of oncotherapeutic agents with CV toxicity. In addition to the clinical evaluation, echocardiographic assessment of the left ventricle (LV) (ejection fraction (EF) and global longitudinal strain – GLS) also has importance. The 3-dimensional method is recommended for testing EF. With treatment using anthracycline, human epidermal growth factor receptor-2 inhibitors, proteasome inhibitors applied in multiple myeloma, rapidly accelerated fibrosarcoma and mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (RAF + MEK) inhibitors (used in melanoma) and, as well as vascular endothelial growth factor (VEGF)-inhibiting tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and antibodies, an increased risk of cardiotoxicity with heart failure should be expected in case of an initial LV EF value of less than 55%. Echocardiography is important in assessing the risk of coronary disease, which is crucial if the planned oncological treatment increases this risk (fluoropyrimidines; VEGF inhibitors; TKI, especially the 2nd or 3rd generation BCR-ABL inhibitors). Early recognition of cardiotoxicity is especially important with anthracycline treatment, this can be achieved most effectively by the detection of LV GLS decrease. If cardioprotective treatment is started with a revealed significant relative GLS reduction (15%), the myocardial damage causing EF decrease can be prevented with a greater chance than with the follow-up based on EF. GLS-based follow-up can also lead to earlier recognition of the myocarditis rarely complicating the immune checkpoint inhibitor treatment.

Keywords: cardiotoxicity, left ventricular function, GLS, cardioprotection

Bevezetés

A daganat elleni kezeléshez kapcsolódó kardiovaszkuláris toxicitás (cancer therapy-related cardiovascular toxicity, CTR-CVT) sokféle kórkép formájában manifesztálódhat (cardiomyopathy, myocarditis, akut koronáriszindróma, tromboembólia, hipertónia, ritmuszavar, valvuláris és perikardiális betegség). A 2022-ben megjelent európai onko-kardiológiai irányelv a kardiovaszkuláris (CV) toxicitással rendelkező onkológiai terápiák alkalmazása előtt individualizált CV-rizikófelbecsülést javasol. Mind az előzetes rizikóstratifikációban, mind a kialakult CV-szövődmények észlelése és kezelése terén az echokardiográfiának jelentős szerep jut (1).

A daganat elleni kezeléshez kapcsolódó kardiális diszfunkció vizsgálatának echokardiográfiás paraméterei

A daganat elleni kezeléshez kapcsolódó kardiális diszfunkció (CTRCD) alatt a daganat elleni kezeléshez kapcsolódóan kialakult szívizombetegséget értjük. Klinikailag ez manifeszt szívelégtelenségként, vagy csökkent szisztolés funkcióval járó tünetmentes szívizombetegségként jelenhet meg. Ebből adódóan a CTRCD jelenlegi, európai irányelvben megjelenő definíciója is a szívelégtelenség tüneteire és az echokardiográfiás eltérésekre alapul (1. táblázat). Látható, hogy a legnagyobb prognosztikai jelentőségű paraméter, a bal kamrai ejekciós frakció (BK EF) mellett a bal kamra globális szisztolés longitudinális deformálódása (global longitudinal strain, GLS) is szerepel a definícióban (1).

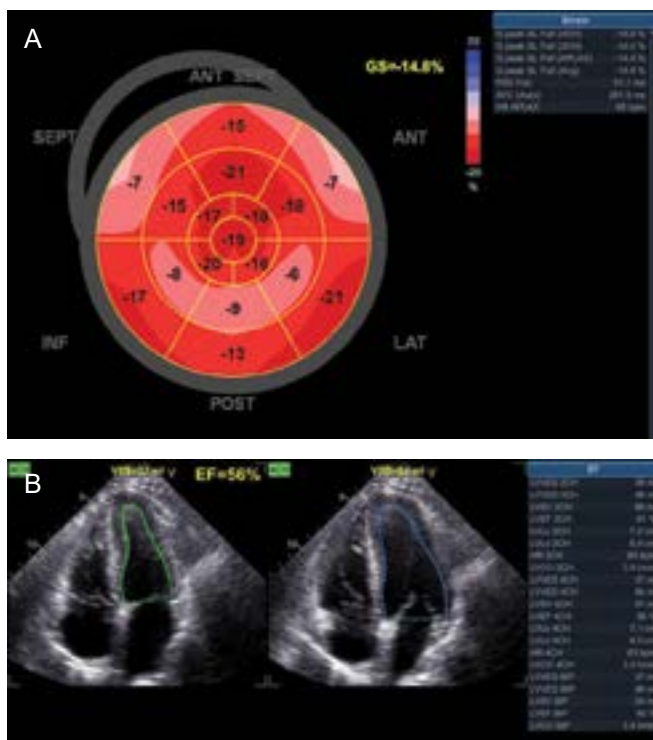
A BK EF pontos meghatározása tehát kiemelt fontossággal bír az onko-kardiológiai ellátás során. A magas

inter- és intraobszerver variabilitás miatt a 2 dimenziós BK EF-meghatározás a bal kamrai szisztolés diszfunkció korai jeleinek észlelésére limitáltan alkalmas, több rosszul vizualizálható szegmentum esetén ultrahangos kontrasztanyag alkalmazásával ez a variabilitás csökkenthető. Azonban ennél is pontosabb a 3 dimenziós BK EF-meghatározás (1–4). Emiatt elsősorban ez utóbbi módszer javasolt a daganatterápia során a betegek követésére. A módszer alkalmazásához szükséges képminőség elérése azonban nem ritkán jelentős kihívást jelent és gyakorlatot igényel. A térbeli (volumenbeállítás és erősítés) és időbeli (szívfrekvencia értékének 20%-át meghaladó képkocka/s) felbontás optimalizációja mellett, stabil ritmus esetén a több ciklusos leképezés segíti a megfelelő felvétel elkészítését, azonban az elérhető eredmény jelentősen függ a használt géptől és szoftvertől is. Amennyiben a 3 dimenziós kép nem kielégítő, vagy nincs rá lehetőség, a módosított Simpson-módszer használandó (kettő, vagy három síkból vizsgálva) (1, 2). A kezdődő bal kamrai szisztolés diszfunkció korai azonosítására azonban alkalmasabb a myocardium kontraktilitását közvetlenül vizsgáló deformálódás (strain) analízis (5, 6). A speckle-tracking alapú echokardiográfiás strain-vizsgálat a kardiotoxicitás észlelésében az szív MR-hez hasonló érzékenységgel bír. Kis interobszerver variabilitása miatt az onko-kardiológiában a bal kamra globális longitudinális deformálódásának 2 dimenziós echokardiográfiás vizsgálata javasolt (1, 2, 6). A 3 dimenziós strain-vizsgálat fizikai alapjait tekintve többlet információkat hordozhat, mivel ezzel a teljes myocardium egyidejű leképezésére nyílik mód, és nem csak az egy vizsgálati síkon belül mozgó szívizomrészek (speckle) analizálhatóak (7). Azonban a strain-vizsgálathoz optimálisan szükséges, minimum 40 képkocka/s időbeli felbontás biztosítása megfelelő 3 dimenziós képminőség mellett gyakran nem lehetséges, emiatt a 3 dimenziós strainhez 25 képkocka/s a javasolt minimum. A nagyobb pontossága miatt jelenleg a 2 dimenziós strain-vizsgálat a legelterjedtebb, ezen belül a szisztolében észlelt csúcsérték (peak systolic strain) (6). Ez az érzékeny módszer ad lehetőséget a CTRCD korai echokardiográfiás észlelésére még megtartott BK EF mellett (1. ábra). Számos vizsgálat igazolta, hogy a kiindulási értékhez képest csökkenő 2 dimenziós GLS-érték előre jelzi antraciklin- és trasztuzumabkezelés mellett a későbbi, súlyosabb bal kamrai szisztolés diszfunkciót (8–10). A CTRCD korai észlelése nagy klinikai haszonnal jár, mivel a kialakult súlyos kardiális diszfunkció már nem mindig reverzibilis, de korai beavatkozás és kezelés révén a reverzibilitás nagyobb mértékű (1, 11). A GLS értéke nem függ a myocardium elmozdulási irányának és a vizsgálófejnek az egymáshoz viszonyított pozíciójától, de értékét befolyásolja a bal kamra elő- és utóterhelése (5). Mivel onkológiai betegeken az előforduló gyógyszer mellékhatások, hányás, étvágytalanság és hasmenés miatt mindkettő változatos lehet, így a GLS is változhat kardiotoxicitás

1. TÁBLÁZAT. Daganat elleni kezeléshez kapcsolódó kardiális diszfunkció definíciója

CTRCD		
Tünetes CTRCD	nagyon súlyos	inotróp, vagy mechanikai támogatást igénylő HF; vagy szívtranszplant. mérlegelése
	súlyos	hospitalizáció HF miatt
	mérsékelt	HF-kezelés ambuláns intenzifikálása
Tünetmentes CTRCD	enyhe	enyhe HF-tünet, kezelést nem igényel
	súlyos	BK EF-csökkenés 40% alá
	mérsékelt	BK EF-csökkenés 40-49% közé ÉS BK EF ↓ ≥10%-pont, vagy GLS ↓ >15%, vagy biomarker emelkedés ^a
	enyhe	BK EF ≥50% ÉS relatív GLS ↓ >15%, vagy biomarker-emelkedés ^a

CTRCD: cancer therapy-related cardiac dysfunction, daganat elleni kezeléshez kapcsolódó kardiális diszfunkció. HF: heart failure, szívelégtelenség. BK EF: bal kamrai ejekciós frakció, GLS: globális longitudinális strain. a: kardiális troponin >99-es percentilis; vagy BNP ≥35 pg/ml, NT-proBNP ≥125 pg/ml; vagy a kiinduló értékhez képest szignifikáns emelkedés



1. ÁBRA. A bal kamrai globális longitudinális strain csökkenése (A) még normális tartományban lévő ejekciós frakció esetén (B) jelezheti a kardiotoxicitás miatti csökkent kontraktilitást

nélkül is. Emiatt az elmúlt években vita tárgya volt, hogy a kiinduló értékhez képest mekkora GLS-csökkenést kell szignifikánsnak tekinteni. A jelenlegi európai ajánlás, a nagyobb specificitás érdekében, a GLS 15%-ot elérő csökkenését tekinti klinikailag jelentősnek a kar-

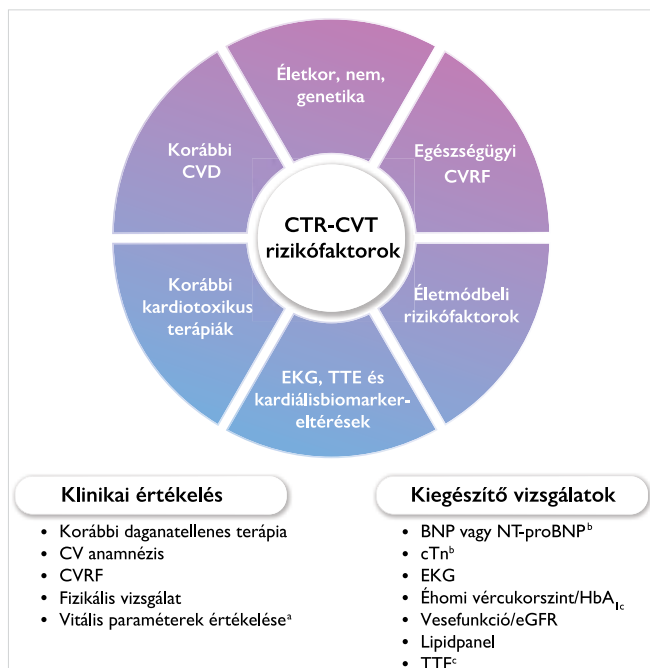
diotoxicitás szempontjából (1). A GLS-analízist mester-séges intelligenciával támogatott szoftverek végzik, de a korrekt kivitelezéséhez több szempontra is érdemes figyelni, ezek összefoglalása a 2. táblázatban található. Az egyes gyártók GLS szoftverei közötti különbségek miatt kívánatos, hogy egy beteget ugyanazon fejlesztő szoftverének használatával ellenőrizzenek (6).

Az echokardiográfia szerepe a CTR-CVT rizikójának előzetes felmérésében

Az európai onko-kardiológiai irányelv szerint minden olyan betegnél javasolt a CTR-CVT rizikójának előzetes felmérése, akinél CV-toxicitással bíró onkológiai kezelést terveznek (2. ábra) (1). Erre a célra a HFA-ICOS rizikóbecslő algoritmusai használandók (12), ezekben a pontrendszerekben a daganat elleni kezelések hatóanyagcsoportjaira lebontva, az életkor (>60–65 év), a korábbi onkológiai kezelések, az ismert CV-rizikótényezők, thrombophilia, vesebetegség, EKG-paraméterek (QT_c, ritmuszavar), az ismert CV-betegségek megítélése, továbbá a troponin és nátriuretikus peptidek kiinduló értéke és az echokardiográfia (kiinduló BK EF, becsült pulmonalis nyomás) kap szerepet. E mellett az echokardiográfia fényt deríthet több, fokozott onko-kardiológiai rizikóval járó, addig nem ismert CV-betegsége (lezajlott szívinfarktus, cardiomyopathia, szignifikáns vitium, perikardiális betegség, lezajlott tüdőembólia). Ezek alapján nem csupán a rizikópontok számítását befolyásolja a vizsgálat, hanem további gyógyszeres és invazív beavatkozások szükségességét is felvetheti. 55%-nál kisebb kiinduló BK EF-érték alatt már fokozódik a szív-

2. TÁBLÁZAT. A bal kamrai globális longitudinális strain vizsgálatának lehetséges hibái

Hiba	Hatása GLS-re	Korrekción
A BK-myocardium egy része nem ábrázolódik a 3 síkban (4-ch, 2-ch, csúcsi hosszten-gely)	Nem teljes értékű számítás	Újra pozicionálás, hogy a teljes szív ciklusban ábrázolódjon a teljes BK, ha sikertelen, az érintett szegmentum kihagyása
Túl alacsony erősítés miatt a BK egy része nem ábrázolódik	Nem teljes értékű számítás	Erősítés optimalizálása a teljes kamránál
Túl nagy mélység beállítása miatt rossz térbeli felbontás	Pontatlan érték	Mélység beállítása úgy, hogy a BP kis része látszódjon
Túl alacsony/magas időbeli felbontás	Pontatlan érték	40-90 képkocka/s beállítása
Különböző szívfrekvenciánál történt a 3 sík felvétele	GLS kiszámítása nem lehetséges	Felvétel ismétlése, vagy triplane fej használata
Légzési elmozdulás a felvételen	Speckle-tracking nem lehetséges	Légzésvisszatartásban ismétlés
Csúcsi rövidülés a 4-ch felvételen	csúcsi strain-túlbecslése	Korrekt csúcsi pozíció a 4-ch felvételen
EKG-n QRS nem azonosítható biztosan	Strain-számítás időbeli elcsúszás miatt hibás	Olyan EKG-elvezetés, ahol a QRS jól látható
BK falán kívüli képletek (bal pitvar, parietalis pericardium) követése	GLS alulbecslése	A ROI beállítása úgy, hogy a teljes BK myocardium legyen benne, de más nem
Rossz képminőség miatt a BK-i myocardium nem minden szegmentumban ábrázolódik	GLS alulbecslése, vagy más képlet (papill. izom, BK-n kívüli képlet követése)	A myocardium korrekt követésének ellenőrzése, újra pozicionálás; ha szükséges, akkor a leképezési frekvencia csökkentése
GLS: globális longitudinális strain. 4-ch: csúcsi 4-üregi kép. 2-ch: csúcsi 2-üregi kép. BK: bal kamra. BP: bal pitvar. ROI: region of interest, vizsgálandó terület		



2. ÁBRA. Az onkológiai kezelés kezdetén javasolt kardiovaszkuláris rizikóbecslés elemei az Európai Kardiológiai Társaság kardio-onkológiai ajánlása alapján

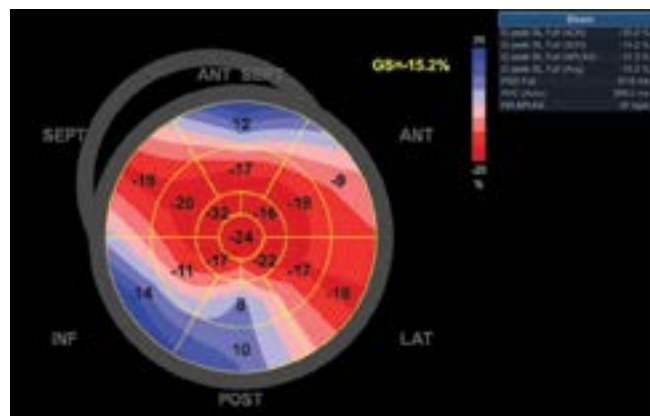
BNP: B típusú natriuretikus peptid; cTn: kardiális troponin; CTR-CVT: daganatellenes terápiával összefüggő kardiovaszkuláris toxicitás; CV: kardiovaszkuláris; CVD: CV-megbetegedés; CVRF: kardiovaszkuláris rizikófaktor; EKG: elektrokardiogram; eGFR: becslött glomeruláris filtrációs ráta; HbA_{1c}: glikált hemoglobin; NT-proBNP: N-terminális pro-BNP; TTE: transthoracalis echokardiográfia

^aVérnyomás, pulzusszám, magasság, testsúly és testtömegindex.

^bHa elérhetőek, a CTR-CVT kockázatának kitett betegeknél kardiális biomarkereket (cTn, BNP vagy NT-proBNP) mérni szükséges, és az eredményeket a beteg klinikai állapotának, a daganatellenes kezelés típusának és a vesefunkciónak megfelelően kell értelmezni.

^cMegfontolandó egyéb kiegészítő CV vizsgálatok elvégzése bizonyos betegeknél: szív-mágnesesrezonancia, komputertomográfias koronáriaangiográfia, kardiopulmonális terheléses vizsgálat (bizonyos betegeknél a műtét előtti [tüdő-, vastagbél- és végbéldaganat] kockázatbecsléshez).

(Forrás: Az ESC 2022. évi irányelve a kardioonkológiáról c. kiadvány)



3. ÁBRA. Anterior és infero-poszterior régióban iszkémiás szívizom-károsodás gyanúját felvető strain-értékek egyértelmű szegmentális falmozgászavar nélkül

sén túl prognosztikai szerepe is van. Az antraciklinnel kezelt, megtartott ejekciós frakciójú betegek esetében ugyanis az onkoterápia előtt észlelt csökkent GLS-értékek a későbbi szívelégtelenség vonatkozásában prediktív értéke van (13, 14). A 16%-os, vagy az alatti érték esetén 4,7-szeresére nő a szívelégtelenség kialakulásának kockázata. Szintén fokozta a kockázatot a megtartott BK EF mellett észlelt nagyobb bal kamrai indexált végdiasztolés volumen (>61 ml/m²) is (13). A GLS nemcsak a szisztolés és diasztolés balkamra-funkcióval mutat összefüggést, hanem koronáriabetegség súlyosságának és szívizominfarktusnak is független prediktorra (15, 16). A koronáriabetegség fokozza a szívizom kemoterápiával szembeni sérülékenységet (17, 18), tehát valószínű, hogy a megtartott ejekciós frakciójú, de csökkent GLS-t mutató betegek esetében észlelt nagyobb CTRCD-rizikó részben a háttérben meghúzódó súlyosabb koszorúér-betegségből adódhat.

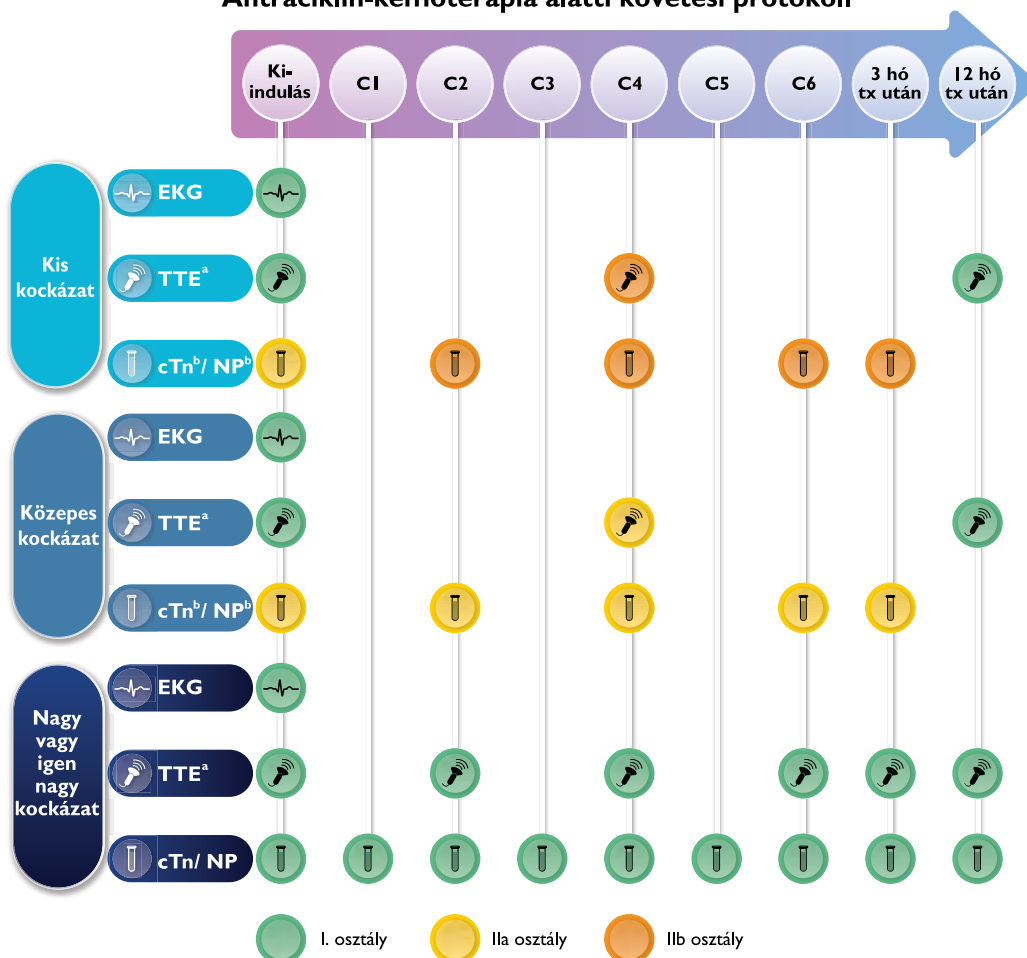
A bal kamra szisztolés diszfunkció vizsgálata az onkológiai kezelés alatt és után

A kardiológiai és laboratóriumi ellenőrzés gyakoriságát és időzítését az új európai ajánlások részletesen tárgyalják a CTR-CVT rizikójával járó onkológiai kezelések vonatkozásában. Általános elv, hogy a 3. fejezetben említett, multifaktoriális, HFA-ICOS kiindulási CV-rizikó meghatározási pontrendszer (12) eredménye (alacsony, közepes, magas, vagy igen magas) alapján kell megadni az utánkövetés intenzitását (1, 2, 19). Az antraciklinkezelés speciális követést igényel (4. ábra), mivel ennél a kezelésnél a bal kamrai szisztolés diszfunkció az esetek többségében nem a kemoterápia alatt, hanem annak befejezése után manifesztálódik, általában egy éven belül. Erre tekintettel határozza meg az új irányelv a követési protokollt (1). Gyermekkorai kezelés esetén pedig több év múlva is kialakulhat a CTRCD antraciklinterápia következtében (11, 20).

elégtelenséggel járó CTRCD kockázata antraciklin, humán epidermális növekedésifaktor-receptor-2 (HER2) elleni kezelés, a myeloma multiplex kezelésében használt proteaszómagátlók, a melanómában alkalmazott rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF) és mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK)-inhibitor kezelés, valamint a vaszkuláris endothelialis növekedési faktort (VEGF) gátló tirozinkináz-inhibitorok és antitestek alkalmazása során. Amennyiben az echokardiográfia (szegmentális falmozgászavar, jelentősen csökkent GLS szegmentális mintázattal) (3. ábra), vagy a panaszok alapján koronáriabetegség merül fel, az iszkémia vizsgálata megfontolandó, különösen akkor, ha a tervezett kezelés ennek rizikóját fokozza (fluoropirimidinek; VEGF-gátlók; 2., vagy 3. generációs breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus (BCR-ABL) gátlók; egyéb tirozinkináz-inhibitorok) (1, 12).

A kiinduló GLS vizsgálata a közepes, vagy nagyobb kockázatú betegeknél kiemelt fontossággal bír. A kiinduló GLS meghatározásának a referenciaérték rögzíté-

Antraciklin-kemoterápia alatti követési protokoll



4. ÁBRA. Az antraciklinkezelés mellett javasolt ellenőrzési protokoll a kezdeti rizikóbesorolás figyelembevételével az Európai Kardiológiai Társaság kardio-onkológiai ajánlása szerint

cTn: kardiális troponin; C: kemoterápiás ciklus; EKG: elektrokardiogram; NP: natriuretikus peptid; TTE: transztorakális echokardiográfia; tx: kezelés. A biomarkerek értékelését és a TTE-t ideális esetben a megfelelő antraciklinciklus (C1-C6) előtt kell elvégezni.

^aMérlegelendő a szív mágnesesrezonancia-vizsgálata a szív működés értékelésére, ha a TTE nem áll rendelkezésre, vagy nem diagnosztikus. Közepes kockázatú betegeknél megfontolandó a TTE ≥ 250 mg/m² kumulatív dózisú doxorubicin, vagy azzal egyenértékű dózis fölött. Kis kockázatú betegeknél megfontolandó a TTE ≥ 250 mg/m² doxorubicin vagy azzal egyenértékű kumulatív dózist kapó, kis kockázatú betegeknél megfontolandó a cTn- és az NP-monitorozás az antraciklin-kemoterápia során kétciklusonként, valamint a terápia befejezését követő 3 hónapon belül (IIb osztály, C-szint).

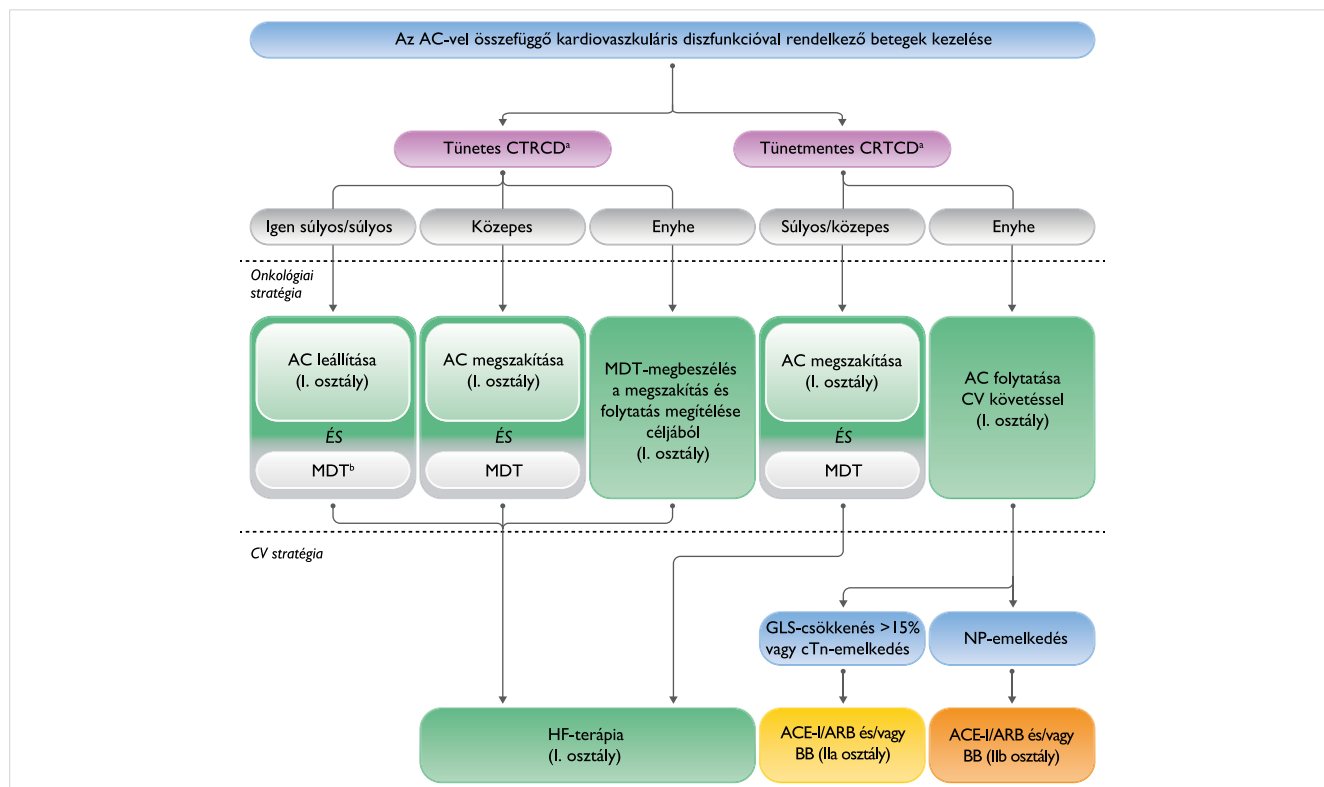
^bMinden daganatos betegnél ajánlott az NP és/vagy a cTn mérése, ha ezen biomarkereket a kezelés monitorozása során használni fogják. Kis kockázatú betegeknél megfontolandó a cTn és az NP monitorozása az antraciklin-kemoterápia során kétciklusonként, valamint a terápia befejezését követő 3 hónapon belül (IIb osztály, C-szint). Közepes kockázatú betegeknél és a ≥ 250 mg/m² doxorubicin vagy azzal egyenértékű kumulatív dózist kapó, kis kockázatú betegeknél megfontolandó a cTn- és az NP-monitorozás az antraciklin-kemoterápia során kétciklusonként, valamint a terápia befejezését követő 3 hónapon belül (IIa osztály, C-szint).

(Forrás: Az ESC 2022. évi irányelve a kardio-onkológiáról c. kiadvány)

A CTRCD korai észlelésének nagy klinikai jelentősége van, ugyanis a balkamra-diszfunkció nem mindig reverzibilis, a korai észlelés és hatékony kezelés mellett nagyobb arányban várható a BK-funkció helyreállása. Ennek révén csökkenthető a CV-mortalitás és elkerülhetővé válik a hatékony, potenciálisan nagyobb CV-toxicitású onkológiai kezelés megszakítása, ami az onkológiai prognózist is javítja. A CTRCD korai felismerésének vonatkozásában az echokardiográfiának kritikus szerepe van. A bal kamrai szisztolés funkció vizsgálatára a fentebb említettek alapján első sorban a 3 dimenziós módszer javasolt, ha ez nem elérhető, akkor a 2 dimenziós Simpson-módszer alkalmazandó 2, vagy 3 csúcsi vizsgálati síkból. Amennyiben mód van

rá, minden vizsgálatnál javasolt BK GLS vizsgálata, ennek főleg a normál tartomány alsó részében lévő BK EF esetén van nagy jelentősége, így ugyanis korábban felismerhető a kezdődő CTRCD (GLS-csökkenés a kiinduláshoz képest $>15\%$) (1, 2, 6).

Antraciklinkezeléshez kapcsolódóan, a CTRCD korai észlelése céljából végzett, gondos, BK EF ellenőrzésére épülő echokardiográfiás ellenőrzési protokoll sem tudja biztosítani, hogy a kialakult BK szisztolés diszfunkció az esetek többségében teljesen reverzibilis legyen (11). A közelmúltban publikált SUCCOUR-vizsgálat adatai alapján a GLS-alapú onko-kardiológiai követés révén, a CTRCD enyhe stádiumban való felismerésével és kezelésével ilyenkor is megelőzhető a



5. ÁBRA. Az antraciklinkezeléshez kapcsolódóan kialakult kardiális diszfunkció kezelési protokollja az Európai Kardiológiai Társaság kardio-onkológiai ajánlása szerint

AC: antraciklin-kemoterápia; ACE-I: angiotenzin-konvertálóenzim-gátlók; ARB: angiotenzinreceptor-blokkolók; BB: béta-blokkolók; cTn: kardiális troponin; CTRCD: daganattal összefüggő kardiális diszfunkció; CV: kardiovaszkuláris; GLS: globális longitudinális strain; HF: szívelégtelenség; LV: bal kamra; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; MDT: multidiszciplináris team; NP: natriuretikus peptid

^aA teljes definíciót lásd a onko-kardiológiáról szóló pocket guideline 3. táblázatában. ^bRitka kivételek esetében az antraciklin-kemoterápia az LV-funkció helyreállása után optimális HF-terápia mellett újraindítható.

(Forrás: Az ESC 2022. évi irányelve a onko-kardiológiáról c. kiadvány)

csökkent a bal kamrai szisztolés funkcióval járó, súlyosabb fokú kardiotoxicitás kifejlődése (21).

Az új európai onko-kardiológiai irányelv hatóanyag-csoportokra bontva, a súlyosságnak megfelelően tárgyalja a tünetes és tünetmentes CTRCD (1. táblázat) észlelésekor követendő onkológiai és kardiológiai teendőket. Szívelégtelenségi gyógyszerelés indítása minden esetben javasolt, ennek intenzitása a súlyosságtól függ. Tünetes szívelégtelenség esetén, a súlyosságtól és az alkalmazott onkológiai szertől függően mérlegelendő, vagy javasolt az onkológiai kezelés átmeneti, vagy végleges felfüggesztése. Tünetmentes CTRCD esetén antraciklin mellett már közepes súlyosság esetén is javasolt az onkológiai kezelés felfüggesztése (5. ábra), egyéb szerek esetében csak 40% alatti BK EF-fel járó, súlyos esetben szükséges az onkológiai kezelés megszakítása. Az antraciklin nélküli protokollok mellett a mérsékelt, vagy enyhe (BK EF >40%) tünetmentes CTRCD esetén a szívelégtelenségi gyógyszerek beépítése után folytatható az onkológiai kezelés szoros kardiológiai ellenőrzés (2 havonta) mellett. Általános elv, hogy 40% alatti BK EF-fel járó CTRCD esetén, csak a szívelégtelenségi gyógyszerek mellett észlelt echokardiográfiás (ideáli-

san EF >50%) és laboratóriumi (nátriuretikus peptid) regresszió után mérlegelhető az onkológiai kezelés folytatása. Amennyiben az onko-kardiológiai konzultáció a megszakított onkológiai kezelés folytatása mellett dönt, úgy mérlegelendő kevésbé kardiotoxikus protokoll vagy formula (liposzómás) alkalmazása. Ilyenkor is 2 havonta szükséges az echokardiográfiás és nátriuretikus peptid ellenőrzése az állapot stabilizálásáig (1).

Az immunellenőrzőpont-inhibitor (immune checkpoint inhibitor) kezeléshez kapcsolódó CTRCD ritkán alakul ki, általában a kezelés első 3 hónapjában jön létre, patomechanizmusában autoimmun myocarditis szerepelhet, amely gyakran fatális kimenetelű fulmináns gyulladás irányába progrediál (22). Erre tekintettel, ebben a körképben kritikus fontosságú a korai felismerés, ezt segítheti a GLS-vizsgálat is, ugyanis a szívizomgyulladás kialakulásának kezdeti fázisában, még megtartott BK EF esetén jelzi a myocardium károsodását és a súlyos kardiális kimenetel predikciójára szolgáltat adatot (23), ez alapján felvetheti szív-MR-vizsgálat és szívizom-biopszia indikációját. Amennyiben a szívizomgyulladás igazolódik, intenzív immunszuppresszív kezelés szükséges.

Következtetések

A bal kamrai szisztolés funkció echokardiográfiás vizsgálata (EF és GLS) a kezdeti onko-kardiológiai rizikóbecslésben, majd az erre épülő további követés során is kiemelt fontossággal bír. A bal kamrai ejekciós frakció releváns meghatározásának (lehetőleg 3 dimenziós elemzés, vagy 2 síkból számított Simpson-módszer) kiegészítése 2 dimenziós bal kamrai GLS-analízissel a kardiális kockázattal járó onkológiai kezelés előtt/elején kifejezetten nagy jelentőségű. A követés során ugyanis az ezen paraméterekben bekövetkező változások észlelése teszi lehetővé a daganat elleni kezeléshez kapcsolódó kardiotoxicitás korai felismerését és hatékony kezelését.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. 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). Eur Heart J 2022; ehac244.
2. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020; 22: 1504–1524. <https://doi.org/10.1002/ehj.1957>
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016; 17: 412. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew041>
4. Thavandiranathan P, Grant AD, Negishi T et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
5. Zito C, Longobardo L, Citro R et al. Ten Years of 2D Longitudinal Strain for Early Myocardial Dysfunction Detection: A Clinical Overview. Biomed Res Int 2018; 8979407. <https://doi.org/10.1155/2018/8979407>
6. Liu JE, Barac A, Thavandiranathan P et al. Strain Imaging in Cardio-Oncology. JACC CardioOncol 2020; 2: 677–689. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.011>
7. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. J Am Coll Cardiol Img 2018; 11: 1059–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.015>
8. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol 2019; 4: 1007–1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952>
9. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in

patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5: 596–603. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.973321>

10. Kang Y, Xu X, Cheng L et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy. Eur J Heart Fail 2014; 16: 300–308. <https://doi.org/10.1002/ehj.8>
11. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015; 131: 1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
12. Lyon AR, Dent S, Stanway S et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail 2020; 22: 1945–1960. <https://doi.org/10.1002/ehj.1920>
13. Mousavi N, Tan TC, Ali M et al. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 977–84. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev113>
14. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigau deau S et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18: 392–401. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew223>
15. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging 2017; 10: e005521. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005521>
16. Biswas K, Mukherjee A, Nandi S et al. Utility of global longitudinal strain to detect significant coronary artery disease, its extent and severity in patients with stable ischemic heart disease. Echocardiography 2020; 37: 2000–2009. <https://doi.org/10.1111/echo.14908>
17. 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: 3808–15. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.10.4976>
18. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.013>
19. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020; 22: 1966–1983. <https://doi.org/10.1002/ehj.2017>
20. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE et al. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. Eur J Cancer 2006; 42: 3191–3198. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.08.005>
21. Thavandiranathan P, Negishi T, Somers E et al. SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. J Am Coll Cardiol 2021; 77: 392–401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020>
22. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer 2021; 9: e002435. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002435>
23. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 467–478. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.049>

Ateroszklerotikus és egyéb artériás szövődmények daganatos megbetegedésekben

Süveges Péter^{1,2}, Boussoussou Nora^{1,2}, Sármán Balázs¹

¹Uzsoki Utcai Kórház, Kardiológia Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest



A főszerkesztő
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Sármán Balázs PhD, 1145 Budapest, Uzsoki utca 29–41., e-mail: balazs.sarman@gmail.com

A 21. századot antropogénus korként lehet meghatározni, amelyben az ipari forradalom gazdasági fellendülést okozó hatása mellett a súlyos krónikus betegségek előfordulási aránya is növekedett (környezeti és egészségügyi károsító tényezők miatt). Korunk legelterjedtebb népegészségügyi terhei közé tartozó, világszerte vezető mortalitási tényezőnek számító krónikus betegségcsoportba tartoznak a daganatos elváltozások, az ateroszklerózis, és az artériás megbetegedések. Az egyre hatékonyabb kezelési lehetőségeknek köszönhetően a daganatos betegségek túlélési rátája mindinkább javul, jelenleg megközelítően 12 millió daganatos betegséget túlélő egyén él Európában. Minde mellett évente, világszerte közel 17,9 millió a szív- és érrendszeri betegségek mortalitási rátája. A jövőben egyre több olyan betegre számíthatunk, akiket mind a két betegségtípus érint. Tekintettel arra, hogy mindkét betegség kialakulása multifaktoriális okokra vezethető vissza, számos megegyező molekuláris kialakulási útvonal, patomechanikus tényező, illetve etiológiai faktor játszik szerepet a kórképek előfordulásában. A daganatos betegségek direkt úton, illetve a radio és/vagy kemoterápián keresztül indirekt úton is rendelkeznek ateroszklerózis és artériás megbetegedést okozó hatásokkal. Összefoglaló cikkünkben a daganatos megbetegedések ateroszklerotikus és artériás elváltozásokkal való összefüggését mutatjuk be.

Kulcsszavak: daganat, iszkémiás szívbetegség, ateroszklerózis, artériás megbetegedés, kemoterápia, radioterápia

Atherosclerotic and arterial complications in malignant diseases

The 21st century can be defined as an anthropogenic age, in which, in addition to the rapid economic growth by the industrial revolution, many environmental and health damages were also created, including the increased incidence of serious chronic diseases. Nowadays atherosclerotic, arterial and oncological diseases are one of the biggest public health challenges all over the world with high mortality rate. Survival rates of cancers are improving thanks to increasingly effective treatment options. There are currently approximately 12 million cancer survivors in Europe. Cardiovascular diseases are the leading cause of death globally, taking an estimated 17.9 million lives each year. In the future patients affected by both these illnesses are become more common. Due to both diseases have multifactorial etiology there are numerous identical molecular pathways, etiological factor and pathomechanism behind their development. Cancerous diseases can cause atherosclerosis and arterial disease directly, or indirectly via chemo and/or radiotherapy. Our aim is to present the correlation between cancer, atherosclerotic and arterial changes.

Keywords: cancer, ischaemic heart disease, atherosclerosis, chemotherapy, radiotherapy

A daganatos megbetegedések és az ateroszklerózis napjaink talán legnagyobb népegészségügyi kihívásai, többek között az idősödő társadalom, a helytelen életmód, illetve a karcinogén környezeti tényezők miatt (1). Megközelítően 19 millió daganatos megbetegedést diagnosztizáltak a 2020-as évben (2). Évente a világ összes halálozásának 32%-a szív és érrendszeri betegséghez köthető (3). *Stoltzfus és munkatársai* 7,5 millió daganatos beteget vizsgáló kutatásukban kimutatták, hogy közel 400 ezer volt a szív- és érrendszeri mortalitás a malignus elváltozással rendelkező egyének között (4). Egy kis történeti kitekintést megengedve, az első detektált ateroszklerotikus lézió az 5300 éves gleccsermúmiáról, Ötzi-ről készült CT-felvételen látható. A kutatók ateromatosis léziót találtak az aortán, a koronáriakon, a carotisokon és az iliacalis artériák régióiban (5). Az egyiptomi istenről elnevezett Horus-tanulmány, az egyiptomi és egyéb ókori populációk mumifikált egyéneit vizsgálta CT képalkotó diagnosztika segítségével. Az első ábrázolódó arteria coronaria ateroszklerózis a 21. egyiptomi királyi dinasztiában élt, Lady Teye nevű múmiának a CT-felvételén látható (6). A daganatos megbetegedések első írásos emléke szintén Egyiptomhoz köthető. Kr. e. a 30. században, a *Djoser fáraó* uralkodása alatt dolgozó, orvos és építész végzettségű Imhotep tett említést írásban először a Smith papirusztekercsen, egy mellkasfalán megjelent tumoros elváltozásról. Az első képalkotóval is bizonyított malignus elváltozást egy kr. e. 1500-ban élő egyiptomi múmia vizsgálata során találták (7). Az első daganatos megbetegedések és kardiovaszkuláris morbiditás közötti összefüggést feltételező vizsgálat a 20. század elejére tehető, amelyben *Thibaudau és munkatársai* kutatásaik során bizonyították, hogy a vizsgált radioterápiás kezelésen átesett betegeknél myocardium-elváltozás alakulhat ki (8). Későbbi kutatások azt is igazolták, hogy radioterápia hatására ateroszklerózis és egyéb artériás eltérések jönnek létre. A daganatos elváltozások és az ateroszklerotikus vagy artériás elváltozások kialakulásában szerepet játszó számos közös rizikófaktor megnehezíti annak az elkülönítését, hogy kialakulásuk hátterében a közös kockázati faktorok játszanak fontosabb szerepet vagy a daganatok közvetlen hatása a nagyobb rizikótényező. Jelen összefoglalóban kitérünk a daganatok ateroszklerotikus hatására, tromboembóliás szövődményeire, az iszkémiás szívbetegségek kialakulásában játszott szerepére és a daganatterápiák ateroszklerotikus és artériás szövődményeire. Az ateroszklerózis az artériák falának különböző patomechanizmussal létrejövő megvastagodásával jár

folyamat. Az ateroszklerózis a nagy, elasztikus típusú artériák és a közepes elastomuscularis artériák jellegzetes intima-elváltozása (9). Néhány kutató úgy véli, hogy az arteria coronaria betegségeken belül a stabil plakk az artériafal benignus daganatos elváltozásának felel meg és az akut miokardiális infarktus ennek a malignus megjelenési formája (10). A daganatos megbetegedések is rendelkeznek közvetlen ateroszklerotikus hatással. A tumorszövet nekrotizáló faktorokat termel, amelyek endothelialis felszínen gyulladást hoznak létre, jelentős rizikótényezőt jelentve az ateroszklerózis kialakulásában (11). A daganatok granulocytakolónia-stimuláló faktorokat is szekretálhatnak, amely hatására emelkedik a neutrofil granulocytaszám, ami következtében a makrofágok aktiválódnak és a gyulladásos citokinek szintjének emelésével, illetve az endothelsejtekhez történő immunsejtkötődés fokozásával szintén tovább növelik az ateroszklerózis kialakulásának kockázatát (12).

A malignitás és az ateroszklerózis egyaránt lokális szövetelváltozásból indulnak ki. Mindkét elváltozás során megfigyelhető az oxidatív stressz hatására kialakuló sejtproliferáció deregulációja, sejtadhéziós molekulák változása, megváltozott proteáz-expresszió, illetve az angiogenezis modulációja (13). A sejtproliferációt reguláló útvonalak, beleértve a G1S-ellenőrző pontban részt vevő gének (p53, pRb, p15, p16 és ciklinek A, D, E és cdk) összefüggésbe hozhatóak a plakk, illetve a daganatos megbetegedés progressziójával egyaránt (14). Preklinikai kutatások kimutatták, hogy közös genetikai mutáció is szerepet játszhat mindkét elváltozás előfordulásában. A TET2-sejtek génmutációja a hematológiai daganatos megbetegedésekben is kimutatható, illetve a szív- és érrendszeri betegséggel rendelkező egyénekben is. Ezek a mutálódott sejtek fokozzák az IL-1 β -szintet, amely által endothelialis gyulladás alakul ki (15).

Daganatellenes terápia hatásai

A malignus elváltozás közvetlen hatásain túl, a daganatellenes terápia is rendelkezik olyan hatásokkal, amelyek az ateroszklerotikus és artériás elváltozásokban játszanak szerepet.

Állatkísérletes modellekben besugárzás után már néhány nappal az artériákban koleszterin-plakk és trombozís jelentkezik (16). Mellrák besugárzása már 5 éven belül szignifikánsan emelte az iszkémiás szívbetegségek előfordulását, és a folyamat lineárisan emelkedett

Rövidítések:

ACE-gátlók: angiotenzinkonvertáló enzimgátlók; ACS: akut koronáriaszindróma; ADT: androgéndepivaló terápia; BKI: boka-kar index; CV: kardiovaszkuláris; CCT: koronária komputertomográf; DES: gyógyszerrel kibocsátott stent; iFR: pillanatnyi hullámmentes arány; GnRH: gonadotropin-releasing hormon; ICI: immun-checkpoint-inhibitor; IMiD: immunmoduláló szerek; NOAC: új típusú orális antikoaguláns; NSTEMI: nem ST-emelkedéssel járó szívinfarktus; PCI: perkután koronáriaintervenció; PI: proteasome-inhibitorok; RT: radioterápia; TTE: transztorakális echokardiográfia; TIA: tranzienis iszkémiás roham; VEGFi: vaszkuláris endothelialis növekedésfaktor-gátlók

a terápiát követő évtizedekben is. A major koronária-események egyenes arányban nőttek a besugárzási dóziséval; 7,4%-ban grey mértékegységenként (95% CI: 2,9–14,5; $p < 0,001$) (17). Egy Hodgkin-kór miatt legalább 35 Gy besugárzást kapott betegeket vizsgáló, 294 fős tanulmányban, 6,5 éves utánkövetés során 21,4%-ban (63 beteg) találtak kontroll ultrahangon miokardiális sérülést okozó falmozgászavart. Terheléses vizsgálatnál a betegek 14%-a ($n=42$) bizonyult kórosnak. Koronarográfia során ezen betegek 55%-ánál, 50%-ot meghaladó, szignifikáns szűkületet találtak. 7 betegnél történt szívsebészeti revaszkularizáció. Összességében a 6,5 év alatt a betegek 7,8%-ánál történt koronáriát érintő esemény, 10 szívizominfarktus (2 halálos) (18). A mediasztinális és bal mellkasfélre adott sugárkezelés a tapasztalatok szerint, az arteritist és ateroszklerózis okozásán keresztül 4-7-szeresére emelheti a későbbi iszkémiás szívbetegség kialakulásának kockázatát (19). A szövődmények okozta tünetek általában 15-20 évvel a sugárkezelést követően alakulnak ki (20). Az iszkémiás károsodás kialakulását fokozza a magasabb összesített, illetve egy adagban leadott sugárdózis, a fiatal életkor, a szív nagyobb részét érő sugárzás, a kemoterápiás kezelés, a besugárzás óta eltelt hosszabb idő, valamint a hagyományos rizikófaktorok jelenléte és a már meglévő koronáriabetegség (21).

A kemoterápiás szerek alkalmazása szintén növeli az iszkémiás szívbetegség előfordulási arányát, amely hátterében a koszorúerek trombózisa, arteritis kialakulása, oxidatív stressz, endothelsérülés és vazospasmus játszhat szerepet (22) (1. táblázat). Az artériás trombózis előfordulási aránya emelkedő tendenciát mutat az aktív kemoterápia, majd a követési időszak alatt is. *Navi és munkatársai* vizsgálati eredményei alapján az artériás trombózis előfordulása jelzi a daganatos megbetegedés rossz prognózisát, amely megháromszorozza a mortalitási rátát. Az artériás trombózisrekurrencia aránya fél éven belül 37% (23). Egy többszázezer daganatos beteget vizsgáló kutatás során 4,4%-ban fordult elő artériás trombózis, míg a nem daganatos kontrollcsoportnál ez az arány 2,2% volt csupán (24).

Ha az egyes specifikus terápiákat nézzük, a platinatartalmú vegyületek (pl. ciszplatin) kemoterápia során való alkalmazásakor az artériás trombózisok gyakoribb előfordulását figyelték meg (1,5-7-szeres rizikó) (25). Az iszkémiás szívbetegség leginkább a terápia első három ciklusának valamelyikében fordul elő (26). Az antimeta-

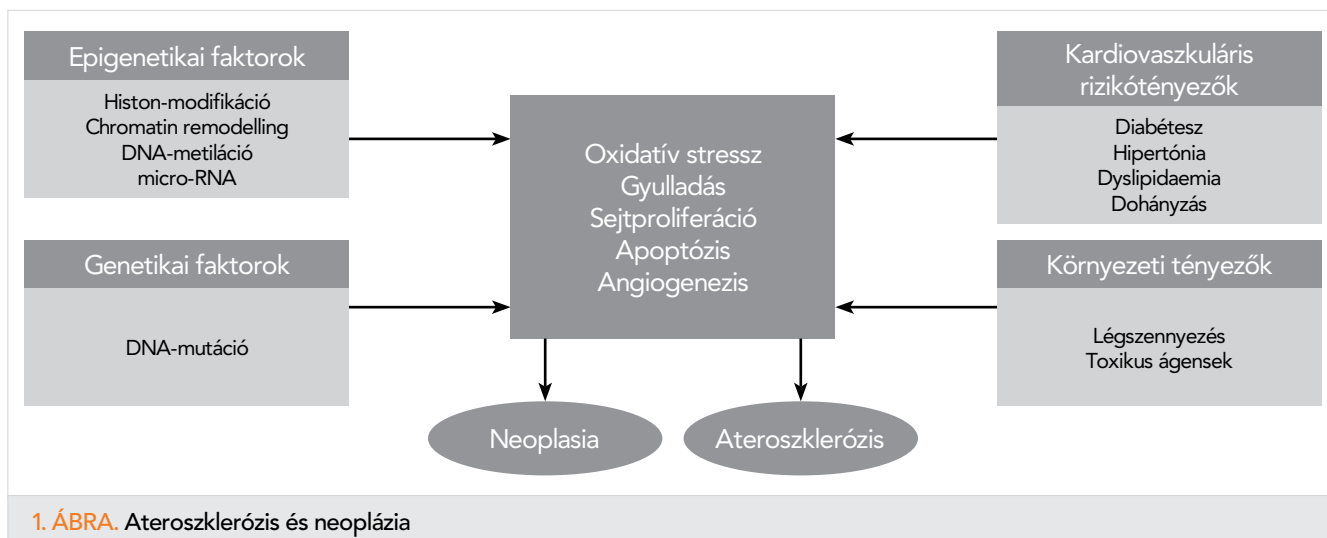
bolitok közül az 5-fluorouracil (5-FU) és származékainak (pl. capecitabin) használata során a betegek akár 68%-ában észleltek az EKG-n iszkémiás eltéréseket, az esetek többségében a kezelés megkezdését követő 2-5. nap között (27). Az így kezelt betegek 18%-ában panaszokkal járó iszkémia (általában nyugalmi mellkasi fájdalom) jelentkezett, míg 7-17%-ban „néma” iszkémia volt csupán kimutatható (23). A kardiális iszkémia hátterében a koszorúerek endothelsérülése, trombózisa, az oxidatív stressz, arteritis kialakulása, és vazospasmus állhat (28). A VEGF-gátlók (sunitinib, sorafenib, bevacizumab) használatuk során szintén megfigyelték a kardiális iszkémia és az artériás trombózisok gyakoribb előfordulását, amelyek kialakulásában érremodelling, vazokonstriktio, gyulladás és thrombocytaaktiváció játszhat szerepet (29). A kardiális iszkémia incidenciája 0,6-1,5% VEGFi monoklonális antitest-terápia esetén (30). Paclitaxelkezelés során 5%-ban írtak le vezetési zavarokat, ritmuszavarokat és miokardiális iszkémia kialakulását, amelyek patomechanizmusa általában vazospasmus volt (31).

Tromboembóliás események

Az ateroszklerózis és a daganatellenes terápia mellékhatásai mellett önmagában a daganatos elváltozások is fokozott rizikót jelentenek a tromboembóliás megbetegedések kialakulásában (32). Egy közel 300 ezer fős retrospektív, daganatos betegeket és kontrollcsoportot bevonó vizsgálatban, a malignus betegségben szenvedők 4,7%-ában fordult elő tromboembólia, a kontrollcsoportban ezzel szemben fele ennyi egyénnek volt tromboembóliás megbetegedése (33). A trombózis kialakulását eredményező Virchow-triász mindhárom tényezőjének kialakulási kockázatát fokozza a malignus elváltozás. Hiperkoaguabilis állapotot idéz elő prokoaguláns faktorok szekretálása révén (pl. cisztein-proteáz) (34). A mell-, a vastagbél- és a májdaganatokban fokozott expressziót mutató heparanáz egy érújdonképződésben szerepet játszó heparin-szulfát endo-D-glükuronidáz, amely szabályozza a szöveti faktor (tissue factor, TF) expresszióját, és ez által emelni tudja az aktivált X. faktor (Xa) mennyiségét, hiperkoaguabilis állapotot hozva létre (35). A tumorszövet által termelt citokinek szintén hiperkoaguabilitást okoznak azáltal, hogy a citokinek hatására a transzmembrán-fehérje aktiválja az extrinszik koagulációs kaszkádot (36). Az endothel-

1. TÁBLÁZAT. Az akut koronáriszindrómában szerepet játszó kemoterápiás szerek és patomechanizmusuk

Ateroszklerózis és akut plakk-ruptúra	Vazospasmus	Koronáriatrombózis
Sugárterápia, ADT (GnRH-agonista), ICI, nilotinib, ponatinib, VEGFi	Bleomycin, fluoropyrimidinek, taxanek, VEGFi, vinca alkaloidák	Alkylating agents (ciszplatin, cyclophosphamide), erlotinib, ICI, IMiD (lenalidomid, thalidomid), monoklonális antitestek (VEGFi, anti-CD20), nilotinib, platinum kemoterápia, PI, ponatinib, VEGFi
ADT: androgénpriváló-terápia; GnRH: gonadotropin-releasing hormon; ICI: immun checkpoint-inhibitor; IMiD: immunmoduláló szerek; PI: proteasome inhibitorok; VEGFi: vaszkuláris endothelialis növekedésfaktor-gátlók		



károsodás létrejön, a már az előzőekben tárgyalt ateroszklerózis kialakulása révén is.

Számos kutatás bizonyította, hogy a malignitás és az ateroszklerózis, illetve artériás elváltozások együttes előfordulásában közös rizikótényezők is szerepet játszanak, többek között a magas vérnyomás, cukorbetegség, metabolikus szindróma, életkor, illetve káros környezeti tényezők (1. ábra).

Akut koronáriszindróma

A fentieket egybevetve látható, hogy a malignus elváltozások esetén a fokozott gyulladásos folyamatok,

pro-trombotikus tényezők és a tumorelleses terápia kardiotoxikus hatásai miatt fokozottan nő a krónikus és akut iszkémiás szívbetegségek előfordulási aránya (2. táblázat). A daganatos megbetegedéssel diagnosztizáltak körében az akut koronáriszindróma előfordulási aránya magasabb, gyakorisága 3%-ra tehető (37). Daganatos betegekben kialakuló iszkémiás szívbetegség mortalitási kockázata jelentősen nagyobb a nem daganatos betegekéhez képest (38). A perkután koronáriaintervenció elvégzése előtt 6 hónapon belül felfedezett daganat háromszorosára növeli a kardiális eredetű mortalitást (39). A legyengült állapot, fokozott vérzési kockázat, thrombocytopenia, hiperkoagulabilitás, illetve az esetleges műtétek/intervenciók szűk-

2. TÁBLÁZAT. Javaslat a tumor elleni kezelést kapó betegek terápiájára akut koronáriszindrómában

Javaslat	Osztály ^a	Szint ^b
Invazív beavatkozás javasolt tumoros betegeknél STEMI esetén vagy magas rizikójú NSTEMI-ACS esetén, ha a várható élettartam ≥ 6 hó. 4	I	B
Konzervatív, nem invazív terápia megfontolandó rossz prognózisú tumoros betegeknél ^c (várható élettartam 6 hónapnál rövidebb) és/vagy nagyon magas vérzéses kockázatnál STEMI vagy NSTEMI-ACS esetén. 479	IIa	C
A tumorterápia ideiglenes felfüggesztése javasolt, ha a tumorterápia a feltételezhetően részt vesz az ACS kiváltásában. ^d 10 490	I	C
Rövid ideig tartó DAPT-kezelés megfontolandó magas vérzéses kockázatú tumoros betegeknél, akiknél ACS kapcsán PCI történt. ^e	IIa	C
Tumoros betegnél, akiknél thrombocytopaenia áll fenn ACS kapcsán, aszpirinterápia nem javasolt, ha a vérlemezkeszám $<10\ 000/\mu\text{l}$.	III	C
Tumoros betegnél, akiknél thrombocytopaenia áll fenn ACS kapcsán, clopidogrelterápia nem javasolt, ha a vérlemezkeszám $<30\ 000/\mu\text{l}$, és prasugrel vagy ticagrelor nem javasolt, ha a vérlemezkeszám $<50\ 000/\mu\text{l}$.	III	C
Ticagrelor vagy prasugrel adható olyan tumoros betegeknél, akik kis vérzéses kockázat mellett magas trombotikus rizikóval rendelkeznek ACS kapcsán történt PCI után.	IIb	C

ACS: akut koronáriszindróma; CrCl: creatinin-clearance; DAPT: kettős thrombocytáaggregáció-gátló terápia; GI: gasztrointesztinális; GU: genitourinális; NSTEMI-ACS: nem-ST-segiment elevációs akut koronáriszindróma; PCI: perkután koronáriaintervenció; STEMI: ST-segiment elevációs miokardiális infarktusz; ULN: normálérték teteje.

^aJavaslat osztály; ^bEvidenciaszint; ^cElőrehaladott rákstádiumhoz és/vagy súlyos, visszafordíthatatlan nem kardiovaszkuláris társbetegséghez kapcsolódva; ^dTumorelleses terápia, amelyek magas ACS-rizikóval járnak (nagyon gyakori [$>10\%$]): capecitabin, paclitaxel, cisplatin, carfilzomib, bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, ponatinib, erlotinib; ^eMagas GI vagy GU vérzéses rizikó: szignifikáns gyógyszer-interakció, súlyos veseelégtelenség (CrCl, $30\ \text{ml/min}$), jelentős májelégtelenség (alanin aminosztransferáz/aszpartát-aminotranszferáz $>2 \times \text{ULN}$), vagy szignifikáns thrombocytopaenia (vérlemezkeszám $<50\ 000/\mu\text{l}$).

ségessége okán, ezeknek a betegeknek az ellátása fokozott körültekintést igényel (40). A klinikai megjelenési forma atípusos lehet vagy a tumor által elfedett, azonban a diagnózishoz vezető algoritmus nem tér el a nem tumoros betegek vizsgálatától (41). Invazív beavatkozás javasolt azoknál a daganatos, akut koronária-szindrómában szenvedő betegeknél, akiknek a várható élettartama 6 hónapnál több, vagy akkor, ha valamilyen akut komplikációval lép fel (kardiogén sokk, pulmonalis ödéma, kamrai tachyarrhythmia) és a PCI megoldaná a tüneteket (42). Szívkatéterezés során javasolt atraumatikus hidrofílsheath-ek és katéterek használata, valamint a behatolási kapu és annak környezetének beavatkozás utáni kontrollja az esetleges infekció és kései vérzések elkerülése miatt. A tumorok prokoaguláns és proinflammatorikus tulajdonságai stenttrombózis, illetve az instent resztenózis gyakoribb előfordulását okozhatják, ezért a fenti komplikációk elkerülésére III. generációs DES használata javasolt, mindemellett kerülni kell a bifurkációba helyezett és átfedő stentek használatát (43). A ballonos angioplasztika rosszabb végeredménnyel jár, ezért csak súlyos thrombocytopenia vagy sürgős műtét szükségessége esetén alkalmazható (44). FFR (fractional flow reserve) vagy iFR (instantaneous free wave ratio) mérése javasolt a szükségtelen intervenció elvégzésének elkerülésére, illetve intravaszkuláris ultrahang vagy optikaikohärenca-tomográfia alkalmazható az optimális sztentbehelyezéshez a trombotikus szövődmények elkerülésének érdekében (45, 46). Ezzel szemben a PCI elvégzése, a konzervatív orvosi terápiához képest nem mutatott előnyt a mortalitás szempontjából az NSTEMI-diagnózissal rendelkező előrehaladott daganatos betegeknél (47). A rossz túlélési prognózissal rendelkező (<6 hó), kis kockázatú (zajló iszkémiás folyamat jele nélküli, hemodinamikai instabilitást nem mutató), NSTEMI-diagnózissal tumoros betegeknél noninvazív megoldás ajánlott.

Gyógyszerkibocsátó stent berakását követően, a nagyobb vérzéses kockázatú betegeknél (leginkább az aktív gasztrointesztinális daganatos betegek) kettős thrombocytagátló kezelés javasolt, aspirin és clopidogrel alkalmazásával. A kettős thrombocytagátló kezelés a lehető legrövidebb ideig alkalmazandó (1-3 hónap) (48). Terápiás véralvadásgátló és thrombocytáaggregáció-gátló kezelésre szoruló betegeknél a NOAC és az egyszeri orális thrombocytáaggregáció (lehetőleg clopidogrel) az elsődlegesen választandó stratégia a rövid idejű, hármas antitrombotikus terápia után (legfeljebb 1 hét kórházban). A koronária-bypass (CABG) műtét megfontolandó olyan kiterjedt koronáriabetegeknél, akik PCI-beavatkozással nem kezelhetőek, illetve akiknek a daganatprognózisa >12 hónap (49).

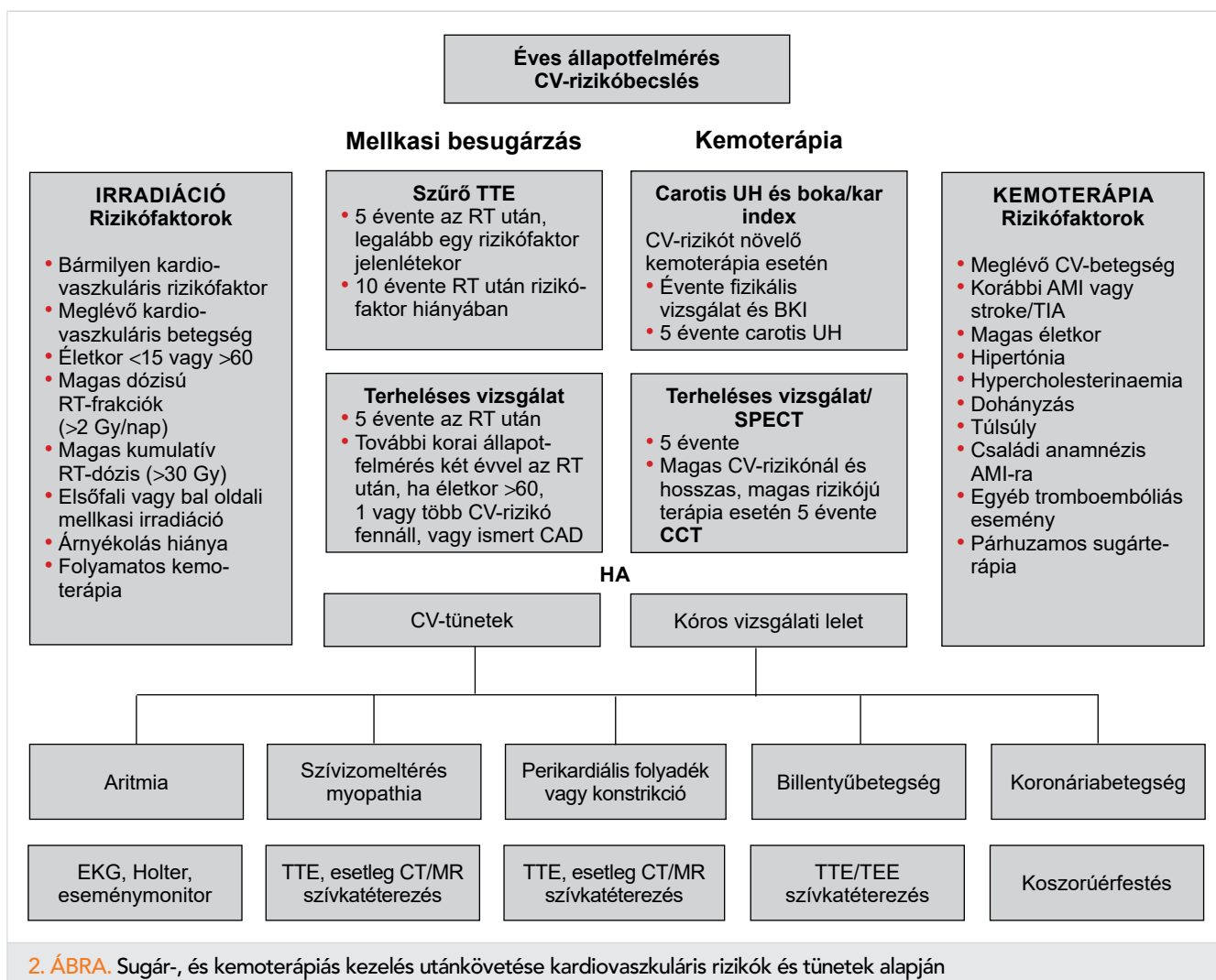
A tumoros betegek kb. 10%-ánál fordul elő thrombocytopenia (100 G/l alatti thrombocytaszám), amelynek oka lehet a csontvelő infiltrációja, a kemoterápia, a lépben történő fokozott szekvesztrálódás és a fokozott perifériás pusztulás (50). A nem tumoros thrombocytopenia

esetén extrém ritka az akut koronáriszindróma előfordulása, ezzel szemben a tumoros thrombocytopeniások körében az ACS aránya akár 39% is lehet (51). A koszorúér-angiográfia biztonságosan elvégezhető, amennyiben megfelelő intézkedéseket tesznek a vérzés elkerülése érdekében: vérlemezke-transzfúzió katéterezés előtt (<20 000/μl esetén), radiális hozzáférés, gondos vérzéscsillapítás és alacsonyabb heparindózis alkalmazása (30-50 E/kg) (52). A thrombocytáaggregáció alkalmazását nem szabad elhagyni, kivéve az aspirin esetében, ha a vérlemezkeszám <10 000/μl vagy clopidogrel esetében, ha a vérlemezkeszám <30 000/μl. A PCI és a CABG tekintetében a szakértők legalább 30 000/μl, illetve 50 000/μl vérlemezkeszámot javasolnak (53). Az ACS esetén javasolt a daganattalenszerek felülvizsgálata, és a trombózissal és iszkémiával összefüggő rákellenes gyógyszerek alkalmazását pedig le kell állítani. Az iszkémiával nem összefüggő terápiák újra indíthatók, amint a revaszkularizáció befejeződött, és a beteg az ACS-t követően szövődmények nélkül stabilizálódott.

Krónikus koronáriszindróma

Azoknál a betegeknél, akiknek stabil anginája jelentkezik és korábban kemoterápiában részesültek szoros klinikai után követés szükséges a rizikótényezők pontos detektálásával és a tünetek kezelésével (54). A krónikus koronáriszindróma kezelése megegyezik a tumoros és a nem tumoros betegeknél. Az elvégzett PCI, az adott daganattípustól függő mértékben, magasabb vérzéses kockázattal, 90 napon belüli újabb miokardiális infarktus előfordulásával, kórházi és hosszú távú mortalitási kockázattal, illetve újbóli revaszkularizációval jár (55). A vérzéses kockázat csökkentésére a DAPT-terápiának lehető legrövidebb időre való csökkentése szükséges (56).

Ahhoz, hogy daganatos megbetegedések esetén az iszkémiás szövődmények megelőzhetőek legyenek, a daganatos megbetegedés detektálása, illetve a kemoterápia megkezdése előtt (különösen az ismert kardiotoxicitással rendelkező kezeléseknél) a kardiovaszkuláris rizikók becslése elengedhetetlen. Ezeket egybe véve kezdhető el a megfelelő prevenció, illetve szükség esetén a célzott kezelés. Mindenképpen EKG-vizsgálat szükséges; a panaszok, az anamnézis és rizikófaktorok függvényében további vizsgálatok (terheléses EKG, szívultrahang-vizsgálat, koronarográfia) elvégzése is megfontolandó (23). Fennálló iszkémiás szívbetegség vagy magas kardiovaszkuláris rizikó esetén β-blokkoló, statin, ACE-gátló, illetve ellenjavallat hiányában, ismert CV-betegség esetén, aspirin alkalmazása protektív hatással lehet a későbbi kardiális események megelőzésére szempontjából, kemo-, illetve radioterápia esetén (57–60). ACE-gátlók és diuretikumok elkezdésekor legyünk különös figyelemmel az elektroliteltérésekre és a vesefunkcióra.



Amennyiben tumorkezelés során koronárispazmus jelentkezik, úgy a kezelést fel kell függeszteni. A terápia folytatása egyéb terápiás lehetőség hiányában, csak szoros monitorozás mellett jöhet szóba. Amennyiben a beteg státusza megengedi nitrát és kalciumantagonista terápiát alkalmazhatunk.

A szövődmények késői jelentkezése miatt a kardio-onkológia legfrissebb irányelvei alapján fontos a betegek hosszú távú, élethosszig tartó követése, szív- és érrendszeri betegségek irányában történő rendszeres szűrése (47) (2. ábra). A rendszeres szűrések megtervezésénél megkülönböztethetünk alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportokat. Nagyon magas CV-rizikó esetén a rendszerese EKG mellett, biomarker-követés és echokardiográfiás kontroll is javasolt. A Children's Oncology Csoport évenkénti fizikális kontrollt, EKG-, és időnként terheléses vizsgálatot javasolt azoknak a betegeknek, akiknél teljes test-besugárzás történt, vagy a teljes mediasztinális besugárzás meghaladta a 20 Gy-t, vagy akik kardiotoxikus kemoterápián (pl. anthracyclindózis >300 mg/m²) estek át (62). A kisebb CV-rizikójú, kemoterápián átesett betegek

esetében is évente szív- és érrendszeri rizikóbecslés szükséges. Amennyiben a betegnek új kardiovaszkuláris tünete jelentkezik, szükséges kardiológiai gondozásba vétele, 5 évente a szív- és érrendszeri rizikótényezők újbóli ratifikálása. Mindezek mellett kiemelő a beteg edukációja és a rizikótényezők minimalizálása (63, 64).

Következtetések

Összességében elmondható, hogy a daganatos megbetegedések és az ateroszklerózis együttes előfordulása jelentős mortalitási kockázattal jár. Fontos felismerni a kialakulásukhoz hozzájáruló rizikótényezőket, megtalálni az optimális prevenciók lehetőségeket és a célzott terápiát, amely eredményeként a szív- és érrendszeri szövődmények minimalizálhatóak. A jövőben a kardio-onkológia tudományterületének nagy szerepe van abban, hogy a malignitáshoz társuló ateroszklerotikus és artériás szövődmények csökkenjenek. Mindehhez elengedhetetlen az onko-

lógia és kardiológia szakterületek multidiszciplináris együttműködése.

Nyilatkozat

A cikk szerzői nyilatkoznak arról, hogy a közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre sem került. A levelező szerző nyilatkozik arról, hogy elolvasta a szerzői útmutatót.

Anyagi támogatás

A szerzők a cikk megírásához anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás

S.B. a cikk szerkesztésében, a többi szerző S.P., B.N. a szakirodalmi adatok feldolgozásában működtek közre. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet* 2019; 21; 394(10203): 1041–1054. <http://dx.doi.org/10.1016/>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 125 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–911. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60685-1)
- Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun* 2020; 24; 11(1): 2011. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15639-5>
- Murphy WA Jr, Zur Nedden D, Gostner, et al. The Iceman: discovery and imaging. *Radiology* 2003; 226(3): 614–629. <https://doi.org/10.1148/radiol.2263020338>
- Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet* 2013; 6; 381(9873): 1211–22. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60598-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60598-x)
- Faguet GB. A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. *Int J Cancer* 2015; 136(9): 2022–36. <https://doi.org/10.1002/ijc.29134>
- Schreiner BF, Thibaudeau AA. Sarcoma of the Breast: A Report of Seven Cases. *Ann Surg* 1932; 95(3): 433–9. <https://doi.org/10.1097/0000658-193203000-00007>
- Blankenhorn DH, Kramsch DM. Reversal of atherosclerosis and sclerosis. The two components of atherosclerosis. *Circulation* 1989; 79(1): 1–7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.79.1.1>
- Ross JS, Stagliano NE, Donovan MJ, et al. Atherosclerosis: a cancer of the blood vessels? *Am J Clin Pathol* 2001; 97–S107. <https://doi.org/10.1309/ynck-9r19-5ja3-k2k9>
- Jain MV, Paczulla AM, Klonisch T, et al. Interconnections between apoptotic, autophagic and necrotic pathways: implications for cancer therapy development. *J Cell Mol Med* 2013; 17(1): 12–29. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12001>

- Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 13076–13081. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200419109>
- Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and Cancer: A Resemblance with Far-reaching Implications. *Arch Med Res* 2017; 48(1): 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.005>
- Stone RC, Horvath K, Kark JD, et al. Telomere Length and the Cancer-Atherosclerosis Trade-Off. *PLoS Genet* 2016; 12(7): e1006144. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006144>
- Evans MA, Sano S, Walsh K. Cardiovascular disease, aging, and clonal hematopoiesis. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 419–38. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032544>
- Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol* 2006; 168: 649–658. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050409>
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–998. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209825>
- Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW et al. *J Clin Oncol* 2007 Jan 1;25(1): 43–9. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.07.0805>
- 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. 2022; 6.
- Orth M, Lauber K, Niyazi M, et al. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53(1): 1–29. <https://doi.org/10.1007%2Fs00411-013-0497-2>
- Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular Complications of Radiotherapy. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1688–1696. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.031>
- van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 235–243. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.4444>
- Zamorano JL, Lancelotti P, Munoz DR, et al. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 36: 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 47. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-47>
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(8): 926–938. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047>
- Zamorano JL, Lancelotti P, Munoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 36: 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- Qi WX, Shen Z, Tang LN, et al. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis. *Crit Rev Oncol Haematol* 2014; 92(2): 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.04.004>
- Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15: 47. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-47>
- Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 47. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.303633>
- Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf108>
- Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1704–1712. <https://doi.org/10.1200/jco.1991.9.9.1704>
- Ranpura V, Hapani S, Chuang J, et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor

- bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010; 49(3): 287–97. <https://doi.org/10.3109/02841860903524396>
33. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2231–2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>
34. Aronson D, Brenner B. Arterial thrombosis and cancer. *Thromb Res*. 2018 Apr;164 Suppl 1:S23–S28. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.003>
35. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(8): 926–938. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047>
36. Abdol Razak, NB Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers* 2018; 10: 380. <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>
37. Hajnóczky N, Bereczki D. A malignus daganatok és az ischaemiás stroke kapcsolata: I. A thrombosis kialakulása, átfedő kockázati tényezők. *Orv Hetil* 2022 Jan 2; 163(1): 3–11. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32329>
38. Abdol Razak, NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 380. <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>
39. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020; 41: 2183–2193. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz851>
40. Velders MA, Boden H, Hofma SH, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013; 112(12): 1867–72. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.019>
41. Krone RJ. Managing Coronary Artery Disease in the Cancer Patient. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.06.004>
42. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology – Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 947–959. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab056>
43. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012; 35: 443–450. <https://doi.org/10.1002/clc.22007>
44. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, et al. Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 829–839. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab032>
45. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: E202–E223. <https://doi.org/10.1002/ccd.26379>
46. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart Journal Acute Cardiovasc Care* 2018;7: 631–638. <https://doi.org/10.1177/2048872617706501>
47. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87: E202–E223. 485. <https://doi.org/10.1002/ccd.26379>
48. Iliescu CA, Cilingiroglu M, Giza DE, et al. 'Bringing on the light' in a complex clinical scenario: optical coherence tomography-guided discontinuation of antiplatelet therapy in cancer patients with coronary artery disease (PROTECT-OCT registry). *Am Heart J* 2017; 194: 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.015>
49. Guddati AK, Joy PS, Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 471–479. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2056-5>
50. Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, et al. Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncology* 2019; 1: 145–155. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.001>
51. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
52. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al. Impact of Aspirin Therapy in Cancer Patients With Thrombocytopenia and Acute Coronary Syndromes. *Cancer* 2007; 109: 621–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.22434>
53. Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, et al. Antiplatelet Therapy and Percutaneous Coronary Intervention. *Tex Heart Inst J* 2010; 37(3): 336–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2879212/>
54. Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, et al. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2018; 122: 1465–1470. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.033>
55. Bharadwaj AS, Swamy PM, Mamas MA. Outcomes of percutaneous coronary interventions in cancer patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020; 18: 25–32. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1718493>
56. Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with cancer and readmissions within 90 days for acute myocardial infarction and bleeding in the USA. *Eur Heart J* 2021; 42: 1019–1034. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1032>
57. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: E202–E223. <https://doi.org/10.1002/ccd.26379>
58. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
59. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2306–2310. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.023>
60. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J* 2014; 21: 509–515. <https://doi.org/10.5603/cj.a2013.0150>
61. S Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: The OVERCOME trial *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2355–2362. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072>
62. Steingart RM, Yadav N, Manrique C et al. Cancer survivorship: Cardiotoxic therapy in the adult cancer patient; -cardiac outcomes with recommendations for patient management. *Semin Oncol* 2013; 40: 690–708. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.09.010>
63. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1399–1409. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.055>
64. Urban P, Mehran R, Collieran R et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019;140: 240–261. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040167>
65. Gulácsi-Bárdos P, Szokol M, Lódi M et al. Ischaemiás szívbetegek és tumoros betegségek együttes előfordulása. Kérdések és problémák (Ischaemic heart disease in cancer patients. Questions and problems). *Orv Hetil* 2017 Oct; 158 (43): 1691–1697. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30897>

A pitvarfibrilláció, a QT-szakasz-megnyúlás és a kamrai ritmuszavarok jelentősége daganatos megbetegedésekben

Nagy András Csaba

Zuglói Egészségügyi Szolgálat, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagy András Csaba, e-mail: nagyandrascsaba@gmail.com



A szerző
video-összefoglalója

A daganatellenes kezelések szív- és érrendszeri hatása sokféle lehet. Az utóbbi évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül a kardiotoxikus mellékhatások kimutatása, megelőzése és kezelése. Ezzel az interdiszciplináris területtel egy új tudományág, az onko-kardiológia foglalkozik. Jelen közleményben szerző áttekinti a daganatkezelések pitvarfibrillációval, QT-szakasz-megnyúlással és kamrai ritmuszavarokkal kapcsolatos összefüggéseit. Betekintést nyújt a kardiotoxikus aritmiák előfordulásába, patomechanizmusába a legfrissebb irodalmi adatok ismeretében, valamint ismerteti a legújabb diagnosztikai és terápiás elveket az új kardio-onkológiai ajánlások tükrében. A daganatos betegek korszerű ellátásával kapcsolatban kiemelkedően fontos az onkológus és kardiológus szoros együttműködése a kezelés tervezésekor, illetve a kezelés alatt és a követési időszakban is. Ezzel javítható jelentősen a daganatos betegek hosszú távú túlélése és jó életminősége.

Kulcsszavak: kardiotoxicitás, daganatellenes kezelés, pitvarfibrilláció, QT-megnyúlás, kamrai aritmia

The significance of atrial fibrillation, QT segment prolongation and ventricular arrhythmias in cancer

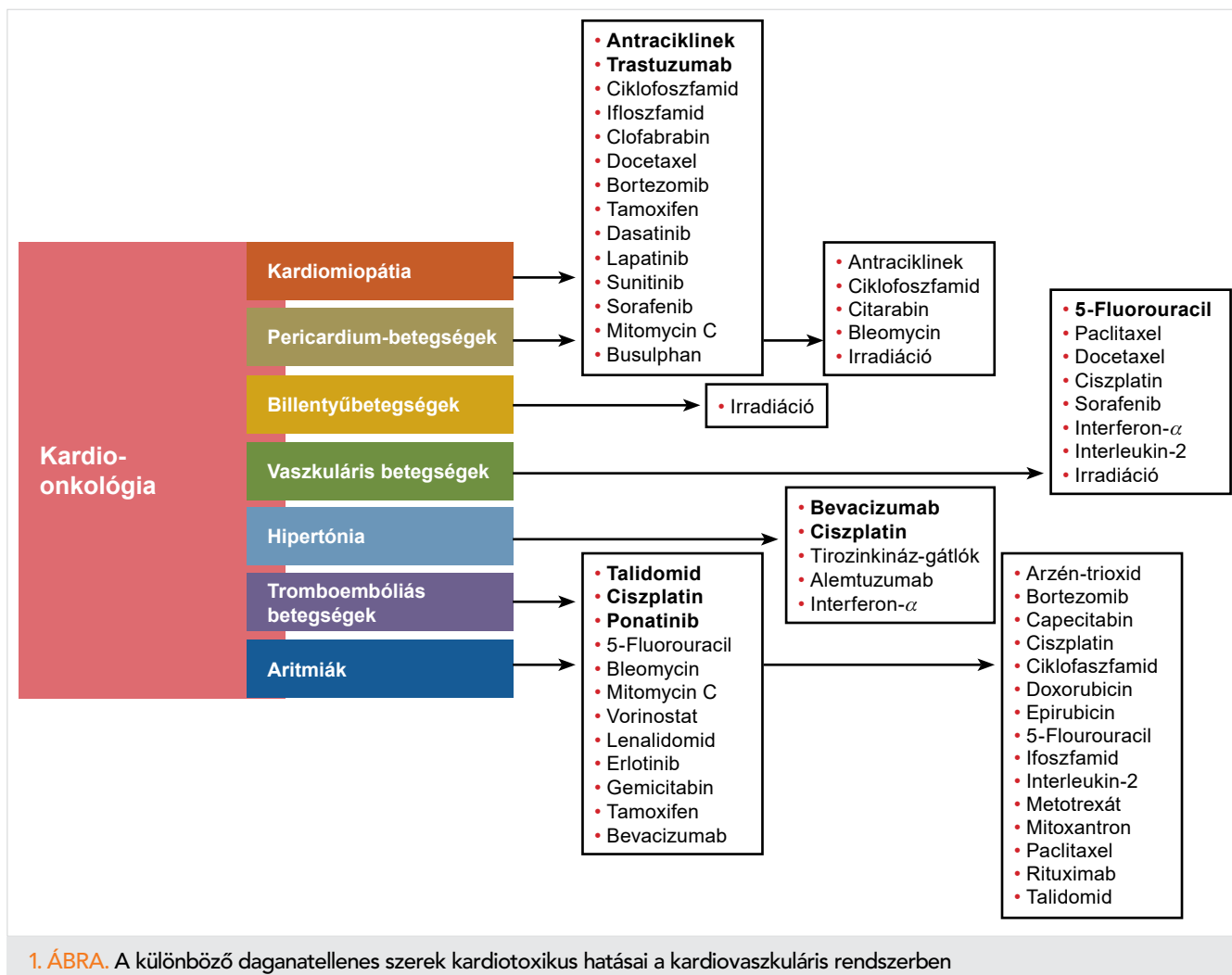
The cardiovascular effects of cancer treatments can be varied. Over the last decade, significant developments were observed in the detection, prevention, and treatment of cardiotoxic side effects. This integrative field is being addressed by a new discipline, cardio-oncology. In this publication, the author reviews the association of tumour treatments with atrial fibrillation, QT segment prolongation and ventricular arrhythmias. He provides insights into the occurrence and pathomechanism of cardiotoxic arrhythmias considering the latest literature and describes the most recent diagnostic and therapeutic principles in light of new cardio-oncology recommendations. Close collaboration between oncologists and cardiologists is of paramount importance in the advanced care of cancer patients, both during: treatment planning, the treatment, and the follow-up period. This can significantly improve the long-term survival and quality of life of cancer patients.

Keywords: cardiotoxicity, anticancer therapy, atrial fibrillation, QT prolongation, ventricular arrhythmia

Bevezetés

A daganatellenes kezelések szív- és érrendszeri hatásainak ismerete nem új keletű. Már az 1960-as években leírtak kardiotoxikus mellékhatásokat. Mindez a figyelem középpontjába ismételtén akkor került, amikor az egyre fejlődő kardiológiai diagnosztikai módszerek

(EKG, echokardiográfia, szívizom-biomarkerek, multi-imaging) és a rizikófaktorok szélesebb körű azonosítása a korai kardiotoxicitás kimutatását, a nagyobb vizsgálatok pedig az érintett populáció célzott, hosszú távú elemzését lehetővé tették. Az egyre újabb és korszerűbb rákellenes kezeléseknél is észlelték a kardiovaszkuláris rendszer különböző célszervkárosító hatásait



1. ÁBRA. A különböző daganatellenes szerek kardiotoxikus hatásai a kardiovaszkuláris rendszerben

(1. ábra). Az egyik fontos károsító hatás a különböző aritmiák előfordulása, amely sokszor enyhe formában jelentkezik, de akár súlyosabb állapotot, korai mortalitást is okozhat. Az elmúlt 15 évben több szakértői konszenzus nyilatkozat, szakmai álláspont, ajánlás jelent meg az onko-kardiológiai diszciplínán belül, különböző társaságok gondozásában (ASCO, HFA, ESMO, EAC-VI/ASE, CCS, ESC). 2022 augusztusában hosszú várakozás után végre publikálta az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) az első onko-kardiológiai közös (ESC/EHA/ESTRO/IC-OS) ajánlását (1). Ebben az áttekintésben a rákterápia során kialakult aritmiákat, illetve a daganatos betegekben előforduló QT-szakasz megnyúlását okozó tényezőket mutatjuk be az ESC guideline irányvonalát követve.

Daganatellenes kezelés és pitvarfibrilláció

Az AF epidemiológiája rákos betegeknél

A pitvarfibrilláció (AF) világszerte több tízmillió embert érint. A fejlett nyugati országokban a prevalencia 1-4%, de a 80 évesnél idősebbek körében már a 13%-ot is meg-

haladhatja (2). Egyes előrejelzések az elkövetkező évtizedekben további jelentős prevalenciaemelkedést, akár a jelenlegi előfordulás kétszeresét is valószínűsítik (3). Bár az embóliás stroke a legrettegettebb szövődménye a ritmuszavarnak, más betegségek fokozott kockázatával is összefüggésbe hozható (miokardiális infarktus, szívelégtelenség, demencia, krónikus vesebetegség, vénás tromboembólia, halálozás). Ez az összefüggés megfordítva is valószínűsíthető, azaz a szívinfarktus, szívelégtelenség, krónikus vesebetegség és a vénás tromboembólia az AF fokozott kockázatával jár együtt (4, 5).

Az AF és daganat kapcsolata

Az AF és a rosszindulatú daganatos megbetegedések közötti összefüggés régóta ismert, de a pontos mechanizmusát nem tudjuk. A korábbi leírások a szívizom direkt érintettségét jelölték meg a ritmuszavar kiváltójaként (szívtumor, metasztázis, lokális tumor által okozott mechanikai hatás) (6). Ezt követően több tanulmány is beszámolt az AF fokozott kockázatáról a rákos betegek műtéti (különösen mellkasi) és kemoterápiás kezelését követően. Tüdőreszekció kapcsán 5,6-28% közötti AF-prevalenciát találtak (7).

Az AF előfordulása azonban a diagnózis felállításakor, még a terápia előtt is magasabbnak tűnt a rákos betegek körében (8). Úgy tűnik, a daganatos betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve az AF kialakulásának rizikója szempontjából, különösen a diagnózist követő első 90 napban, ami valamilyen patofiziológiai átfedésre utal.

Egy 2016-ban publikált nagy tanulmányban is ezt a kétirányú kapcsolatot vizsgálták a daganat és az AF között. Az Egyesült Államokban 1993-ban indult Women's Health Study, alacsony dózisu aszpirin és E-vitamin randomizált vizsgálataként tervezték a szív- és érrendszeri betegségek és a rák elsődleges megelőzésére, eredetileg egészséges nők körében. A vizsgálatban 39 876, 45 évesnél idősebb egészségügyi dolgozó nő vett részt. A mostanáig közzétett több mint 600 kutatás közül egy nagy kohorszban 1467 nőnél alakult ki AF, a rák kockázata 3-szor nagyobb volt az AF diagnózist követő 3 hónapban belül, de még 1 éven túl is emelkedett volt (kockázati arány 1,42). Vizsgálták az AF kockázatát a daganat diagnózisa után is, és csak az első 3 hónapban 20%-kal megnövekedett kockázatot találtak (9). A vizsgálat nagy előnye a hosszú távú megfigyelés, hiszen mind az AF, mind pedig a daganat kialakulását rövid távon nem lehet pontosan megítélni. A tanulmány alapján jogosan merült fel a kérdés, hogy az AF lehet a daganat kockázati tényezője is, amely valamilyen ok-okozati kapcsolatot feltételez az expozíció és a kimenetel között. Még az is felmerült, hogy az AF a rák jövőbeli diagnózisának kockázati markereként szolgálhat. Az összefüggések hátterében álló mechanizmusok valószínűleg több tényezők. Természetesen felmerült az a kérdés is, hogy a felismert AF-ben el kell-e indítani az okkult daganat keresését. Ugyanez a kérdés felmerült már trombembóliás (VTE/PE) betegek esetében is, ahol ismert, hogy a későbbiekben, nagy százalékban (20%) alakul ki daganatos megbetegedés (10).

A SEER-Medicare-analízis egy tavaly publikált tanulmány, emlőrákos betegek körében vizsgálta az AF előfordulását, kockázati tényezőit, mortalitását (11). A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare-linked adatbázis segítségével 2007–2014 között a 66 évnél idősebb emlőrákos nőbetegeket vizsgálták, ösz-

sze hasonlítva hasonló kormegoszlású, de nem daganatos kohorsszal. A vizsgálatba került 85 423 emlőrákos beteg közül 9425 (11,0%) esetében az emlőrák diagnózisát megelőzően diagnosztizálták az AF-et. Újonnan jelentkező AF-et 2993 (3,9%) betegnél diagnosztizáltak az emlőrák diagnózist követő 1 éves időszakban, és ez magas incidenciát jelent. Összehasonlításképpen, az újonnan jelentkező AF incidenciája a megfelelő, nem daganatos kontrollcsoportokban 1,8% volt. A hagyományos demográfiai és kardiovaszkuláris kockázati tényezők mellett az emlőrák stádiuma erősen összefüggött az AF kialakulásával. Szerzők megállapították, hogy az AF előfordulása szignifikánsan magasabb a nőknél emlőrák diagnózisa után. Továbbá a súlyosabb emlőrákstádiumok szignifikánsan nagyobb kockázatot jelentettek, és az újonnan jelentkező AF a frissen felfedezett mellrák esetén növelte az egyéves kardiovaszkuláris mortalitást. Az AF diagnózisa és a rák későbbi diagnózisa közötti időbeli összefüggést próbálta tisztázni egy dán lakossági kohorsz vizsgálat (12). A dán „Diet, Cancer and Health” vizsgálat alapján populációs alapú kohorsz vizsgálatot végeztek 26 222 férfi és 28 879 nő körében, akiknél a kiinduláskor nem volt AF és ismert daganat. A résztvevőket 2013-ig követték az AF kialakulása (dán nemzeti betegregiszter) és az azt követő rák (dán rákregiszter) szempontjaiból. Az AF összefüggésbe hozható volt a rák bármely típusának magasabb kockázatával, és a férfiak esetében a tüdőrák és a vastagbélrák emelkedett rizikójával. Az AF diagnózist követő első 90 napon belül a tüdőrák és a vastagbélrák rizikója magasabb volt mindkét nemben (HR férfi: 7,7 és 3,35, HR nő: 7,98 és 5,91).

Az AF és a tumor összefüggésének háttere

Az előzőekben említett összefüggések a daganatos betegség és a különböző aritmiák között egyre intenzívebben kutatott terület. A daganatos betegekben fellépő ritmuszavarok mechanizmusa sokrétű, sokszor több tényező együttes fennállását is feltételezhetjük a háttérben. A 2022-es ESC-ajánlás a korábbi megfigyelések és tapasztalatok alapján megemlíti, hogy a daganatos megbetegedéssel összefüggő AF patomechanizmusa összetett, sokszor multikauzális (1). Szerepet játszhat benne az idősebb életkor, a szív-,

1. TÁBLÁZAT. Azon tényezők, amik szerepet játszhatnak ebben a betegpopulációban a ritmuszavarok kiváltásában

Nem kemoterápiás faktork	Közvetlen szívérintettség	Elektroliteltérések	Szív myocyták érintettsége
Daganatműtét utáni ritmuszavar	Primer szívtumor	Hányás	Kóros kalcium-homeosztázis (pl. taxánok, antraciklinek)
Irradiáció kiváltotta pericarditis/ateroszklerózis	Metasztázis a szívben	Hasmenés	Mitochondriális károsodás (pl. szunitinib)
Adjuváns gyógyszeres kezelés – pl. hányinger-csillapítók	Szívamylodiosis	Gyógyszer okozta ioneltérés (pl. ciszplatin)	Szívapoptózis (pl. szorafenib)
Különböző aritmiassubsztátumok			hERG-blokád (pl. arzén trioxid)
			PI3-kináz-gátlás (protein-kináz-gátlók)

érrendszeri és anyagcsere-társbetegségek jelenléte, tumorinvaszió, daganatos műtét következménye, daganatellenes szerek hatása (ld. később), és egyéb tényezők (gyulladások, hipoxia, paraneopláziás megjelenés, autonóm idegrendszer szabályozási zavara). Az alábbiakban röviden, a teljesség igénye nélkül összefoglaljuk azokat a tényezőket, amik szerepet játszhathatnak ebben a betegpopulációban a ritmuszavarok kialakulásában (13) (1. táblázat).

Ugyanakkor ismert egyes daganatellenes szerek direkt szívizomkárosító hatása is, amely ezen a mechanizmuson keresztül vezethet ritmuszavar kialakulásához (2. táblázat).

Az idén megjelent ESC-ajánlás Szupplementumában részletesen felsorolásra került a potenciálisan AF-et okozó daganatellenes szerek hatástani csoportok szerinti listája (14).

AF kezelése daganatos betegeknél

A pitvarfibrilláló betegek integrált menedzsmentjének lényege a betegközpontú megközelítés, amelyet a 2020-ban megjelent ESC-ajánlás részletesen szabályoz (15, 16). Ennek számos fontos eleme van: optimalizált stroke-prevenció (antikoaguláns kezelés), frekvencia- vagy ritmuskontroll a tünetek csökkentésére, kardiovaszkuláris rizikómenedzsment. Fontos megemlíteni még a betegdukáció, életmódváltás, pszichoszociális támogatás, gyógyszeradherencia-javítás elemeit is. Jelenleg a teljes kezelési javaslatok részletes ismertetésétől eltekintek, csak a fontosabb kérdéseket emelném ki. Az egyszerű pitvarfibrillációval kapcsolatos jobb ellátás (Atrial fibrillation Better Care – ABC) lényege az „A”: Antikoaguláció/a stroke elkerülése. „B”: Jobb tünetkezelés; „C”: Kardiovaszkuláris és komorbiditások optimalizálása.

A: Stroke és szisztémás embólia megelőzése

Az általános populációhoz hasonlóan a daganatos betegek esetében is szükséges a tromboembóliás és vérzéses kockázat becslése az antikoaguláció szükségességének meghatározása. Az aktív daganatos betegség a tromboembóliás és vérzéses események fokozott kockázatával jár, amely a daganat jellemzőitől (elhelyezkedés, szövettan, stádium) és a daganatellenes kezelés – vérzést fokozó (pl. antraciklinek, herceptin, anti-ösztrógenek stb.), artériás trombózt (pl. VEGF-gátlók, monoklonális antitestek stb.), vagy vénás trombózt (5FU, immunmodulátorok, proteoszóma-gátlók stb.) okozó mellékhatásaitól függ. Az artériás és vénás tromboembóliás szövődmények kockázatát növeli a prokoaguláns és fibrinolitikus szerek és proinflammatorikus citokinek felszabadulása, míg a vérzés kockázatát a daganat, a műtéti beavatkozás szükségessége és a rákkezelés által kiváltott mielotoxikus hatások emelik (17).

Fontos tudni azonban, hogy ebben a betegpopulációban a speciális rizikóstratifikációs skálák (CHAD₂S₂-VASc és HAS-BLED) csak korlátozottan használhatók

2. TÁBLÁZAT. Ismert egyes daganatellenes szerek direkt szívizomkárosító hatása

Daganatellenes készítmény	Direkt hatás
Paklitaxel	Hisztaminfelszabadulás okozta sinus bradycardia
5FU/Kapecitabin, Ciszplatin, Bevacizumab	Miokardiális iszkémia
Ciszplatin, Checkpoint-inhibitor	Myopericarditis
Antraciklinek, Her2-gátló, Proteoszóma-gátló	Szisztolés diszfunkció

a lehetséges stroke és antikoaguláns okozta esetleges vérzés becslésére. Mivel kevés az evidencia a pontos besorolásra, a tromboembóliás és vérzéses kockázatot rendszeres időközönként újra kell értékelni (18, 19, 20).

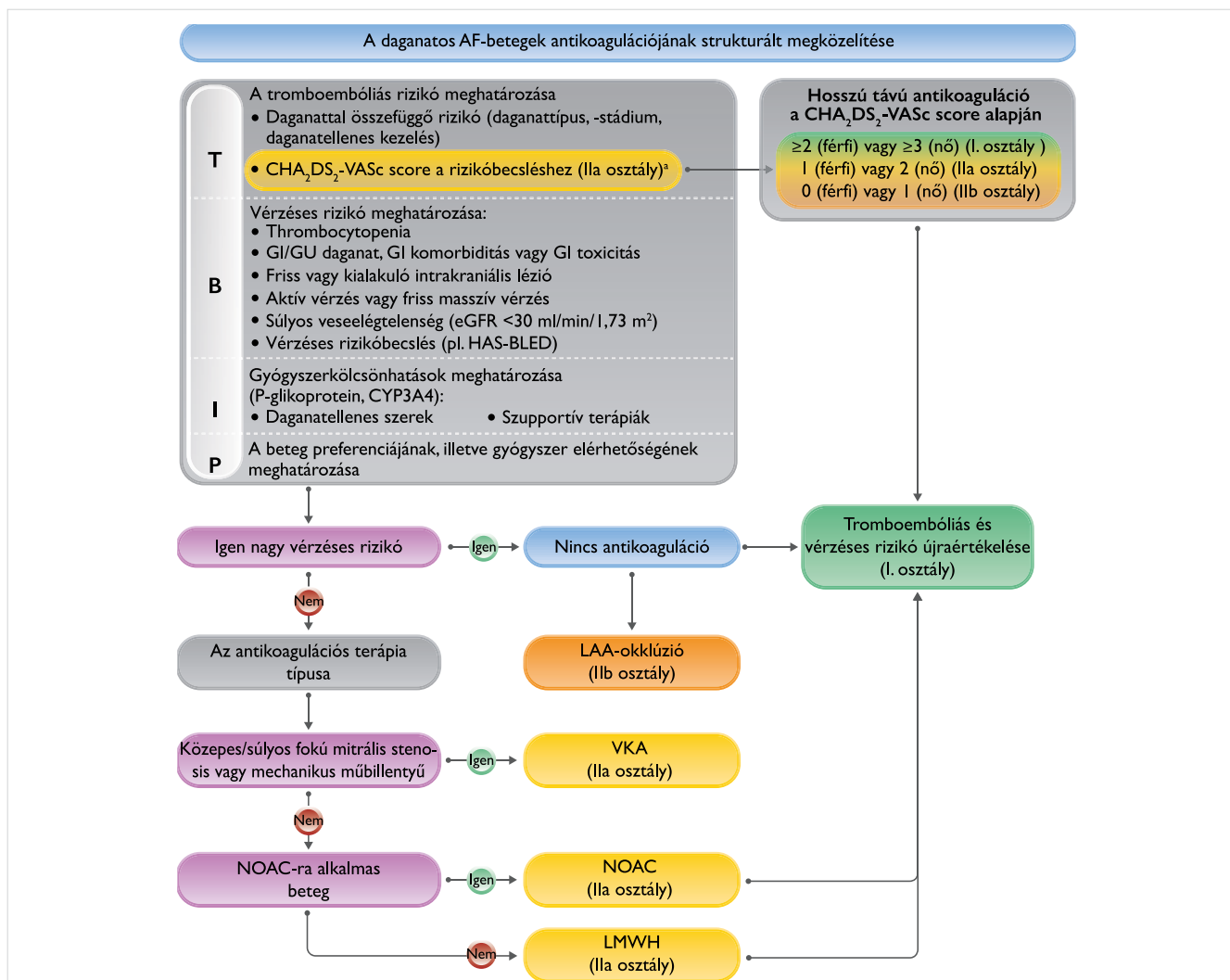
Antikoaguláns kezelés daganatos betegeknél

A fentiek ismeretében nyugodtan kijelenthető, hogy a daganatos, AF-ben szenvedő betegek fokozott veszélynek vannak kitéve a tromboembóliás szövődmények tekintetében, és sok adat utal ezen betegek szuboptimális kezelésére (21). A mai napig viszonylag kevés adatunk van a különböző antikoaguláns kezelési csoportokkal daganatos betegeknél. Összességében elmondható, hogy a betegeknél szinte minden esetben egyénileg kell megtervezni a legideálisabb antikoaguláns kezelést, mérlegelve a megváltozott vérzési kockázatot, a kísérő tüneteket, eltéréseket (gasztrointesztinális szövődmények, alultápláltság, thrombocytopenia, gyakori műtétek, állandó katéterek, port stb.) jelenlétét, a várható kezelési időtartamot.

A legtöbb problémát jelentő csoport a K-vitamin-antagonisták (warfarin, acenokumarol), mivel igen szűk a terápiás ablak és sok beteg van alul- vagy túlkezelve, emiatt jelentősen romolhat a hatékonyság vagy biztonságosság. A gyógyszer-interakciók széles tárháza is sok nehézséget okoz, ezért sokáig az alacsony molekulásúlyú heparinok (LMWH) jelentették a terápiás alternatívát, bár az AF-fel rendelkező daganatos betegeknél viszonylag kevés evidencia áll rendelkezésre. Hosszú távú alkalmazásukat ugyanakkor magasabb áruk, kényelmetlen adagolásuk (sc.), az ebből adódó rossz betegadherencia korlátozza.

Direkt orális antikoagulánsok (DOAC)

A daganatos betegek vénás tromboembóliájának kezelésében a DOAC-okat a dalteparinnal összehasonlító 3 közelmúltbeli randomizált klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az edoxaban (HOKUSAI-VTE), a rivaroxaban (SELECT-D) és az apixaban (ADAM-VTE) biztonságosabb és hatékonyabb volt a dalteparinnál a visszatérő vénás tromboembólia megelőzésében. A DOAC-ok AF-ben történő alkalmazását rákos betegeknél nem értékelték külön, randomizált nagy klinikai vizsgálatokban. A közvetlen Xa-faktor gátlót alkalmazó DOAC-vizs-



2. ÁBRA. Pitvarfibrilláló daganatos beteg antikoaguláns kezelésének döntési folyamata [forrás: (1)]

AF: pitvarfibrilláció; CHA₂DS₂-VASc: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, ≥75 éves kor (2 pont), cukorbetegség, stroke (2 pont) – érrendszeri betegség, 65–74 éves kor, női nem; CrCl: kreatininclearance; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; GI: gasztrointesztinális; GU: urogenitális; HAS-BLED: magas vérnyomás, kóros vese- és májfunkció, stroke, vérzés, labilis INR (nemzetközi normalizált arány), idős életkor, gyógyszerek vagy alkohol; LA: bal pitvari; LAA: bal pitvari fülcs; LMWH: alacsony molekulásúlyú heparinok; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns; VKA: K-vitamin-antagonista.

^aVálogatott esetekben figyelembe kell venni a fokozott tromboembóliás kockázatra utaló kardiális képalkotó paramétereket (LAA-thrombus, súlyosan tágult bal pitvar, súlyosan károsodott LA strain).

gálatokban a rivaroxaban (ROCKET AF), apixaban (ARISTOTLE) és az edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48) K-vitamin-antagonistával összehasonlítva hasonló hatékonyságot és nagyobb biztonságot igazolt AF-ben szenvedő betegeknél. A DOAC rákos betegeknél történő alkalmazását korlátozzák a gyógyszer-gyógyszer közötti kölcsönhatások, súlyos veseműködési zavarok, súlyos felszívódási zavarok, a nagyobb vérzésveszélyt jelentő reziduális gasztrointesztinális és urogenitális betegségek. Az antikoagulációs döntési folyamatot az ESC új irányelvében nagyon jól szemléltetik (2. ábra).

B: Tüneti kezelés: ritmus- versus frekvenciakontroll

Az általános populációhoz hasonlóan a daganatos betegeknél az AF akut kezelése során hemodinamikai instabilitás esetén előtérbe kerül az elektromos kardioverzió lehetősége, a betegeknél a potenciálisan rever-

zibilis kiváltó okokat a megfelelő szívritmus fenntartása érdekében korrigálni kell. Kardiálisan stabil betegeknél a szívfrekvencia vagy a szívritmus szabályozására vonatkozó döntést egyénre szabottan kell meghozni. Bármelyik stratégiát is válasszuk, a cél a tünetek javítása, a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatának minimalizálása, a daganatellenes kezelés folytathatósága, és a gyógyszer-interakciók csökkentése. Az AF megszüntetésére szolgáló gyógyszerek QT-intervallum hosszabbodásához vezethetnek, de gyakran tapasztalhatunk gyógyszer-gyógyszer interakciót is, amely a hatékonyság csökkenéséhez vezethet. Emiatt sokszor részesítik előnyben daganatos betegeknél a frekvenciakontrollt. Elsősorban a béta-blokkolók használhatóak, különösen akkor, ha a rákterápiák potenciális kardiotoxikus kockázatot hordoznak, míg negatív inotróp hatásuk miatt, a diltiazemet és a verapamilt lehetőség

szerint kerülni kell. Ez a stratégia ajánlott időseknél, kardiovaszkuláris betegségben, vagy súlyosan tágult bal pitvar esetén, jó tünetkontrollal rendelkező betegeknél, valamint rossz rákprognózisú vagy palliatív ellátásban részesülő betegeknél is. Egy újabb tanulmány az EAST-AFNET 4-vizsgálat adatait elemezve a korai ritmuskontroll hatékonyságát emelte ki az átlagpopulációban, a sinusritmus gyors és tartós helyreállítását javasolva a nemrégiben sinusritmusban lévő betegek körében diagnosztizált AF és kardiovaszkuláris társbetegségek esetén (22).

Az AF-abláció lehetősége is felmerülhet olyan betegcsoportban, ha más szívfrekvencia, vagy ritmuskontroll stratégiák kudarcot vallottak, vagy ha nagy a valószínűsége a rákgyógyszerekkel való kölcsönhatásnak, feltéve természetesen, hogy az ablációt nem ellenjavallja a rák prognózisa. Ugyanakkor, a daganatos betegek körében végzett AF ablációs kezelés hatékonyságáról még kevés adat áll rendelkezésre.

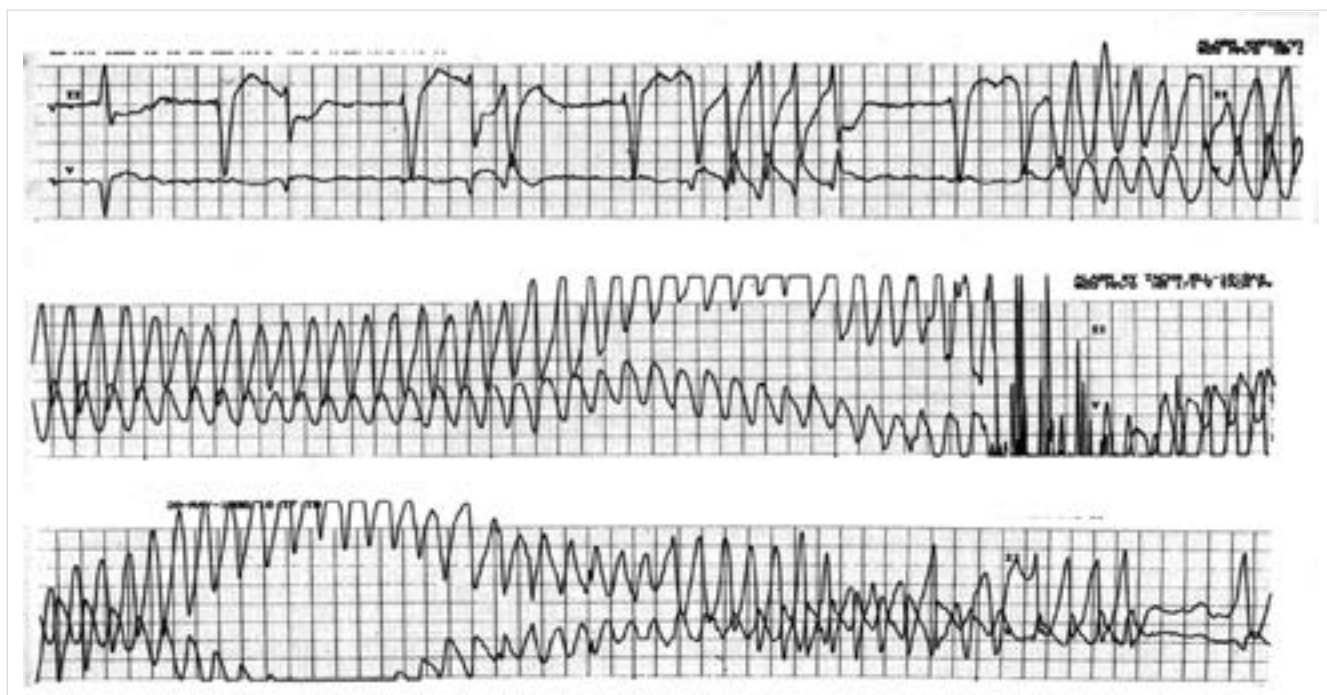
C: Kardiovaszkuláris és egyéb komorbiditások kezelése

Az új ajánlás az AF komplex kezelésében a megelőzésre (primer és szekunder) helyezi a hangsúlyt, természetesen a morbiditás és mortalitás csökkentése mellett. Fontosnak tekinti a különböző módosítható rizikófaktorok (hipertónia, diabétesz, túlsúly, alkoholfogyasztás, alvásiapnoe-szindróma, dyslipidaemia, dohányzás, fizikai inaktivitás) folyamatos ellenőrzését és kezelését. A nem módosítható rizikófaktorok (életkor, genetika, nem stb.) is befolyásolják a kimenetelt. Az egyéb alapbetegségek (szívelégtelenség, koszorúér-betegség, COPD, vitiumok) ajánlások szerinti kezelése nélkülözhetetlen.

Hosszú QT és kamrai ritmuszavarok daganatos betegekben

A kamrai ritmuszavarok nem gyakori, de egyre növekvő számban fordulnak elő daganatos betegekben. A ritmuszavar patomechizmusa részben a daganatellenes szer direkt hatása az ioncsatornák aktivitására/expressziójára, részben pedig a tumor, az általa és más kardiovaszkuláris társbetegségek által okozott szisztémás gyulladás miatt létrejött permanens aritmogén tényező lehet (1). A legrettegettebb szövődménye a Torsades de Pointes (TdP) ritmuszavar, amely potenciálisan életveszélyes, bár nem gyakran előforduló esemény. Előfordulása a kockázati tényezők ismerete mellett is nehezen becsülhető. Klinikai megjelenésében a QRS-komplexus folyamatos „forgása” látható az izoelektromos vonal körül, 160-240/min frekvenciával. Maga a ritmuszavar könnyen felismerhető, sokszor már az előjelekből is: „R on T” jelenség, bigemin kamrai extraszisztólia, majd jelentős kompenzációs pauza. Az indulása „short-long-short” szekvencia formájában látható, kezdetben gyakran rövid epizódok ismétlődnek (3. ábra). A kialakult TdP kamrafibrillációba degenerálódhat, amely gyakori oka a hirtelen szívhalálnak. Miután a fenti ritmuszavarnak magas a mortalitása, és a daganatos betegek körében több hajlamosító tényezőt is megfigyelhetünk, ezért vált különösen fontossá ebben a betegcsoportban a fokozott óvatosság és a megelőzés kérdése.

A VigiBase nemzetközi farmakovigilanciái adatbázisról szóló közleményben egy hosszú távú adatgyűjtés eredményeit publikálták nemrég (23). A tumorellenes gyógyszerekkel összefüggő, gyógyszer okozta hosszú



3. ÁBRA. Torsades de Pointes kamrai ritmuszavar

QT, kamrai aritmiák (VA) és Torsade de Pointes jelentéseit gyűjtötték a 1967–2019 közötti időszakban. A több mint 18 millió bejelentésből ($n=18\,441\,659$) a gyógyszer okozta hosszú QT (dLQT) 18 123, a VA 29 193, amelyből TdP 8163 volt.

40 olyan rákellenes gyógyszerről érkezett jelentés, amely szignifikánsan összefüggésbe hozható a dLQT-vel, és 9 olyan gyógyszerrel, amely dLQT nélkül társult kamrai aritmiával. A legtöbb kinázinhibitor volt (41%), 8% hormonterápia, 6% immunterápia, 24% citotoxikus és 20% egyéb szerek voltak. Bár egy ilyen hatalmas adatbázis gyűjtése, elemzése számos nehézséget, problémát is felvet, azért két következtetés mindenképpen levonható. Egyrészt az így gyűjtött adatok nagyon fontos részét képezik a hosszú távú gyógyszerbiztonsági elemzéseknek, másrészt az is jól látható az eredményekből, hogy ugyan a halálos szövődmények száma szerencsére nem túl gyakori, de a gyógyszer-mellékhatásokkal egyre inkább számolnunk kell a daganatos betegekben. A gyógyszerhatóságok nemcsak a forgalomba kerülés előtt, hanem azt követően is folyamatosan ellenőrzik a különböző gyógyszerkészítmények esetleges QT-szakaszt megnyújtó hatását. Egy szer QT-megnyúlást okozó, vagy azt prolongáló hatása arra kényszerítheti a gyógyszerügyi hatóságot, hogy kivonjon egy gyógyszert a forgalomból, vagy leállítsa annak klinikai fejlesztését (pl. ciszaprid). Ugyanakkor a hatóságok egy gyógyszer jóváhagyását a kockázat/haszon arány szigorú értékeléséhez kötik, amivel a klinikailag nagyon hatásos szereket még ismert mellékhatásaik ellenére is engedélyezhetik (24). Ebben az esetben azonban nagyon szigorú felügyeletet, hosszú távú követést írnak elő, amely nagyfokú figyelmet igényel az összes érintettől (gyógyszerfejlesztők, orvosok és betegek).

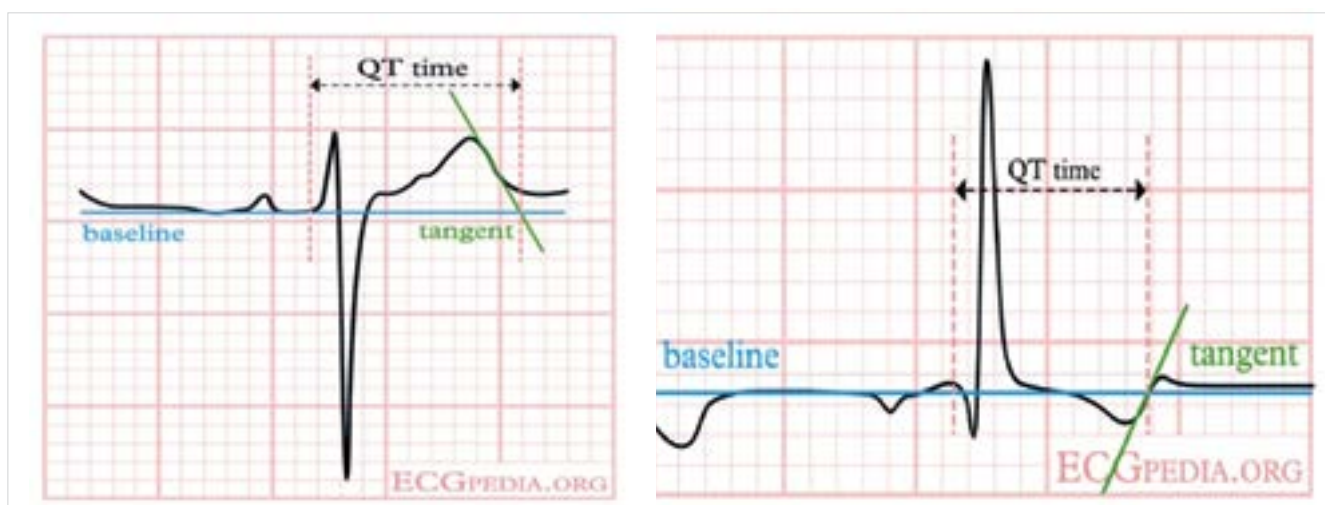
A QT-idő és mérése, korrigált QT jelentősége

A QT-intervallum a Q-hullám kezdetétől a T-hullám végéig eltelt idő az EKG-n, és a kamrai depolarizáció és re-

polarizáció teljes időtartamát jelenti. A depolarizáció és a repolarizáció közötti egyensúly a szívizomsejtekben a depolarizáló Na^+ és Ca^{2+} -áramok, valamint a repolarizáló K^+ -áramok relatív nagyságától függ. A gyógyszerek, patofiziológiai állapotok, genetikai mutációk meghosszabbíthatják a QT-intervallumot a depolarizáció és a repolarizáció közötti egyensúly megváltoztatásával (ld. később). A QT-mérés az esetek nagy részében egyszerű, de előfordulhat olyan helyzet, amely megnehezítheti a QT-szakasz mérését (szárblokk, pacemakerütés, junctionális ütés, bifázisos T-, U-hullám, iszkémia, egyéb ST/T-eltérés, változó pulzus). A mérési problémák megoldására javasolt az eredeti EKG-görbe megtekintése, a QT-szakasz újramérése. Ennek során több módszert is alkalmazhatunk: vizuális módszer – a T-hullám alapon történő visszatérését tekintjük a T-hullám végének; differenciálküszöb-módszer – ott határozzuk meg a T-hullám végét, ahol a T-hullám összefüggő hullámformája visszatér a háttérzaj szintjéhez, egyébként ez áll a legközelebb a vizuális módszerhez; tangens módszer – a T-hullám végét a T-hullám lefelé mutató meredekebb része és az alapvonalnak, vagy az izoelektromos vonalnak a metszéspontjában definiáljuk (4. ábra).

A QT-intervallum egyik legfontosabb befolyásoló tényezője a szívfrekvencia. A normál kardiális repolarizáció a szívveréshez igazodik. Ez a funkció biztosítja, hogy a pulzusszám növelésével a szívizom folyamatosan ingerelhetővé, azaz teljesen repolarizálttá váljon, még mielőtt a következő depolarizációs hullám kialakulna. A frekvencia így bizonyos határig változtatja a QT-intervallum hosszát. A torzító hatás kiküszöbölésére találták ki a QT-idő frekvenciához történő korrekcióját. A lehetséges korrekciós formulákat, illetve azok előnyeit, hátrányait a következő táblázatban szemlélítjük (3. táblázat).

Az onkológiai szerekkel kapcsolatban többféle protokoll használatos, a leggyakrabban használt korrekciós formulák a Bazett és a Fridericia. A gyógyszervizsgálatok kapcsán nemzetközileg elfogadott standard a



4. ÁBRA. QT-szakasz-mérés tangens módszerrel

3. TÁBLÁZAT. Korrekciós képletek a QT-mérés javítására

Formula	Képlet	Előnyök	Hátrányok
Log-Linearis			
Bazett	$QT/(RR)^{0.5}$	Leggyakrabban használt	Alulkorrigált hosszú QT esetén, tachycardiában pontatlan
Fridericia	$QT/(RR)^{0.33}$	100/min alatti pulzus esetén jobb	Alulkorrigált rövid QT esetén
Baseline correction	$QT/(RR)^{0.37}$		
Linearis formula			
Framingham	$QT + 0,154(1-RR)$	Nőkben és férfiakban is használható	Alulkorrigált rövid QT esetén
Hodges	$QT + 1,75(1-60)$	Széles körben használható	Alulkorrigált 60/min alatt

QT-nomogram, amelyet a szívritmus-korrekcióval és a QT_c határértékével kapcsolatos problémák elkerülésére fejlesztettek ki (25). A QT-nomogram a Fossa és munkatársai által készített „felhő” diagramon alapul, amely egy populáció QT- és RR-intervallumának görbéje. Az egyedekben lévő QT-RR-grafikonok mindegyike egyedi felhőt alkot, amely a QT-szívfrekvencia összefüggés variabilitását mutatja. Ennek a kétdimenziós ábrázolásnak az az előnye, hogy nem igényel korrekciós képleteket, és egyedi esetekben is használható.

Számos határértéket javasoltak a kóros QT definíciójaként. Egy tanulmány kimutatta, hogy a $QT_c > 450$ ms férfiaknál és $QT_c > 470$ ms nőknél a hirtelen halál fokozott kockázatával járt (26). Az 500 ms-nál hosszabb abszolút QT vagy QT_c gyakran a TdP jelentős kockázatának tekinthető (27).

QT-intervallumot befolyásoló tényezők

A QT-megnyúlással járó állapotok viszonylag ritka, de mostanra már elég jól feltérképezett területe a veleszületett hosszú QT-szindróma. Genetikai vizsgálatok segítségével az öröklött betegség számos altípusát definiálták. Bár ezeket a veleszületett rendellenességeket egyre jobban megértjük, továbbra is sok fehér folt maradt a különböző genetikai és fenotípus mechanizmusokkal, az ioncsatorna-alegységekben (kálium- és nátriumcsatornák) kimutatott számos mutációval és a szabályozó fehérje kódoló génmutációkkal kapcsolatban. A veleszületett hosszú QT-szindróma mellett egyre több bizonyíték van arra, hogy a normális QT-intervallum egészséges egyének olyan örökölhető tulajdonsága, amely különböző genetikai háttér mellett is biztosított maradhat (28).

A genetikai tényezők mellett a QT-szakasz megnyúlásnak számos egyéb tényezője lehet. A következőben a legfontosabb nem gyógyszeres kockázatokat sorolom fel:

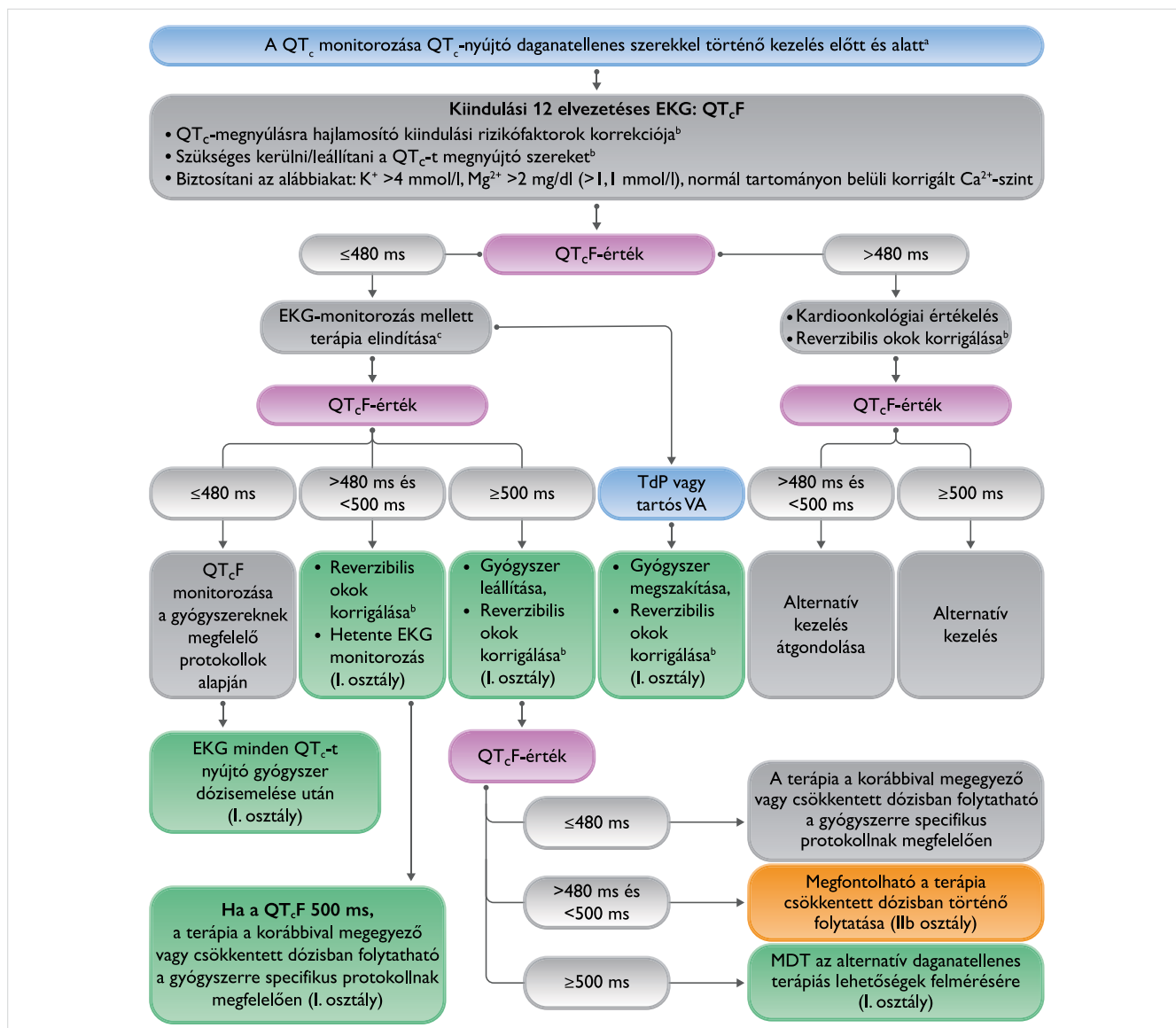
4. TÁBLÁZAT. QT-szakasz-megnyúlást okozó gyógyszerek

Gyógyszercsoport	Gyógyszer
Antiaritmiás szerek	
Ia osztály	kinidin, dizopiramid, prokainamid
III. osztály	szotalol, amiodaron, ibutilid, dofetilid
Antidepresszáns	Szelektív szerotonin re-uptake inhibitors: citalopram, eszscitalopram, fluoxetin, Moklobemid, triciklikus antidepresszáns, lítium
Antipszichotikum	amisulprid, clórpromazin, haloperidol, ziprazidon, tioridazin
Antihisztaminok	loratadin, asztemizol, difenhidramin
Antimikrobás szerek	ciprofloxacín, moxifloxacín, sparfloxacín, klaritromicin, erithromicin, flukonazol, vorikonazol, pentamidin
Diuretikum	indapamid
Egyéb szerek	klorokin, ciszaprid, doleszatron, methadon, arzén

5. TÁBLÁZAT. QT-szakasz-megnyúlást okozó daganatellenes szerek

Anticiklinek	Tirozin-kináz-gátlók
Doxorubicin	Dasatinib
Daunorubicin	Nilotinib
Epirubicin	Lapatinib
Idarubicin	Pazopanib
Alkiláló ágensek	Szunitinib
Ciklofoszfamid	Szorafenib
Ifosfamid	Vandetanib
Antimetabolitok	Bosutinib
5-Fluorouracil	Ceritinib
Metotrexát	Crizotinib
Immuno-szuppresszorok	FLT3-gátlók
Takrolimus	Quizartinib
Microtubularis inhibitorok	BRAF-gátlók
Eribulin mezilát	Dabrafenib
Platinaalapú anyagok	Vemurafenib
Oxaliplatin	Proteasóma-gátlók
Ciszplatin	Bortezomib
Interkaláló szerek	Hisztón-deacetiláz-gátlók
Amszakrin	CDK4/6-gátlók
GnRH-agonisták/antagonisták	Ribociclib

- magasabb életkor független rizikófaktor (65 év feletti populációban emelkedett a megnyúlt QT és TdP rizikója);
- nőknél szintén magasabb az esély, körülbelül 20 ms-mal hosszabb a QT-idő;



5. ÁBRA. Korrigált QT-intervallum-monitorozás a QT-megnyújtó szerekkel történő kezelés előtt és alatt [forrás: (1)]

Ca²⁺: kalcium; EKG: elektrokardiogram; K⁺: kálium; MDT: multidiszciplináris team; Mg²⁺: magnézium; QT_c: korrigált QT-szakasz; QT_cF: Fridericia-korrekcióval korrigált QT-szakasz; VA: kamrai aritmia

Daganatos betegeknél a QT-szakasz Fridericia-korrekciója [QT_cF = QT/3√RR] ajánlott. Az általános populációban a QT_c értékének 99%-os felső normál határértéke férfiaknál 450 ms, nőknél 460 ms.

^aAz irányelv 9. táblázata.

^bAz irányelv 8. táblázata és a <https://www.crediblemeds.org>.

^cEKG-monitorozás a kiindulási időpontban, a stabil daganatellenes gyógyszer-szint elérése után, minden dózismódosítás vagy a kezelés 2 hétnél hosszabb megszakítása után; havonta az első 3 hónapban, majd a kezelés során rendszeresen a betegspecifikus kockázati tényezőktől és a daganatellenes kezeléstől függően.

- elektrolitzavarok (hypokalaemia, hypocalcaemia, hypomagnesiaemia) – leggyakoribb ok!
- hypoglykaemia;
- számos szívbetegség (szívelégtelenség, balkamra-hipertrofia, miokardiális iszkémia, miokardiális infarktus, myocarditis, különböző bradyarrhythmia, komplett AV-blokk);
- egyes endokrin kórképek (hyperaldosteronismus, hyperparathyreosis, hypothyreosis és a pheochromocytoma);
- intracranialis folyamatok (cerebrovaszkuláris sérülés, encephalitis, bármilyen fejsérülés,

subarachnoidalis vérzés, thalamicus haematoma);

- bizonyos táplálkozási problémák (anorexia nervosa, folyékony fehérjediéta, éhezés, cöliakia, gyomor plasztikai műtét és ileojejunális bypass);
- autoimmun betegségekben (SLE, Sjögren-szindróma, polymyositis/dermatomyositis, szisztémás szklerózis, rheumatoid arthritis);
- immunhiányos állapot (pl. AIDS).

Emellett sokféle gyógyszernek a QT megnyújtó hatása, amelyek szinte mindegyike a késleltetett egyenirányító káliumcsatornát (IKR) blokkolja (4. táblázat).

Számos daganatellenes készítményről is ismert a QT-szakaszt megnyújtó hatása (5. táblázat). A fenti két táblázatban természetesen nem tüntettem fel az összes készítményt. A mindennapi klinikai gyakorlatban nagy segítséget jelent az ingyenes regisztrációhoz kötött CredibleMeds® weboldal, amely jól áttekinthető adatbázisba gyűjti naprakészen mindazon tényezőket, amelyek QT-megnyúláshoz, vagy akár kamrai ritmuszavarhoz, TdP-hoz vezethetnek (<https://crediblemeds.org/healthcare-providers>).

A daganatos betegek multidiszciplináris kezelése kapcsán minden résztvevőnek tudnia kell, hogy a hirtelen szívhalál hátterében gyakran álló TdP kamrai ritmuszavar oka sokszor a rizikófaktorok halmozott jelenléte, amelyet „több csapás” hipotézisnek is nevezünk. Ebben a gyakran multimorbid csoportban sokszor előfordul egy vagy több nem gyógyszeres tényező mellett QT-megnyúlást elősegítő daganatellenes készítmény adása, de olykor még tüneti szerek használata is. Ezért nagy körültekintéssel kell indítani minden gyógyszeres kezelést, és figyelembe kell venni az egyéb rizikófaktorok jelenlétét is.

Ezt a protokollt írják le az irányelvek is, amelyek a 12 elvezetési EKG időszakos értékelése mellett az egyéb rizikófaktorok és a potenciálisan QT-megnyújtó gyógyszerek folyamatos elemzését javasolják az aktív kezelés alatt (29).

Az ESC 2022-es ajánlása bemutatja azt az algoritmust, amelyet a QT-szakaszt megnyújtani képes daganatellenes szerek alkalmazása előtt és alatt kell általában követni (5. ábra). Természetesen a különböző gyógyszerkészítmények alkalmazási előírata ettől a szabálytól eltérhet, akár előírhat szigorúbb követést is.

Összefoglalóan tehát elmondható, hogy a klinikusok egyre gyakrabban szembesülnek régi és új rákellenes szerekkel, amelyek megnyújthatják a QT-intervallumot, ezért fontos azonosítani és menedzselni a kardiális kockázatot. Ennek eleme lehet a nagyon magas kockázatot jelentő betegek kizárása, az összes potenciálisan toxikus gyógyszer értékelése, a nem befolyásolható kockázati tényezők (életkor, nem, CHF, hirtelen halál a családban) ismerete és javítása. A protokoll által javasolt meghatározott időpontokban EKG készítése és pontos értékelése, a beteg részletes tájékoztatása, edukációja (30).

Következtetés

A daganatellenes kezelésben részesülő betegeknél nagyobb a szív- és érrendszeri szövődmények kialakulásának kockázata, különösen, ha a kórelőzményben szívbetegség szerepel. Az egyik lehetséges kardiovaszkuláris kimenetel a kardiotoxicitás szempontjából a pitvarfibrilláció, illetve a QT-szakasz-megnyúlás és a kamrai aritmiák. Pár hete jelent meg az ESC kardio-onkológiai ajánlása, amely

a kardiotoxicitás összes lehetséges kimenetelét, a diagnosztika és terápia útjait, és a kardio-onkológia fontosságát írja le.

Az AF-hez kapcsolódó kockázati tényezőket és társbetegségeket azonosítani és kezelni kell, hogy csökkentés a ritmuszavar előfordulását a rákos betegeknél. Mind a vizsgálat, mind a kezelés szoros együttműködést feltételez az onkológus és kardiológus között. Nagyon fontos szempont, hogy a daganatos betegnek a lehető legjobb rákellenes és szupportív kezelést kell kapnia. A tromboembóliás kockázat felmérésére szolgáló specifikus skálák hiányában az antitrombotikus kezelés indikációját a CHA₂DS₂-VASc score alapján kell megválasztani. A kezelést személyre szabottan kell meghatározni, figyelembe véve a vérzés kockázatát. Az eddigi vizsgálatok alapján előnyben kell részesíteni a DOAC-kezelést, ismerve annak korlátait is. Ebben a betegcsoportban a frekvenciakontroll előnyösebb a ritmuskontrollnál.

A kamrai ritmuszavarok előfordulása daganatos betegekben növekvő tendenciát mutat, de a halálos kimenetel szerencsére ritka. Sokszor a QT-szakasz megnyúlása áll a ritmuszavar hátterében, amelynek súlyos, de ritka szövődménye a TdP ritmuszavar. Számos tényező – öröklött hosszú QT-szindróma, betegséggel, állapottal összefüggő rizikófaktorok, a kezelés során használt gyógyszerek – vezethet a QT-szakasz megnyúlásához, amelyek akár többszörösen is előfordulhatnak tumoros betegekben. A QT-megnyúlás optimális kezeléséhez szükségesnek tartjuk a megelőzés maximalizálását, a QT-intervallum mérésének optimalizálását és a terápia módosítását és/vagy megszakítását a QT-megnyúlás mértékének megfelelően.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *European Heart Journal* 2022; 00: 1–133. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
2. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11(11): 639–654.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union. *Eur Heart J* 2013 Sep; 34(35): 2746–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz280>
4. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(2): e000102.
5. Hald EM, Enga KF, Løchen ML, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromsø study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(1): e000483.
6. Rawls WB, Ancona VC. An unusual case of paroxysmal auricu-

Vénás tromboembóliás szövődmények megelőzése és kezelése daganatos betegekben

Árokszállási Anita¹, Horváth Laura²

¹Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest



A főszerkesztő
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Árokszállási Anita, e-mail: arokszanita@gmail.com

A daganatos betegeknél a mélyvénás trombózis és a tüdőembólia a második leggyakoribb halálokot jelentik a daganatprogresszió után. Előfordulásuk folyamatosan növekedett az elmúlt évtizedekben és ez várhatóan így lesz a jövőben is. A vénás tromboembólia a morbiditás és mortalitás közvetlen növelésén túl egyes onkoterápiás szerek felfüggesztéséhez is vezethet, és ezáltal ronthatja az onkológiai kimenetelt. Érthető tehát, hogy a vénás tromboembóliák kockázatának felmérése, megelőzése és kezelése a szupportív onkoterápia elengedhetetlen része. Erre vonatkozóan számos klinikai vizsgálat és metaanalízis áll rendelkezésre, amelyek a jelenleg érvényes nemzetközi ajánlások alapjául szolgálnak. Az onkológiában a profilaktikus és terápiás antikoagulálásnak továbbra is elsődlegesen választandó szerepe a kis molekulatömegű heparinok, de új szereplőként megjelentek a direkt aktivált X-es faktor gátló orális szerek is (apixaban, edoxaban, rivaroxaban). Egyelőre a terápiás és a szekunder profilaxisra rendelkezik az apexaban és a rivaroxaban törzskönyvi indikációval, a primer profilaxisra továbbra is a kis molekulatömegű heparinok javasolhatóak. A direkt trombingátló dabigatranral nem történt randomizált kontrollált vizsgálat daganatos betegeknél a mélyvénás tromboembólia megelőzésére vagy kezelésére vonatkozóan. Munkánkban rövid áttekintést nyújtunk a daganatos betegek vénás tromboembóliás eseményeinek kezelésére és megelőzésére vonatkozó aktuális irányelvekről.

Kulcsszavak: daganathoz társuló vénás tromboembólia, primer profilaxis, terápiás antikoagulálás, kis molekulatömegű heparin, direkt orális antikoagulánsok

Cancer-associated venous thromboembolism – treatment and prevention

Venous thromboembolism is the second leading cause of death in patients with cancer. The incidence of cancer-associated venous thromboembolism has been increasing over time and this tendency is expected to continue also in the future. The occurrence of venous thrombosis can have several consequences on patients with malignancy: elevated morbidity and mortality, the interruption of certain anti-cancer agents and deterioration of the oncological outcome. To prevent and treat cancer-associated venous thromboembolism, low molecular weight heparins have been approved by both medicine authorities and guidelines. Oral direct factor Xa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) were extensively studied in clinical trials on primary prevention and therapy of venous thrombosis in oncological patients. However, direct factor Xa inhibitors are now approved only for the treatment and secondary prevention of cancer-associated thrombosis. No randomized controlled trial is available on dabigatran versus low molecular weight heparins for the management of cancer-associated thrombosis. In our work we aim to provide a summary on the current recommendations about the primary prevention and management of venous thromboembolism related to malignancies.

Keywords: cancer-associated venous thromboembolism, primary prevention, anticoagulation, low molecular weight heparin, direct oral anticoagulants

Bevezetés

A daganatos betegek körében a mélyvénás trombózis (MVT) és a tüdőembólia (pulmonalis embólia, PE) kialakulásának kockázata dán adatok szerint 9-szer nagyobb, mint a nem daganatos populációban (1). Legmagasabb a kockázat közvetlenül a diagnózis után, kórházi kezelés és kemoterápia alatt, valamint áttétek megjelenése esetén (2, 3). A nem provokált vénás tromboembólia (VTE) a daganatos betegség első jele lehet, amelyet követően egy éven belül 5%-os valószínűséggel igazolódik valamilyen onkológiai kórkép (4). A daganathoz társuló vénás tromboembóliák (cancer-associated venous thromboembolism, CaVTE) előfordulásának emelkedése elsősorban az onkológiai betegek életkilátásainak javulásával, a trombogén onkoterápiás szerek terjedésével, a mellkas-CT gyakori végzésével (véletlenül felfedezett, ún. „incidentális” tüdőembólia) és a centrális vénás katéterek elterjedt alkalmazásával magyarázható (1, 5). Mivel a tromboembóliás események részben közvetlen halálokként, részben az onkológiai kimenetel negatív prognosztikai tényezőjeként rontják a daganatos betegek túlélését, a hajlamosító tényezők ismerete a hatékony megelőzés és kezelés érdekében alapvető (6). A CaVTE provokálásában fontos szerepe van a tumor protrombotikus mikro környezetének. A hajlamosító tényezők között megkülönböztethetünk daganatfüggő faktorokat (daganat típusa, a diagnózistól eltelt idő, a tumor kiindulási helye és stádiuma), betegfüggő jellemzőket (kor, nem, társbetegségek, veleszületett alvadási zavarok, általános állapot, tromboembóliás anamnézis) és terápiáfüggő tényezőket (trombogén daganatellenes gyógyszerek, centrális vénás katéter, műtét). Ismertek továbbá prediktív jelentőségű biomarkerek (pl. magas vérlemezke- és fehérvérsejtszám, alacsony hemoglobin, emelkedett D-dimer és CRP) is (7). A rizikófaktorok és az ezeken alapuló kockázatbecslő táblázatok ismerete nagyon fontos az egyes betegek egyéni VTE hajlamának felméréséhez, ezáltal a preventív antikoagulálás (primer, szekunder) szükségességének és időtartamának megítéléséhez.

Az onkológiai betegek véralvadástgátló-kezelése komoly kihívást jelenthet, hiszen a fokozott trombóziskészséggel egy időben a tumoros betegek gyakran vérzékenyek is, a daganat lokalizációja (különösen emésztőrendszeri, koponyaűri daganatok), alacsony vérlemezkeszám, egyéb alvadási zavarok (pl. disszeminált intravaszkuláris koaguláció, szerzett inhibitoros hemofília vagy trombocytopeniás purpura), társbetegségek (veseelégtelenség, májelégtelenség) miatt. Tovább bonyolítják a helyzetet a gyógyszerkölcsonhatások, amelyek a daganatellenes szerek, antibiotikumok, gombaellenes gyógyszerek és az orális antikoagulánsok között alakulhatnak ki. A CaVTE antikoaguláns kezelésének elkezdésénél, a véralvadástgátló-szer kiválasztásánál mérlegelnünk kell a trombózis és a vérzés kockázatát, emellett figyelembe kell vennünk a gyógyszerkölcsonhatásokat és a beteg igényeit is (8).

Vénás tromboembólia kezelése és másodlagos megelőzése

Korábban randomizált nagy klinikai vizsgálatok igazolták, hogy ebben a betegcsoportban a kis molekulású heparin (low molecular weight heparin, LMWH) 40%-kal csökkenti a trombózis kiújulásának kockázatát a K-vitamin-antagonistákhoz képest, míg a vérzéses kockázat nem különbözik (9–13). A K-vitamin-antagonisták további hátránya az alacsony terápiás tartományban töltött idő, a számos gyógyszerkölcsonhatás, valamint az esetleges felszívódási zavar és májelégtelenség miatt kiszámíthatatlan terápiás hatékonyság (14).

Emiatt a daganatos betegek tromboembóliájának kezelésére néhány évvel ezelőttig az LMWH-kat részesítették előnyben. Az injekciós adagolás okozta kellemetlenség azonban a betegek jelentősen rosszabb együttműködését, és így a hatékonyság csökkenését eredményezi a szájon át szedhető készítményekhez képest. A betegek egy része idő előtt önkényesen elhagyja a terápiát (15). Vonzó alternatívának tűnt a direkt orális antikoaguláns készítmények (DOAC) használata ebben a betegcsoportban. Az elmúlt négy évben 4 olyan randomizált nagy klinikai vizsgálat fejeződött be, amely daganatos betegekben hasonlította össze az LMWH és valamelyik DOAC-készítmény hatékonyságát és mellékhatásait. A Hokusai vizsgálat az edoxabant, a Select-D a rivaroxabant, a Caravaggio és az ADAM-VTE pedig az apixabant vizsgálta (16–21). Az eredmények elemzése, részletes metaanalízise alapján összességében megállapítható volt a DOAC-készítmények noninferioritása a dalteparinhoz képest az ismétlődő VTE megelőzése terén. A súlyos vérzés előfordulása hasonló volt, míg a klinikailag jelentős, de nem súlyos vérzés gyakorisága magasabbnak bizonyult a DOAC-csoportban, különösen az emésztőrendszeri (gasztrointesztinális – GI) és húgyúti (urogenitalis – UG) daganatokban (22–24).

A klinikai vizsgálatok eredményeit figyelembe véve megújultak a nemzetközi ajánlások is. A 2021-ben megjelent irányelvek közül a European Society for Vascular Surgery a kezdeti kezelésre az LMWH-t javasolja, amelynek alternatívája lehet a DOAC, ha nem GI vagy húgyúti daganatról van szó. Hosszú távú kezelésre a DOAC-ot részesítik előnyben. Az American Society of Hematology ajánlása szerint az első 5-10 napban DOAC (rivaroxaban vagy apixaban), illetve LMWH egyaránt adható. GI vérzésveszély esetén DOAC óvatosan adandó, alternatíva az LMWH. Fokozott GI vérzésveszély és előrehaladott veseelégtelenség esetén UFH megfontolandó. Hosszú távon szintén a DOAC-ot részesítik előnyben, GI vérzésveszély esetén óvatosan. Az American College of Chest Physicians (CHEST) irányelv minden kezelési időszakban, előnyben részesíti a direkt aktivált X-es (Xa) faktor gátló, szájon át szedhető szereket. Megjegyzik, hogy az edoxaban és a rivaroxaban az emésztőrendszeri tumorban szen-

védő betegek esetében a GI súlyos vérzés magasabb kockázatával jár, mint az LMWH, míg az apixaban nem. Így GI-tumorban szenvedő beteg esetében apixaban vagy LMWH részesítendő előnyben. A European Society of Cardiology 2022-es ajánlása szerint az onkológiai betegek tünetes és incidentális VTE eseményeinek kezelésére apixaban, edoxaban vagy rivaroxaban javasolt (I.A ajánlás), ha nincs ellenjavallat, mint például a fokozott vérzéses kockázat (aktív GI vagy UG daganat), korábbi vérzéses szövődmény, 7 napon belüli nagyobb sebészeti beavatkozás, 50 G/l alatti vérlemezkeszám, súlyos veseelégtelenség (CrCl <15 ml/min), vagy GI-társbetegség (25–28).

Megemlíthető, hogy az elsődleges agydaganatban, agyi áttétben, és akut leukémiában szenvedő betegek kis esetszámmal kerültek be a nagy klinikai vizsgálatokba, így ezen betegek megítélése minden esetben egyedi és multidiszciplináris konzultációt igényel (16–21).

A véletlenszerűen felfedezett proximális VTE vagy PE ugyanúgy kezelendő, mint a tünetes, mert a kiújulás veszélye és a halálozás is hasonló (29).

A daganathoz társuló VTE-esemény antikoaguláns kezelése legalább 6 hónapig javasolt, de aktív daganat, progresszív betegség esetén és a kemoterápia alatt kiterjesztett idejű terápia ajánlott. Annak ellenére, hogy daganatos betegekben a vérzés előfordulása magasabb, a hosszú távú antikoagulálás biztonságosnak bizonyult. A véralvadást gátló-terápia alkalmazása során az előny-kockázat rendszeres újraértékelése, felülvizsgálata szükséges (16, 28, 30). A CHEST-irányelv szerint a 6 hónapot meghaladó időtartamú antikoagulálásra az apixaban vagy rivaroxaban csökkentett dózisa (apixaban 2×2,5 mg, rivaroxaban 1×10 mg) előnyben részesítendő a teljes dózisokkal szemben (27).

A véralvadást gátló-kezelés alatt jelentkező tromboembólia esetén a beteg együttműködésének, a tumor progressziójának, daganatkiújulás lehetőségének felülvizsgálata után az antikoaguláns stratégia változtatása javasolt, amely jelenthet készítményváltást (pl. DOAC helyett LMWH) vagy dózisémelést (LMWH dózisének 25%-os emelése) (25).

Speciális alcsoportot képeznek az alacsony vérlemezkeszámú betegek. 25-50 G/l vérlemezkeszám esetén féldózisú LMWH adása javasolt terápiás antikoagulálásra, multidiszciplináris konzultáció után. Hematológiai konzílium és személyre szabott megítélés ajánlott <25 G/l vérlemezkeszám esetén (25–28).

Nem ritka a centrális vénás katéter (CVK) trombozisa. Ez esetben a terápiás dózisú véralvadást gátló-kezelés minimum 3 hónapig javasolt, ha a kanül eltávolítható. Ha a kanülre tartósan szükség van, az antikoagulálás hosszú távú folytatása szükséges (28).

Összefoglalásként megállapítható, hogy az utóbbi évek klinikai vizsgálatai bizonyították a DOAC-szerek hatékonyságát és biztonságosságát az onkológiai betegek véralvadást gátló kezelésében. Minden esetben személyre szabott megítélés javasolt, és a terápiás dön-

téseket a betegség és a kezelés változásától függően rendszeresen újra kell értékelni, a beteg igényeit is figyelembe véve.

A vénás tromboembólia elsődleges megelőzése daganatos betegeknél

Az onkológiai indikációval végzett műtéteket követő gyakori VTE miatt a nemzetközi ajánlások egybehangzóan javasolják a perioperatív gyógyszeres megelőzés bevezetését, amennyiben a vérzéses kockázat nem haladja meg a trombózisrizikó mértékét. A naponta egy alkalommal adott kis molekulásúlyú heparin pl. enoxaparin 1×40 mg sc., dalteparin 1×5000 E sc. ajánlható, 30 ml/min alatti kreatinin-clearance esetén pedig a nem frakcionált heparin javasolható. A preventív antikoagulálást a műtét előtt 2-12 órával javasolt kezdeni, és legalább 7-10 napig szükséges folytatni a posztoperatív időszakban (28, 31, 32). Az ENOXACAN (Enoxaparin and Cancer) II vizsgálat eredményei alapján nagy kockázathasi vagy kismencedei onkológiai műtétet követően 4 hétig ajánlott az ún. kiterjesztett profilaktikus antikoagulálás LMWH-val (31–33). A mechanikai megelőzés önálló alkalmazása csak akkor merül fel, ha az LMWH ellenjavallt, például a nagy vérzéses kockázat miatt (26, 31). A nem sebészeti okból hospitalizált onkológiai betegek számára is javasolt a gyógyszeres megelőzés LMWH-val (28, 31). Bizonyos esetekben, mint például a rövid hospitalizáció elektív kemoterápia céljából vagy az ún. „életvégi ellátás” (1-3 hónapnál rövidebbnek gondolható a daganatos beteg várható túlélése), a primer VTE-profilaxisból származó terápiás vagy túlélési előny kérdéses (26, 34, 35). A nem sebészeti osztályra történő felvétel kapcsán indított preventív LMWH-terápia a hazabocsájtáskor felfüggesztendő, kivéve, ha a

1. TÁBLÁZAT. A Khorana-szerinti előrejelző modell a járóbetegként kemoterápiában részesülő daganatos betegek vénás tromboembólia kockázatára vonatkozóan

Betegjellemzők	A rizikó pontszáma
A primer tumor lokalizációja: Nagyon magas kockázat: gyomor, hasnyálmirigy Magas kockázat: tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, húgyhólyag, here	2 1
A kemoterápia indítása előtti vérlemezkeszám ≥350 G/l	1
A hemoglobin szintje <100 g/l vagy eritropoetin-igény	1
A kemoterápia indítása előtti fehérvérsejtszám >11 G/l	1
BMI ≥35 kg/m ²	1
BMI: body mass index, testtömegindex; VTE: vénás tromboembólia (39) Alacsony kockázat: 0 pont (3,1% tünetes VTE 12 hónap alatt); Közepes kockázat: 1–2 pont (7% tünetes VTE 12 hónap alatt); Magas kockázat: ≥3 pont (15% tünetes VTE 12 hónap alatt) (40)	

fokozott trombóziskockázatot tartósnak ítéljük (26, 32). A járóbetegként szisztémás onkoterápiában részesülő betegek rutinszerű, elsődleges gyógyszeres VTE-profilaxisa nem javasolt, csak a fokozott kockázatúnak ítélt esetekben ajánlható fel LMWH vagy direkt orális antikoaguláns alkalmazása preventív dózisban a nemzetközi irányelvek alapján (26, 28, 31, 32). Fontos megjegyeznünk, hogy bár randomizált, placebokontrollált tanulmányok is igazolták az apixaban és a rivaroxaban hatékonyságát és biztonságosságát magas VTE-kockázat (Khorana score ≥ 2) esetén (36, 37), törzskönyvi indikáció egyelőre primer VTE-prevencióra nincs DOAC vonatkozásában (ema.europa.eu). A rendelkezésre álló kockázatbecslő kérdőívek közül a Khorana-score a klinikai gyakorlatban a leginkább elterjedt, szerepel a nemzetközi ajánlásokban és a CaVTE megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatokban is ezt alkalmazzák (1. táblázat) (26, 28, 31, 32, 36, 37). Az ajánlások szerint az alacsony kockázatú betegeknél (Khorana-score < 2) nem szükséges az LMWH-profilaxis bevezetése, míg a közepes vagy nagy rizikó (Khorana score ≥ 2) esetén megfontolandó az LMWH-profilaxis (28, 31, 32). Bár a Khorana-score egy széles körben validált rendszer, nem tekinthető teljes értékű kockázatfelmérő skálának számok okból: igazoltan trombogén tumorokat mint például az epeúti és a központi idegrendszeri daganatokat nem vesz számításba, kemoterápia alatt álló betegekre vonatkozik, illetve pontatlan becslést ad, hiszen a kis kockázatúnak minősített (0–1 pontszám) esetekben is körülbelül 8%, a közepes-nagy kockázatú betegeknél (≥ 2 pont) pedig „mindössze” 20% körüli a 12 hónap alatt kialakult VTE-események összegzett gyakorisága (1, 39, 40, 41). A CaVTE kockázatának előrejelzésére szánt további skálák alapvetően a Khorana-faktorokat egészítik ki vérből meghatározható biomarkerekkel, anamnesztikus vagy onkoterápiás adatokkal. Ezen rendszerek validálása folyamatban van, rutinszerű alkalmazásuk most még nem javasolható (32). Fontos tehát, hogy a VTE-hajlam személyre szabott felmérése során ne pusztán a kockázatbecslő skálákra hagyatkozzunk, hanem minden esetben gondoljuk át a daganatból, a betegből és a kezelésből származó, egyénre jellemző trombogén tényezőket is.

Myeloma multiplex miatt kezelt betegek trombózisrizikójának felmérésére külön kockázatbecslő rendszerek állnak rendelkezésre (IMPEDE, SAVED) (42, 43). Az immunmoduláló szerek (thalidomid, lenalinomid), a dexametazon és az eritropoietin alkalmazása kiemelkedően nagy VTE-kockázatot hordoz magában. Alacsony rizikó esetén primer VTE megelőzésként aszpirin (100 mg/nap) vagy profilaktikus dózisú LMWH javasolt. Nagy kockázatú betegeknél profilaktikus vagy terápiás dózisú LMWH, K-vitamin-antagonista (INR 2-3) vagy kis dózisú apixaban (2×2,5 mg/nap) és rivaroxaban (1×10 mg/nap) alkalmazható. A direkt Xa-gátlókra vonatkozóan törzskönyvi indikáció elsődleges VTE-megelőzésre egyelőre nincs, a közelmúltban lezárt kis esetszámú vizsgálato-

kon alapszik a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) és az ESC ajánlás (28, 32, 44, 45). Centrális vénás katéter esetén rutinszerű trombózisprofilaxis parenterális vagy szájon át szedendő szerekkel nem javasolt, magas VTE-kockázat esetén megfontolható (26).

Következtetések

1. A daganathoz társuló vénás tromboembólia megelőzése és kezelése a szupportív onkológiai ellátás elengedhetetlen része.
2. A beteghez, a kezeléshez és a daganathoz társuló kockázati tényezők felmérése után történik döntés az elsődleges megelőzés szükségességéről, amelynek jelenleg is alapszere az kis molekulásúlyú heparin.
3. A CaVTE ellátására és a másodlagos megelőzésre az LMWH mellett a direkt orális antikoagulánsok (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) is alkalmazhatóak.
4. A véralvadást gátló-kezelés bevezetése előtt az indikációkon túl az esetleges ellenjavallatok (pl. vérzésveszély, gyógyszerkölcsönhatások, veseelégtelenség stb.) felmérése és a beteg igényeinek figyelembevétele is szükséges.
5. A betegséglefolyás során bekövetkező állapotváltozások alkalmával és az onkoterápia váltásakor ismételtén újraértékelendőek a véralvadást gátló-kezelés indikációi, ellenjavallatai és a beteg igényei.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Mulder FI, Horváth-Puhó E, Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021; 137: 1959–69. <https://doi.org/10.1182/blood.202007338>
2. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334–1349. <https://doi.org/10.1002/cncr.25714>
3. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, et al. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer. *Thromb Haemost* 2020;120:702–713. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708481>
4. Mulder FI, Carrier M, van Doormaal F, et al. Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: results from an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18: 2622–2628. <https://doi.org/10.1111/jth.15001>
5. Ording AG, Skjoth F, Sogaard M et al. Increasing incidence and declining mortality after cancer-associated venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2021; 134: 868–876. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.01.031>
6. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458–464. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>
7. Ay C, Pabinger I, Cohen A. Cancer-associated venous throm-

- boembolism: burden, mechanism, and management. *Thromb Haemost* 2017; 117: 219–230. <https://doi.org/10.1160/th16-08-0615>
8. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28: 608–610. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa087>
9. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313>
10. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062–1072. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022>
11. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb* 2006; 12: 389–396. <https://doi.org/10.1177/1076029606293692>
12. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729–1735. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.15.1729>
13. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2015; 314: 677–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9243>
14. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016; 203: 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.166>
15. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemos* 2017; 30; 1(1): 14–22. <https://doi.org/10.1002/rth2.12002>
16. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–624. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711948>
17. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–2023. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.8034>
18. McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 411–421. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>
19. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599–1607. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915103>
20. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019; 30: 897–907. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz111>
21. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021; 121: 616–624. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720975>
22. Cohen A, Keshishian A, Lee T, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a US claims data analysis. *Thromb Haemost* 2021; 121: 383–395. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718728>
23. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020; 120: 1128–1136. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712098>
24. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncology* 2020; 2: 428–440. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.06.001>
25. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 61(1): 9–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
26. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927–974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004734>
27. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021; 160(6): e545–e608. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>
28. Alexander RL, Lopez-Fernandez 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; 00: 1–133. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
29. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2405–2409. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.0984>
30. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber S, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1028–1035. <https://doi.org/10.1111/jth.12923>
31. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022; 23: e334–347. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00160-7)
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-associated venous thromboembolic disease. Version 1.2022 <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0047>
33. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–80. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012385>
34. White C, Noble S, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e79–88. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(18\)30215-1](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(18)30215-1)
35. Tardy B, Picard S, Guirmand F, et al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 420–428. <https://doi.org/10.1111/jth.13606>
36. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711–719. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>
37. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720–728. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814630>
38. Leiva O, Newcomb R, Connors J, Al-Samkari H. Cancer and thrombosis: new insights to an old problem. *JMV* 2020; 45: 6S8–6S16. [https://doi.org/10.1016/s2542-4513\(20\)30514-9](https://doi.org/10.1016/s2542-4513(20)30514-9)
39. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 11: 4902–4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
40. Khorana AA, Kuderer NM, McCrae K, et al. Cancer associated thrombosis and mortality in patients with cancer stratified by khorana score risk levels. *Cancer Medicine* 2020; 9: 8062–8073. <https://doi.org/10.1002/cam4.3437>
41. Muster V, Gary T. Incidence, therapy, and bleeding risk – cancer-associated thrombosis in patients with glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12:1354–1366. <https://doi.org/10.3390/cancers12061354>
42. Covut F, Ahmed R, Chawla S, et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Br J Haematol* 2021; 193: 1213–1219. <https://doi.org/10.1111/bjh.17505>
43. Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2019 1; 17(7): 840–847. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7273>
44. Piedra K, Peterson T, Tan C, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRd) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol* 2022; 196: 105–109. <https://doi.org/10.1111/bjh.17772>
45. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2020; 190: 555–561. <https://doi.org/10.1111/bjh.16653>

Amit a kardiológus nem lát: a kardiotoxikus gyógyszerek daganatellenes hatásai

Rubovszky Gábor¹, Kocsis Judit², Torday László³,
Bittner Nóra⁴



A szerző
video-összefoglalója

¹Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok és
Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

²Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika, Szeged

⁴Uzsoki Utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

Levelezési cím

Dr. Rubovszky Gábor, e-mail: rubovszky.gabor@oncol.hu

A daganatellenes gyógyszeres kezeléseknek vannak rövid és hosszú távon jelentkező mellékhatásai. Az antraciklin-terápia és a szívelégtelenség közötti összefüggés rávilágított arra, hogy a mellékhatások lehetnek kardiális vagy tágabban kardiovaszkuláris (CV) jellegűek. A későbbiekben számos más onkológiai készítményről is kiderült, hogy vezethetnek CV-szövődményhez, amik egyrészt a daganatellenes kezelés sikerességét rontják, valamint szükségessé teszik kardiológusokkal való szoros együttműködést és a kardiológusok tájékozottságát ezen a téren. A kardiológusok elsősorban az onkológiai kezelések CV-mellékhatásait ismerik, valamint a szükséges diagnosztikus és terápiás lehetőségeket ezen mellékhatások elhárításához. Ugyanakkor kevesebb információjuk van az egyes kezelések daganatellenes hatásáról, hogy mi a jelentősége az egyébként sok esetben igen toxikus kezeléseknek. A célunk az volt, hogy a rendelkezésre álló keretek között felmutassuk néhány fontos jellemzőjét ezeknek a kezeléseknek. A téma nagysága az adott keretek között nem teszi lehetővé, hogy átfogó képet nyújtsunk, de a szerzők az egyes készítményeknél eltérő szempontokat is figyelembe véve igyekeztek az onkológiai kezelések és az azokat érintő megközelítés sokszínűségét érzékeltetni. A legújabb európai ajánlás alapján azokat a gyógyszercsoportokat vettük sorra, amiknél ismertem előfordul CV-mellékhatás.

Kulcsszavak: rosszindulatú betegségek, gyógyszeres kezelés, kardiális szövődmények, hatékonyság

What the cardiologist doesn't see: the antitumor effects of cardiotoxic drugs

Anticancer drug treatments have short-term and long-term side effects. The association between anthracycline therapy and heart failure has highlighted that side effects may be cardiac or more broadly cardiovascular (CV) in nature. Later, many other oncological preparations were also found to lead to CV complications, which on the one hand worsen the success of the antitumor treatment, and on the other hand require close cooperation with cardiologists and cardiologists' awareness in this field. Cardiologists are primarily familiar with the CV side effects of oncology treatments, as well as the essential diagnostic and therapeutic options to prevent these side effects. At the same time, they have less information on the anti-tumor effect of individual treatments, and the significance of otherwise very toxic therapies in many cases. Our aim was to present some important features of these treatments within the available framework. The size of the topic within the given framework does not allow us to provide a comprehensive picture, but the authors tried to show the diversity of therapies and the approach to them. Based on the latest European recommendation, we have listed the drug groups that are known to cause CV side effects.

Keywords: malignant diseases, medical treatment, cardiovascular complication, effectivity

Antraciklinek

Az első antraciklin a daunorubicin volt, amit egy streptomyces baktériumtörzsből vontak ki. A molekula nagyon sikeres kemoterápiás szernek bizonyult, azért intenzíven kerestek további antraciklin-vegyületeket. A klinikai gyakorlatban a leginkább a doxorubicin és a kevésbé kardiotoxikus epirubicin terjedt el, de használatos még a per os idarubicin és a liposzómába burkolt készítmények. Az antraciklinek indikációs köre széles az onkológiában. Elsősorban emlő-, petefészekdaganatban, lágyszövet-szarkómában, leukémiában, lymphómában és gyermekkori daganatokban alapvető szer. Más indikációkban, mint a gyomor-, méh-, húgyhólyag- vagy tüdődaganat, használata visszaszorult. A vegyületek toxicitása jelentős, ami nem is a korai és reverzibilis mellékhatások (hányás, neutropenia, hajhullás) miatt különösen érdekes, hanem a jellemzően irreverzibilis, szubakut vagy késői időszakban megjelenő szövődények miatt, mint amilyen a kardiotoxicitás vagy a második daganat (elsősorban akut mieloid leukémia, mielodiszplázias szindróma). A súlyos mellékhatások, elsősorban a kardiotoxicitás csökkenését célozzák a törekvések, hogy az antraciklineket el lehessen hagyni bizonyos esetekben, illetve olyan készítmények kifejlesztése, ami kevésbé káros a szívre. Az epirubicin kevésbé kardiotoxikus, de még sikeresebbek ilyen vonatkozásban a liposzómális készítmények. Az újabb vegyületekkel ugyan a hatékonyságot nem sikerült növelni, de a kezelést biztonságosabbá lehetett tenni (1).

Fluoropirimidinek

A fluoropirimidinek közül a legelterjedtebben használt az 5-fluorouracil (5-FU). 1957 óta még mindig az egyik legelterjedtebben alkalmazott kemoterápiás szer a gasztrointesztinális rákok kezelésére, mivel az intravénás 5-FU, illetve a per os 5-FU előgyógyszerek (prodrug), a capecitabin és az S-1, e rákok (colorectalis, gyomor-, hasnyálmirigy-, epeúti-, és vékonybélrákok) kombinált, bármely terápiás helyzetben (adjuváns, neoadjuváns, konverziós, palliatív) alkalmazott terápiáinak a gerincét képezik. Az 5-FU citotoxikus hatásmechanizmusa elsősorban a timidilát-szintáz (TS) gátlásán keresztül érvényesül, akadályozván a DNS-szintézist, de a tumorelles aktivitás az 5-FU metabolitok RNS-be történő beépülésén keresztül is megvalósul (2). Az 5-FU hatékonyságának javítására irányuló stratégiák közé tartozik a leukovorin konkomitáns alkalmazása, vagy a prodrug-formák alkalmazása. A capecitabin pl. a tumorszövetben alakul át 5-FU-vá a timidin-foszforiláz (TP) segítségével, míg az S-1-ben a tegafur mellé dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD)-gátló gimeracilt alkalmaznak (3). Egy másik életképes stratégia más kemoterápiás szerek, például oxaliplatin, irinotekán, vagy docetaxel hozzáadása az 5-FU-alapú kezelésekhez. Ezek az optimalizált sémák (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, FLOT, CAPOX, capecitabin, SOX) jelen-

tősen meghosszabbították a medián progressziómentes és teljes túlélést (PFS, OS) a metasztatikus GI-tumorkban szenvedő betegeknél, különösen, ha ezek targetált, vagy nem targetált biológiai szerekekkel kerülnek kiegészítésre (4–9). Adjuváns és perioperatív alkalmazásuk (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRINOX, FLOT, capecitabin, S1) szintén jelentős OS előnyt adtak a sebészi beavatkozásra kerülő betegek számára (4–9). A fluoropirimidin bázisú protokollok szintén elterjedten használtak a fej-nyaki tumorok és az emlőrák kezelésében is. A legelterjedtebb fluoropirimidin bázisú protokollok a táblázatban láthatóak (1. táblázat).

A fluoropirimidinekkel összefüggő kardiotoxicitás nem gyakori (a legtöbb vizsgálatban 8% alatti), de halálos is lehet. A leggyakoribb formája az angina, de jelentkezhet AMI, aritmiák, szívelégtelenség, akut pulmonális ödéma, pericarditis, vagy más EKG-eltérések formájában is. Felismerésük, adekvát ellátásuk és a kockázatnak kitett betegcsoport identifikálása különösen fontos, mert a gasztrointesztinális tumorokban szenvedő betegek esetében a fluoropirimidin bázisú protokollok az onkológiai terápia legalapvetőbb OS előnyt adó nélkülözhetetlen kezelési opciói.

Vaszkuláris endothelialis növekedési faktor

A vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) mediálta jelátviteli útvonal az aktiválódását követő érújdonképződés kapcsán kulcsszerepet játszik a tumoros növekedésben és a metasztázisok kialakulásában (10). E kulcsfontosságú folyamat gátlása történhet a VEGF ellen irányuló monoklonális antitestekkel (bevacizumab és bioszimilárisai), a VEGF befogására szolgáló olyan fúziós proteinekkal, amelyek a VEGF-receptorok bizonyos részeit tartalmazzák (alfibercept), vagy olyan különböző, sokszor multi-targetált tirozinkináz-inhibitorokkal (TKI), amelyek a VEGF-receptor (VEGFR) gátlásán túl egyéb, a tumorsejtek túléléséhez nélkülözhetetlen jelátviteli útvonalakat is célozhatnak (axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib és vandetanib). A VEGFR TKI-k számos tumortípusban hatékonyak egymástól eltérő TKI aktivitásaik miatt (2. táblázat). A vesesejtes karcinóma (RCC) kezelésében a VEGF-gátlók először monoterápiában, majd később immunterápiákkal kombinálva forradalmasították mind az első-, mind pedig a másodvonalas kezelést, előzőleg soha nem látott OS előnyöket biztosítva, és jelentősen megnövelve a hosszú távú túlélők arányát is. A VEGF-inhibitorok (VEGFI) bevezetése a hepatocelluláris karcinóma (HCC) kezelésébe hasonló előrelépést jelentett, ahol az első- és másodvonalas VEGFR TKI-k, majd az első vonalban alkalmazott modern VEGFI-immunterápia kombináció alkalmazása eddig soha nem látott OS eredményeket adott (11). Az anti-VEGF-kezelések kihagyhatatlanok a metasztatikus colorectalis karcinóma integrált kezeléséből, és jelentős szerepük van gyomortumorok terápiájában is. Ezekben az indikációkban első- és/vagy többedvonalban is hasz-

1. TÁBLÁZAT. A legelterjedtebb fluoropyrimidin bázisú protokollok és alkalmazási területük

A fluoro- pirimidin alapváz	A kiegészítő kemoterápiás szer	A kiegészítő biológiai szer	Kiegé- szítő immun- terápia	Protokoll neve	A kezelt tumor típusa	Az alkalma- zás vonala
5-FU	nincs	nincs	nincs	5-FU/LV	CRC, GC, BTC, SBC, HNSCC	adj., 1L, main- tenance, pall.
		Bevacizumab	nincs	5-FU/LV + bev	CRC	1L, 2L, mainte- nance
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	5-FU/LV + cet/ pani	CRC	maintenance
	Oxaliplatin	nincs	nincs	FOLFOX	CRC, GC, GEJAC, ESCC, BTC, SBC, PDAC	adj., 1L, 2L, LL
		Bevacizumab	nincs	FOLFOX + bev	CRC	1L, 2L
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	FOLFOX + cet/pani	CRC	1L, 2L, LL
		Trastuzumab	nincs	FOLFOX + trast	GC, GEJAC, EAC	1L
			Pembrolizumab	FOLFOX + trast+pembro	GC, GEJAC, EAC	1L
			Nivolumab	FOLFOX + nivo	GC, GEJAC, EAC, ESCC	1L
		Irinotecan	nincs	FOLFIRI	CRC, GC, BTC, SBC	1L, 2L, LL
			Bevacizumab	FOLFIRI + bev	CRC	1L, 2L
			Panitumumab, Cetuximab	FOLFIRI + cet/ pani	CRC	1L, 2L, LL
	Oxaliplatin, irinotecan	nincs	nincs	FOLFOXIRI	CRC	1L, LL
		Bevacizumab	nincs	FOLFOXIRI + bev	CRC	1L
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	FOLFOXIRI + cet/pani	CRC	1L
	Oxaliplatin, docetaxel	nincs	nincs	FLOT	GC, GEJAC, EAC	periop.
	Cisplatin	nincs	nincs	CF	GC, GEJAC, EAC, ESCC, HNSCC	1L, pall.
		Pembrolizumab	nincs	CF + pembro	HNSCC	1L
	Cisplatin, docetaxel	nincs	nincs	DCF	GC, GEJAC, EAC	1L
	Oxaliplatin, irinotecan	nincs	nincs	FOLFIRINOX	PDAC	adj., 1L, 2L, LL
	nal-irinotecan	nincs	nincs	nal-IRI/5-FU/ LV	PDAC	2L
	Cisplatin, docetaxel	nincs	nincs	TPF	HNSCC	1L, pall.
	Cyclophosphamid, metothrexat	nincs	nincs	CMF	BC	adj., pall.
	Cyclophosphamid, epirubicin	nincs	nincs	FEC	BC	adj.
	Cyclophosphamid, epirubicin, docetaxel	nincs	nincs	FECD	BC	adj., neoadj.
		Trastuzumab	nincs	FECD + trast	BC	adj., neoadj.

1. TÁBLÁZAT. A legerterjedtebb fluoropirimidin bázisú protokollok és alkalmazási területük (folytatás)

A fluoro- pirimidin alapváz	A kiegészítő kemoterápiás szer	A kiegészítő biológiai szer	Kiege- szítő immun- terápia	Protokoll neve	A kezelt tumor típusa	Az alkalma- zás vonala
capecitabin	nincs	nincs	nincs	capecitabin	CRC, GC, GEJAC, BTC, SBC, PDAC, BC	adj., 1L, 2L, LL, maintenance
		Bevacizumab	nincs	capecitabin + bev	CRC	1L, 2L, LL, maintenance
		Trastuzumab	nincs	capecitabin + trastuzumab	BC	pall.
		Lapatinib	nincs	capecitabin+lapatinib	BC	pall.
	Oxaliplatin	nincs	nincs	CAPOX	CRC, GC, GEJAC, ESCC, BTC, SBC, PDAC	adj., 1L, 2L, LL
		Bevacizumab	nincs	CAPOX + bevacizumab	CRC	1L, 2L, LL
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	CAPOX + cet/pani	CRC	1L, 2L, LL
	Irinotecan	nincs	nincs	CAPIRI	CRC	1L, 2L, LL
		Bevacizumab	nincs	CAPIRI + bev	CRC	1L, 2L, LL
	Cisplatin	nincs	nincs	CX	GC, GEJAC, EAC, ESCC	1L
		Trastuzumab	nincs	CX + trastuzumab	GC, GEJAC, EAC	1L
S1	nincs	nincs	nincs	S1	GC, GEJAC, EAC	adj., 1L, 2L, LL
	Cisplatin	nincs	nincs	SC	GC, GEJAC, EAC	1L
	Oxaliplatin	nincs	nincs	SOX	GC, GEJAC, EAC	1L

CRC: colorektális karcinóma, GC: gyomorkarcinóma, BTC: epeúti karcinóma, SBC: vékonybél-karcinóma, HNSCC: fej-nyaki laphámkarcinóma, GEJAC: gastro-oesophageális junction karcinóma, ESCC: oesophagus laphámkarcinóma, PDAC: pancreas ductalis karcinóma, EAC: oesophagus adenokarcinóma, BC: emlőrák, 1L: első vonal, 2L: másodvonat, LL: későbbi vonalak, periop.: perioperatív, adj.: adjuváns, neoadj.: neoadjuváns, pall.: palliatív.

nálhatjuk őket, kemoterápiával kombinálva vagy anélkül, minden esetben jelentős, teljes túlélésbeli előnyt realizálva. Az alkalmazott VEGF-k közül kiemelendő a bevacizumab, amely a legkiterjedtebb indikációs körrel rendelkezik, s így a legszélesebb körben használatos.

Az anti-VEGF-kezelések kardiovaszkuláris toxicitásainak nagy része az általuk indukált hipertenzióhoz kötődik, de a VEGFR TKI-k esetében a szívelégtelenséggel és a ritmuszavarokkal is számolni kell. Emiatt rendkívül fontos az ilyen kezeléseken lévő betegek rendszeres kardiológiai monitorozása, s a fellépő kardiális toxicitás adekvát menedzselése, mert az esetek túlnyomó többségében nem tudunk a betegeknek más hatásos terápiás lehetőséget felajánlani.

Epidermális növekedésfaktor-receptor-gátlók

Az epidermális növekedésfaktor-receptorok (EGFR-ek) és a hozzájuk köthető jelátviteli útvonalak egy olyan komplex jelátviteli kaszkád fő alkotóelemei, amely mo-

dulálja a rákos sejtek növekedését, differenciálódását, adhézióját, migrációját és túlélését. Fontos szerepet játszanak az emlő-, a tüdő-, a nyelőcső-, a vastag- és végbélrákokban, valamint a fej-nyaki tumorokban. Fontos kiemelni, hogy az EGFR-receptor-blokkolása csak akkor működik, ha a jelátviteli útvonal sejten belüli elemei közül a KRAS-, és az NRAS-, valamint a BRAF-proteinnek nem érintettek aktiváló mutációval. Az EGFR TKI-k megjelenése áttörést jelentett az EGFR-aktiváló mutációkkal rendelkező nem kisesejtes tüdőrák kezelésében, s ez különösen igaz a második, illetve a 3. generációs ilyen gyógyszerekre, amelyek alkalmazása masszív OS előnyt ad az indikációnak megfelelő betegpopulációban. A colorectalis indikációkkal rendelkező EGFR monoklonális antitestek a legjobb OS-eredményeket adják a RAS vad és bal oldali vastag- és végbéltumorok kezelésében. Mivel a RAS vad colorectalis tumorok a legmagasabb teljes válaszarányt adják, ez a tumoros tünetek gyors enyhítésén kívül lehetővé teszi az előzőleg nem eltávolítható, többnyire a májban elhelyezkedő metasztatizáló sikeres kuratív célú reszekcióját (3. táblázat).

2. TÁBLÁZAT. A vaszkuláris endothelialis növekedésifaktor-gátló gyógyszerek és indikációik

Gyógyszer	Típus	Célpont	Befogadott indikációk	Az indikációk részletei
Axitinib	TKI	VEGFR1-3, c-KIT, PDGFR	RCC	1L, pembrolizumabbal; 2L
Cabozantinib	TKI	MET, VEGFR2, RET, AXL, FLT3	MTC, RCC, HCC	RCC: nivolumabbal 1L, monoth. 2L; HCC: 2L; MTC: 1L
Lenvatinib	TKI	VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR, c-KIT, RET	TC, RCC, HCC	TC, HCC: 1L; RCC: 1L pembrolizumabbal, 2L, everolimussal
Pazopanib	TKI	VEGFR1-3, PDGFR, FGFR, c-KIT	RCC, STS	1L
Regorafenib	TKI	VEGFR1-3, PDGFR, c-kit, RET, RAF-1	CRC, GIST, HCC	CRC, GIST: LL; HCC: 2L
Sorafenib	TKI	VEGFR2-3, RAF-1, B-RAF	RCC, HCC, TC	1L
Sunitinib	TKI	VEGFR2, PDGFR, c-KIT	RCC, GIST, PNET	RCC: 1L; GIST, PNET: 2L
Vandetanib	TKI	VEGFR2-3, EGFR	MTC	1L
Aflibercept	Fusion protein	VEGF	CRC	2L, FOLFIRI-val
Bevacizumab	IgG1	VEGF	CRC, NSCLC, RCC, BC, OC, EMC, HCC	Kemo- és immunterápiákkal kombinációs kezeléseken, 1L, 2L
Ramucirumab	IgG1	VEGFR2	NSCLC, GC, GEJC, HCC, CRC	Kemoterápiával kombinációs kezeléseken, vagy anélkül, 2L, vagy LL

TKI: tirozinkináz-inhibitor, RCC: vesekarcinóma, MTC: medulláris pajzsmirigy-karcinóma, HCC: hepatocelluláris karcinóma, TC: pajzsmirigy-karcinóma, STS: lágyszövet-szarkóma, CRC: colorectalis karcinóma, GIST: gasztrointesztinális stromalis tumor, PNET: pancreas neuroendokrin tumor, NSCLC: nem kis Sejtes tüdőrák, BC: emlőrák, OC: ováriumkarcinóma, EMC: endometrium-karcinóma, GC: gyomorrák, GEJC: gastroesophagealis junctio karcinóma, 1L: első vonalban, 2L: másodvonalon, LL: többérvonalban, monoth.: monoterápia

HER2-receptor

A HER2-receptor sikeres terápiai célpont több daganat esetében. Az emlődaganatoknak és gyomordaganatoknak is nagyjából 15-20%-ánál lehet kimutatni a HER2-gén amplifikációját vagy a HER2-fehérje bőséges kifejezését (overexpresszió). Készítmények széles körét tudjuk hasz-

nálni ezekben a betegségekben. A legismertebb az antitest trastuzumab (eredeti nevén Herceptin). Ugyancsak antitest a pertuzumab, ami a trastuzumab hatékonyságát javítja jelentős mértékben, áttétes daganatban egy évvel növelve meg az életkilátást (12). Mostanra több tirozinkináz-gátló is elérhető, bár Európában egyelőre hármat

3. TÁBLÁZAT. Epidermális növekedésifaktor-receptor-gátlók, a törzskönyvezett indikációk és a főbb biomarkerek

Gyógyszer	Target	Indikáció	Indikáció részletei
erlotinib	EGFR TKI, 1. generációs	NSCLC, mPDAC	NSCLC: 1L, EGFR-aktiváló mutáció esetén, mPDAC: 1L, gemcitabinnal
gefitinib	EGFR TKI, 1. generációs	NSCLC	EGFR-aktiváló mutáció esetén
dacomitinib	EGFR TKI, 2. generációs	NSCLC	1L: EGFR-aktiváló mutáció esetén
afatinib	EGFR TKI, 2. generációs	NSCLC	1L: EGFR-aktiváló mutáció esetén, 2L: laphámrák, platina után
osimertinib	EGFR TKI, 3. generációs	NSCLC	adj.: EGFR exon 19 deléciók vagy exon 21 (L858R) szubsztitúciós mutációk; pall.: aktiváló EGFR mutáció esetén; EGFR T790M mutáció pozitív
mobocertinib	EGFR TKI	NSCLC	EGFR exon 20 inzerció mutáció esetén; platinán való progresszió esetén
lapatinib	EGFR, HER2 TKI	BC	HER2+ a/mBC: trastuzumab után capecitabinnal, vagy letrozollal
neratinib	EGFR, HER2, HER4 TKI	BC	HER2+ a/mBC: LL capecitabinnal; HER2+ eBC: kinyújtott adjuváns kezelés
vandetanib	EGFR, VEGFR TKI	MTC	
cetuximab	EGFRI AB	CRC, SCCHN	mCRC: RAS wt, 1L: FOLFIRI-vel, LL: irinotecannal, vagy monoterápia; BRAF V600E mut: LL, encorafenibbel; SCCHN: radioterápiával, 1L: 5-FU/cisplattinnal, LL: monoterápia
panitumumab	EGFRI AB	CRC	mCRC: RAS wt, 1L: FOLFOX-szal, LL: monoterápia
necitumumab	EGFRI AB	NSCLC	1L: gemcitabinnal és cisplattinnal

TKI: tirozinkináz-inhibitor, AB: antitest, NSCLC: nem kis Sejtes tüdőrák, PDAC: pancreas ductalis karcinóma, BC: emlőrák, MTC: medulláris pajzsmirigy-rák, CRC: colorectalis karcinóma, SCCHN: fej-nyaki laphámkarcinóma, a/m: előrehaladott/metasztatikus, m: metasztatikus, wt: vad típus, mut: mutáns, 1L: első vonal, 2L: másodvonalon, LL: későbbi vonalon

törzskönyveztek (lapatinib, neratinib, tucatinib). Ezek különböző klinikai helyzetekben alkalmazhatóak és szintén meghosszabbítják a túlélést (13). A legutóbbi időszak slágerei azok a készítmények, ahol antitesthez kötnek kemoterápiás molekulákat, az antitest gyógyszer-konjugátumok. Az első a trastuzumab-emtanzin, a fiatalabb és nagyon sikeres készítmény pedig a trastuzumab-derux-tecan (14). Mindegyik készítménynek van CV-rizikó (dominálan balkamrafunkció-csökkenést) fokozó hatása, ám szerencsére ez az újabb készítmények esetében sem volt nagyobb az eredeti trastuzumabhoz képest. A trastuzumab-derux-tecan új horizontot nyitott a HER2-ellenes kezelésben, mert ez az első készítmény, amely nemcsak a HER2-receptor amplifikációja, overexpressziója esetén sikeres, hanem a HER2-receptort gyengébben kifejező emlődaganatokban, sőt más daganatokban is, ahol korábban ilyen kezelés nem jött szóba (15).

Endokrin terápia hatékonysága a kardiovaszkuláris mellékhatások tükrében

Az endokrin terápia tulajdonképpen a legrégebbi „célzott kezeléseket” jelentik a klinikai onkológia gyakorlatában. A hormonérzékeny daganatok – így a prosztata- és az emlőrák nagy része, illetve az endometrium-tumorok egy kis hányada – az őket stimuláló specifikus hormonhatás (tesztoszteron, ösztrogén) hiányában nem tudnak növekedni, osztódni és végül apoptózis révén elpusztulnak. Az endokrin kezelések hatásukat hosszú távon fejtik ki, s a több éven át tartó hormonmegvonás olyan metabolikus változásokat okozhat, ami fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot. Ezért minden olyan prosztata- vagy emlődaganatban szenvedő páciensnél, aki több éven át részesül endokrin kezelésben, kiemelten figyelni kell az anyagcsere-paramétereket, az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorokat és agresszív prevenció módszereket kell bevezetni a kardiovaszkuláris (CV) kockázat csökkentésére.

Endokrin terápia prosztatarákban

A prosztata- és emlődaganat alapkezelése az androgén deprivációs terápia (ADT), amely mind a korai, mind az előrehaladott daganatok ellátása során az elsődleges, esszenciális endokrin terápia. Hosszú távon metabolikus elváltozásokat indukál (súlygyarapodás, visceralis zsírmennyiség fokozódása, inzulinrezisztencia, dyslipidaemia), ami fokozza a CV-események kockázatát. Úgy tűnik, a kémiai kasztráció két módja, a GnRH-agonista és -antagonista kezelés között különbség van kardiotoxicitás tekintetében az utóbbi gyógyszer-csoport javára, így a terápia megválasztásában ez is megfontolandó szempont lehet főként, ha még több hosszú távú összehasonlító vizsgálat erősíti meg ezeket az eredményeket. Az új hormonkészítmények, így az abirateron acetát vagy enzalutamid hozzáadása az ADT-hez tovább fokozhatja a kockázatot (16). A metasztatikus kasztrációrezisztens

prosztata- és emlődaganatban szenvedők körében a klinikai vizsgálatok és metaanalízisek alapján mind a két új hormonkészítmény szignifikáns mértékben növeli a CV-események incidenciáját és kockázatát (16), ugyanakkor ezen új hormonkészítmények bevezetése forradalmasította az előrehaladott prosztata- és emlődaganat kezelését. Években mérhető az a terápiás előny, amit elérhetünk alkalmazásukkal, ezért nagyon fontos a rendszeres kardiológiai gondozás a prosztata- és emlődaganatos pácienseknél.

Emlőrák endokrin terápiaja

Az emlődaganatok döntő többsége (65-70%) hormonérzékeny (ösztrogén és/vagy progeszteronreceptor-pozitív), ezért a szisztémás kezelés alapját az endokrin terápia („antihormon-kezelés”) jelenti. Az endokrin terápia nem kifejezetten kardiotoxikus, de mivel hosszú éveken át tart a kezelés, a hormonterápia okozta metabolikus és egyéb változások összességében fokozzák a kardiovaszkuláris események kialakulását. Az adjuváns kezelés 5-10 év közötti időtartam, de a metasztatikus betegségben alkalmazott endokrin terápia is több évig használatosak. A szelektív ösztrogénreceptor-modulátor tamoxifent elsősorban premenopauzában lévő betegek kapják műtétet követően adjuváns kezelésként 5 vagy 5+5 évig, a betegség kiújulásának megelőzésére. Leggyakoribb várható kardiovaszkuláris mellékhatás a vénás trombózis, a különböző tanulmányok alapján ennek kockázata 1,64-7,1-szeres (17, 18). Az aromatázgátlók (AI) hosszú távú alkalmazása fokozza a dyslipidaemia, metabolikus szindróma, hipertónia, szívelégtelenség és szívinfarktus kockázatát, a CV-betegségek kockázatának 1,3-szeres növekedését észlelték (19). Az adatok elsősorban a nagy adjuváns vizsgálatokból derültek ki, ahol az új típusú gyógyszereket, az aromatázgátlókat a régi tamoxifenhez hasonlították (19, 20, 21). Jogosan merült fel a kérdés, vajon valóban gyakoribb-e a kardiális események aránya az aromatázgátlót szedő nők között? Ugyanis későbbi tanulmányok és metaanalízisek – főleg azok, ahol hormonterápiában nem részesülő nőket is bevontak – azt mutatták, hogy a tamoxifen védő hatású bizonyos CV-eseményekkel szemben, míg AI mellett ez a hatás elmarad, és ezért magasabb a CV-kockázat. Ezt igazolja egy nemrég megjelent vizsgálati eredmény is (17). Az mindenestre bizonyos, hogy az endokrin kezelések terápiás előnye messze felülmúlja a potenciális CV-kockázatot, korai emlődaganatban nagymértékben hozzájárul a kezelés a teljes gyógyuláshoz, előrehaladott betegségben pedig hosszú éveket jelent. A fentiek miatt nagyon fontos a CV-kockázat csökkentése az emlőrákból gyógyultaknál, vagy a hosszú túlélők körében, ideértve az életmódváltást is.

Az utóbbi évtized egyik legnagyobb fejlődését a CDK 4/6-gátlók bevezetése jelentette. Ezen sejtosztódást gátló szereket (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) a hagyományos endokrin terápiával kombinálva metasztatikus, hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív emlődaganatok

első, vagy másodvonalas kezelésében alkalmazzuk. A CDK 4/6-gátlók hozzáadása az endokrin terápiához (aromatáz-gátlóhoz vagy fulvesztránthoz) jelentős mértékben megnöveli a progressziómentes túlélést és a teljes túlélést is, először lehetett ebben a betegcsoportban 5 évnél hosszabb medián túlélést elérni, ami csaknem duplája a korábbi adatoknak. Ehhez a hatalmas túlélési előnyhöz képest relatíve alacsony árat kell fizetni a mellékhatásprofil tekintetében, a CDK 4/6-gátlók leggyakrabban tünetmentes, szövődménymentes cytopeniát okoznak, és az egyes készítményekre sajátos egyéb jól kezelhető mellékhatásokat. QT-megnyúlást elsősorban a ribociclib okozhat, ezért rendszeres EKG-ellenőrzésre van szükség, főként a kezelés első időszakában, valamint kerülni kell azon kísérő gyógyszereket, amelyek QT-nyúlást okozhatnak (21).

Anaplasztikus lymphoma-kináz (ALK)-gátlók

Az anaplasztikus lymphoma-kináz (ALK) a tirozinkináz-inhibitorok közül az inzulinreceptor-családba tartozik, elsődlegesen az agyban expresszálódik és az idegrendszer fejlődéséhez és felismeréséhez szükséges. Az ALK katalizálja a gamma-foszfát csoport átalakulását az adenosin-trifoszfátból tirozin maradvánnyá a szubsztrát fehérjén. Így a fehérje foszforilációja és a defoszforilációja kritikus reakciók, amelyek különböző enzimek által katalizáltak, és ezek számos sejtfunkcióban nagyon fontos szerepet töltenek be. Az ALK-gén aktivációja érintett a humán karcinogenezis számos folyamatában, mint az anaplasztikus nagy sejt lymphoma, tüdő-adenokarcinóma gyulladásos myofibroblastos tumor és a neuroblastoma kialakulásában (22). Ennek során más onkogénekkel fuzionálnak (NPM, EML-4, TIM) vagy amplifikálnak, mutálódnak vagy over-expresszálódnak. Az ALK egy transzmembrán tirozinkináz-receptor, a ligandkötő helye extracelluláris doménként helyezkedik el. Az aktiválódása után felgyorsítja a daganatos sejt osztozását. Azonban speciális célpontként szerepel az ALK-gátlók számára is, így szignifikáns hatékonyságot lehet elérni a gátlószerek alkalmazásával az ALK-pozitív daganatokban. Az EML-4 ALK-transzlokáció 1-4%-ban fordul elő a tüdő-adenokarcinómás betegekben (23), ritka mutáció, ezért fontos a szövettani mintából a multigén meghatározás (NGS), hiszen az ALK-gátlók alkalmazásának hatékonysága klinikai vizsgálatokkal igazolt. Az ALK-génátrendeződés döntően a fiatal, nem dohányzó tüdő adenokarcinómás felnőttek betegsége (22). Az EGFR és az ALK-mutáció kölcsönösen kizárják egymást. Sajnálatosan az ALK-mutációt hordozó betegek 30%-ában már a kivizsgálás pillanatában igazolható agyi metasztázis jelenléte, néha tünetmentesen. Az első generációs crizotinib monoterápiában történő alkalmazását az ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejt tüdőrák kezelése során multicentrikus vizsgálatban (PROFILE 1014) hasonlították össze az ALK-génátrendeződést mutató, korábban kemoterápiával előkezelt, progrediáló tüdődaganatos betegekkel.

A terápiás válasz szignifikánsan hatékonyabb volt (ORR: 74% vs. 45%, $p < 0,001$) (23). Az ALEX-vizsgálatban az első generációs crizotinib hatékonyságát head-to-head hasonlították össze a második generációs alectinibbel, és jelentős hatékonyságbeli előny igazolódott, az agyi metasztázisok kivédésében is. Az alectinib már első választásként adható az ALK-pozitív tüdő-adenokarcinómás betegeknek. Speciális hatásmechanizmusa révén a vér-agy gáton belül is magas koncentrációt ér el (24, 25). Preklinikai adatok szerint az alectinib nem szubsztrátja a „drug-efflux-transzporter” proteinnek, így nem távozik aktív transzport révén az agyból. Abban az esetben, ha a kezelés ellenére progresszió következik be (1-1,5 év után) rezisztens klónok veszik át a „driver” szerepet. Amennyiben a progressziót még mindig az ALK-mutáció tartja fenn (javasolt szövettani biopszia a metasztázisból) újabb generációs ALK-gátló adása indokolt (25, 26). Második generációs ALK-gátló a brigatinib és a ceritinib, amelyek klinikai hatékonyságát és első vonalban történő alkalmazását az ALTA1 (brigatinib) és az ASCEND-1 (ceritinib) vizsgálat igazolta (27, 28). A harmadik generációs lorlatinib agyi penetrációja még kifejezettebb, így az agyi metasztázisok kivédésében is hatékonyabb, mint az első- és második generációs ALK-gátlók (crizotinib, alectinib). Első vonalban való hatékonyságukat a CROWN-vizsgálat igazolta (29). Mellékhatásprofiljuk közel azonos, pneumonitis, QT-megnyúlás, bradycardia.

Bruton tirozinkináz- (BTK) inhibitorok

A BTK a B-sejt-receptortól induló jelátviteli út központi szereplője. Gátlása a B-sejt malignitások vezethet terápiás hatáshoz. Ilyen betegségek a krónikus limfoid leukémia (CLL), a köpenysejt lymphoma (MCL), a follikuláris lymphoma, a marginális zóna lymphoma, a kis limfocitás lymphoma (SLL) és a Waldenström-macroglobulinaemia (WM). Nem hematológiai indikáció a krónikus graft-versus-host betegség. A csoport első sikeres képviselője az ibrutinib volt. Számtalozó toxicitással jár alkalmazása. Vérzés 50%-ban, pitvarfibrilláció 16%-ban, vérnyomás-emelkedés 40%-ban jelentkezett. A következő generációs acalabrutinib és zanobrutinib mellékhatásprofilja kedvezőbb, pl. a zanobrutinib esetében pitvarfibrilláció 1,9%-ban, vérzés 2,5%-ban jelentkezett. A BTK-gátlókat, bár kombinációban is vizsgálták, monoterápiaként is igen hatékonyak, kiváltják a kemoterápiát. CLL/SLL esetén 90% felett eredményeznek jelentős tumorválaszt és az esetek legalább harmadában komplett remissziót. Közel hasonló eredménnyel alkalmazzák MCL-ben, ahol a tumorválasz 66-84% között volt, míg a komplett remisszió aránya 42-67% között. A nehezen kezelhető WM esetében is 40-80%-ban hatásosak voltak ezek a készítmények (30).

BCR-ABL tirozinkináz-gátlók

A BCR-ABL-gátló imatinib bevezetése igazi áttörés volt. A krónikus mieloid leukémia (CML), majd a gasztrointesztinális stromális tumor (GIST) esetében hozott

kivételes túlélési előnyt (31, 32). Több éves követés mellett is a túlélési arány CML-ben 90% felett maradt, míg GIST esetében a túlélés meghaladta az 50 hónapot (33). A későbbi, újabb generációs készítmények (a második generációs bosutinib, dasatinib, nilotinib, és a harmadik generációs ponatinib) imatinibrezisztens esetben is hatékonyak lehetnek (34). A kardiovaszkuláris mellékhatásprofiljuk eltérő, a dasatinib gyakrabban okoz pulmonalis hipertóniát, szívelégtelenséget, pleurális vagy perikardiális folyadékfelfozorodást, a nilotinib és a ponatinib főleg artériás vagy vénás érelzáródást okozhat, bár ezek mind a teljes csoportra jellemző mellékhatások. QT-szakasz-megnyúlást csak a második generációs készítményeknél észleltek. A legjobb mellékhatásprofilal az imatinib rendelkezik (35).

RAF- és MEK-gátlók

Elsősorban a melanoma malignum kezelésében lett elfogadott a RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) és MEK- (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase) inhibitor kezelés. Akkor lehet ezeket alkalmazni, ha a daganatban BRAF- (V600) mutációt lehet kimutatni, ami a melanomák mintegy 50%-ában fellelhető. A kombináció mellett a hatékonyság fokozott és érdekes módon egyes kután mellékhatások ritkábban fordulnak elő (36). A kardiovaszkuláris mellékhatásokért elsősorban a MEK-gátlók felelősek. Jelenleg három BRAF-gátló (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) és négy MEK-gátló (trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib) került törzskönyvezésre. A leghatékonyabbnak az encorafenib-binimetinib kombinációt tartják, amivel 3 évet meghaladó túlélést lehet elérni áttétes melanomában (37). Kevésbé kiterjedten, de más daganatfajtában is használatosak a BRAF-MEK-gátló kombinációk. Ilyen a BRAF (V600) mutációt tartalmazó tüdő- vagy vastagbél-daganat, ahol a mutáció nélküli tumorokhoz képest általában rosszabbak az életkilátások. A célzott kezeléssel számottevően lehet javítani a túlélésen (38, 39).

Myeloma multiplex

A myeloma multiplex kezelésében ma elfogadott minden elsődlegesen alkalmazott készítménynek van kardiotoxikus hatása (35). A terápia alapszerének számítanak egyes kemoterápiás készítmények (elsősorban melfalan), immunmodulálók (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid), proteosoma-gátlók (bortezomid, carfilzomib) és antitestek (leginkább alkalmazott a daratumumab). Gyakran, akár 10% feletti gyakorisággal jelentkezik vérnyomás-emelkedés, pitvarfibrilláció, vénás tromboembólia, ritkábban szívelégtelenség, akut koronáriaszindróma. Jó általános állapotú pácienseknél indukciós terápiával javasolt kezdeni, ami immunmoduláló, proteosoma-gátló és dexamethason kombinációja. Ezt követi a nagy dózisú melfalankezelés és az autológ csontvelő-transzplantáció (ASCT), végül fenntartó

immunmoduláló. A különböző kombinációk között észleltek hatásban és mellékhatásban is különbséget, de elmondható, hogy nagyon hatásos kezelésekről van szó. A fenntartó kezelésig az esetek 71-82%-ában nem lehet kimutatni minimális reziduális betegséget sem, a medián progressziómentes túlélés (PFS) meghaladhatja az 50 hónapot, a medián teljes túlélés (OS) 6,5 év körül alakul. Még olyan betegeknek is, akiknél ASCT nem lehetséges, a kombinált kezeléssel a medián PFS elérheti a 3 évet és 3 évnél az OS 80% körüli lehet (40, 41).

„Immun-checkpoint” inhibitorok

Az immunterápiában alkalmazott gyógyszerek hatásának elve, hogy a daganatsejtek által is kiváltott, a saját egészséges sejtek védelmére szolgáló természetes immunsuppressziót gátolva (a gátlás gátlásaként), daganatellenes immunaktivációt eredményeznek, amelynek következtében az immunrendszer képes fellépni a daganatsejtek ellen, elpusztítva azokat. Többségében biomarkerek igazolásához kötött alkalmazásuk (PD-1, PDL-1, TMB, MSI). Áttörést hoztak a hematológiai és a szolid tumorok kezelésében egyaránt. A melanoma, tüdődaganatok, vesedaganatok, tripla negatív emlődaganatok és az MSI-pozitív béldaganatok, fej-nyak daganatok és nőgyógyászati daganatok esetében is hatékonyan alkalmazhatók.

A tumort infiltráló regulátor T-sejtek fontos szerepet játszanak a tumor immunsuppresszív mikrokörnyezetének kialakulásában, ezáltal a tumor növekedésében. Egy másik lehetőség, ha a daganatsejtek olyan felszíni molekulákat expresszálnak, amelyek a limfocitákat inaktivációra, apoptózisra készítik. Ilyen folyamatokban szerepet játszó molekula a CTLA-4 (citotoxikus T-lymphocita antigén-4), a PD-1 (programozott sejthalál protein-1), valamint ligandja, a PD-L1. Jelentőségüket mutatja, hogy a CTLA-4- és PD-1-receptorok felfedezéséért *James P. Allison* és *Tasuku Honjo* 2018-ban átvehették az orvosi Nobel-díjat. A T- és B-limfocitákon, makrofágokon és dendritikus sejteken fiziológiásan is expresszáldó PD-L1, amely a daganatsejtek felszínén is megtalálható, valamint a főleg makrofágok és dendritikus sejtek által expresszált PD-L2 a PD-1-hez való kötődéssel az immunreakció leállítását, továbbá a citotoxikus T-sejt apoptózisát vonja maga után (42). Az immunválasz-aktiváció azonban nem szelektív, nem csak daganatos szövetekre korlátozódik, ezért a kialakuló mellékhatások az egészséges szövetek elleni autoimmun reakciók formájában jelennek meg. Leggyakrabban a bőr, a tápcsatorna, a máj, a tüdő és az endokrin szervek érintettsége jelentkezik (az előfordulás sorrendjében). Ritkán, de életet veszélyeztető mellékhatásokként jelentkezhetnek a szíveredetű és neurológiai mellékhatások. Kezelésükben alapvető a korai felismerés és az immunsuppresszáns szerek megfelelő dózisban történő alkalmazása (43). A PD-1/PDL-1-gátló kezelés során a leggyakrabban előforduló mellékhatás a bőrtünetek mellett a fáradtság (44, 45). A mellékhatások az esetek legnagyobb részé-

4. TÁBLÁZAT. A PD-1-gátlók (nivolumab, atezolizumab, pemrolizumab), aPDL1-gátlók (durvalumab, avelumab) és a CTLA4-gátlók (ipilimumab, tremelimumab) legjelentősebb mellékhatásai

Mellékhatás	Jellemzői
Bőrtoxicitás	A bőr érintettsége szinte a leggyakrabban előforduló mellékhatás, amely az első hetekben jelentkezik, ritkán alakul súlyos fokú mellékhatássá (46, 47, 48)
Gasztrointesztinális toxicitás	Döntően a CTLA-4-ellenes kezelés során jelentkezik, de PDL-1-kezelés során is előfordulhat (49, 50)
Hepatotoxicitás	Az esetek 5-10%-ában fordul elő monoterápia során, ekkor csupán 1-2% grade 3 fokozatú, kombináció alkalmazása során viszont 25-30%-ra emelkedik az előfordulási arány (51)
Pneumonitis	Nagyon változó klinikai és radiológiai képben jelentkezhet, elsősorban a PD-1/PD-L1-gátlók kezelése során észlelhetők (52, 53). Másfélszer gyakrabban jelentkezik, mint a CTLA-4 alkalmazása során. Súlyos, életveszélyes kórforma lehet az akut intersticiális pneumonitis. Az anti PD-1/PD-L1-kezelés során 20-40%-ban észleltek a köhögést és diszpnoét, de grade 3 fokozatú 2-8% volt (54, 55)
Endocrinopathiák és más ritka mellékhatások	1. Pajzsmirigy-eltérések. 2. Hypophysitis. 3. Diabetes mellitus (1-es típusú). 4. Primer mellékvesekéreg-elégtelenség. 5. Neurológiai mellékhatások. 6. Kardiális mellékhatások. Nagyon ritka (1% alatt), de életet veszélyeztető mellékhatás a myocarditis, pericarditis, ritmuszavarok. Ezek pontos elbírálása kardiológus konzíliumot igényel. 7. Reumatológiai mellékhatások (56, 57, 58)

ben a kezelés kezdeti szakaszában, jellemzően az első 3 hónapban jelentkeznek. Az időfaktornak kiemelt szerepe van a mellékhatások elhárításában (4. táblázat).

CAR-T-sejtes kezelés és tumorinfiltráló limfocita (TIL)-kezelés

Mindkét módszer a páciens saját limfocitáit használja fel és a kardiovaszkuláris mellékhatásokat elsősorban a szövődmenyként esetenként jelentkező citokinfelszabadulási-szindrómával (CRS) hozzák összefüggésbe. A CAR-T (kiméra antigén receptor T) sejt kezelés esetén a T-limfocitákat ferezissel nyerik, transzfektálják egy specifikus T-sejt-receptort kódoló génnel, majd az így kapott CAR-T-sejteket szaporítják és visszaadják a páciensnek. Jelenleg refrakter akut limfocitás leukémia, refrakter agresszív diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) és refrakter myeloma multiplex kezelésére használják. Refrakter DLBCL esetében a medián OS az egy évet meghaladja, egyes közlések szerint a két évet is eléri (58).

A TIL-kezelés esetében a daganatból sebészileg távolítanak el, majd a preparátumból sejtes szuszpenziót készítenek általában enzimatisz utón. IL-2-vel aktiválják a T-limfocitákat, amik megemésztik a tumorsejteket. A T-limfociták további szaporításával 5-6 hét alatt érhető el a beadandó mennyiség. Limfocita-depléción céljából előkészítő kemoterápiát alkalmaznak, mielőtt beadnák a TIL-készítményt (59). Pozitív klinikai eredmények melanoma malignumban állnak rendelkezésre. Erősen előkezelte betegek körében 41%-ban észleltek szignifikáns tumorcsökkenést (parciális remissziót), a medián teljes túlélés 17 hónap volt (60).

Figyelemre méltó, hogy a CAR-T-sejtes kezelés esetén megfigyelhető a túlélési görbe ellapulása (plató alakul ki), illetve az, hogy a TIL-kezelésre reagáló betegségek 45%-a, ezen belül a komplett remissziót mutató esetek közel mindegyike (96%) remisszióban volt hároméves követés után. Ezek a jelenségek az immunrendszer tartós tumorelleses hatását, reaktivációját mutatják és a tartós gyógyulás lehetőségét rejtik magukban.

Következtetések

Az onko-kardiológia elindítója az antraciklinkezeléssel kapcsolatban kialakuló szívelégtelenség volt. Mostanra számos más CV-mellékhatásra is figyelemmel kell lenni. A klinikai vizsgálatoknak ma már elengedhetetlen része a kardiológiai követés. A CV-szövődmenyek önmagukban is jelentős morbiditással, esetenként mortalitással járhatnak. Azt is figyelembe kell venni, hogy a daganatellenes kezelés megszakítása vagy felfüggesztése szintén az életkilátások romlását okozhatja. Ezért kiemelt fontosságú a jelentős mellékhatások, így a CV-mellékhatások megelőzése, korai felismerése és megfelelő kezelése. Ugyancsak fontos az onkológusok és kardiológusok szoros együttműködése, ami a betegellátáson túl (konzíliumok, multidiszciplináris megbeszélések) közös tudományos erőfeszítésben is meg kell, hogy nyilvánuljon.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- Guarneri V, de Azambuja E. Anthracyclines in the treatment of patients with early breast cancer. ESMO Open 2022; 7: 100461. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100461>
- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer 2003; 3: 330–8. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>
- Malet-Martino M, Jolimaitre P, Martino R. The prodrugs of 5-fluorouracil. Curr Med Chem Anticancer Agents. 2002; 2: 267–310. <https://doi.org/10.2174/1568011023354146>
- Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, NCCN Guidelines, Version: 4.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
- Gastric Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
- Hepatobiliary Cancers, NCCN Guidelines Version: 3.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
- Pancreatic Adenocarcinoma, NCCN Guidelines Version: 1.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.

8. Colon cancer, NCCN Guidelines Version 2.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
9. Rectal Cancer, NCCN Guidelines, Version: 3.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
10. Siveen KS, Prabhu K, Krishnakutty R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15: 339–351. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170105124038>
11. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). *J Hematol Oncol* 2020;13:143. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00977-0>
12. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 519–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
13. Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2022; 33:321–329. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005>
14. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1143–1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
15. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 241–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112431>
16. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16: e645–e653. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.007>
17. Matthews AA, Peacock Hinton S, et al. Endocrine therapy use and cardiovascular risk in postmenopausal breast cancer survivors. *Heart* 2021; 107: 1327–1335. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317510>
18. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7: vii10–4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl941>
19. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1299–1309. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr242>
20. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 31–39. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx141>
21. Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, et al. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2019; 24: e1034–e1043. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0773>
22. Inamura, K., Takeuchi, K., Togashi, Y. et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009;22, 508–515. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.2>
23. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 448: 561–6. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
24. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision Medicine Takes on Drug Resistance. *Cancer Discov* 2017; 7: 137–155. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1123>
25. Zou Z, Xing P, Hao X, et al. Intracranial efficacy of alectinib in ALK-positive NSCLC patients with CNS metastases—a multicenter retrospective study. *BMC Med* 2022; 20:12. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02207-x>
26. Hrustanovic G, Bivona TG. RAS-MAPK in ALK targeted therapy resistance. *Cell Cycle* 2015;14: 3661–3662. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1096103>
27. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389: 917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
28. Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452–463. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00614-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00614-2)
29. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2018–2029. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027187>
30. Wen, T., Wang, J., Shi, Y. et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* 2021;35, 312–332. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01072-6>
31. Breccia M. Imatinib improved the overall survival of chronic myeloid leukemia patients in low- and middle-income countries: A therapeutic goal has been reached. *EClinicalMedicine* 2020; 19: 100277. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100277>
32. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
33. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–32. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.4452>
34. Saussele S, Haverkamp W, Lang F, et al. Ponatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia: Recommendations of a German Expert Consensus Panel with Focus on Cardiovascular Management. *Acta Haematol* 2020; 143: 217–231. <https://doi.org/10.1159/000501927>
35. 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). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
36. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015; 7: 122–36. <https://doi.org/10.1177/1758834014566428>
37. Liszczay G, Balatoni T. Néhány aktuális kérdés melanómában [Actual points of melanoma management]. *Magy Onkol* 2022; 66: 134–139.
38. Grothey A, Fakih M, Tabernero J. Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: a review of treatment options and evidence-based guidelines. *Ann Oncol* 2021; 32: 959–967. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.206>
39. Sforza V, Palumbo G, Cascetta P, et al. BRAF Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 4863. <https://doi.org/10.3390/cancers14194863>
40. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
41. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3279–3289. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.6679>
42. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf 2018.11.08
43. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): 119–142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
44. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375–2391. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>
45. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:49. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049>
46. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 368–376. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443>
47. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.035>
48. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.010>
49. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2283–2289. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.5716>
50. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 406–417. <https://doi.org/10.1111/apt.13281>
51. Collins M, Michot JM, Danlos FX. Gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-death-1 blockade. *J Crohns Colitis* 2017; 11 (suppl 1): S237. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.440>
52. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015; 373: 288–290, 2015. <https://doi.org/10.1056/nejmc1505197>
53. Vogel WV, Guislain A, Kvistborg P, et al. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol* 2012; 30: e7–e10. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.9693>
54. Torino F, Consello SM, Salvatori R. Endocrinological side –effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 278–287. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000293>
55. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709–717. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.2005>
56. Dadu R, Zobniw C, Diab A. Managing adverse events with immune checkpoint agents. *Cancer J* 2016; 22: 121–129. <https://doi.org/10.1097/jppo.0000000000000186>
57. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
58. Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9: CD013365. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013365.pub2>
59. Kumar A, Watkins R, Vilgelm AE. Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer. *Front Immunol*. 2021; 12: 690499. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.690499>
60. Dafni U, Michielin O, Llesma SM, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1902–1913. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz398>

Primer prevenció, kardiovaszkuláris rizikó optimalizáció daganatos betegekben: az életmód és a gyógyszeres terápia szerepe

Juhász Ágnes, Hajdú Anett, Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, 1083 Budapest, Tömő utca 25–29.

e-mail: dank.magdolna@med.semmelweis-univ.hu



A főszerkesztő
video-összefoglalója

A daganattelenes kezelések kardiovaszkuláris toxicitása kiemelt figyelmet igényel az onkológusok és a kardiológusok körében, ami egy új interdiszciplináris megközelítéshez vezetett a kardio-onkológia területén. Egyre több bizonyíték rámutat arra, hogy egyértelmű az összefüggés a kockázati tényezők és a kardiovaszkuláris, valamint a daganatos megbetegedések között. A dohányzás, az elhízás, a helytelen táplálkozás és az inaktív életmód mind növelik a szív- és érrendszeri és a daganatos betegségek kialakulását, amelyek ugyanakkor kedvezőtlenül befolyásolják az onkológiai kezelések kimenetelét is, ezáltal a korai mortalitás is emelkedni fog. A közös kockázati tényezők ismerete fontos a megelőzés szempontjából és ezek eliminálásával, az életmód mielőbbi megváltoztatásával hatékonyabb támogatást tud nyújtani a kezelése során, aminek következtében a halálozás lecsökken és a betegek életminősége is pozitív tendenciát mutat.

Kulcsszavak: kardiovaszkuláris, daganat, táplálkozás, életmód, életminőség

Primary prevention, cardiovascular risk optimization in cancer patients: the role of lifestyle and drug therapy

Cardiovascular toxicity of antitumor treatments requires special attention among oncologists and cardiologists, which has led to a new interdisciplinary approach in the field of cardio-oncology. A growing body of evidence points to a clear link between risk factors and cardiovascular and cancer diseases. Smoking, obesity, improper nutrition and an inactive lifestyle all increase the development of cardiovascular and tumor diseases, which at the same time can adversely affect the outcome of oncology treatments, thereby increasing early mortality. Knowledge of common risk factors is important for prevention, and by eliminating them and changing lifestyle as soon as possible, you can provide more effective support during treatment, as a result of which mortality will decrease and the quality of life of patients will show a positive trend.

Keywords: cardiovascular, tumor, nutrition, lifestyle, quality of life

Bevezetés

A szív- és érrendszeri, valamint a daganatos megbetegedések együttesen a halálesetek felét teszik ki szerte a világon. Egyre több bizonyíték arra utal, hogy ezen betegségek az egészségtelen életmóddal állnak össz-

szefüggésben. A törekvések célja a rizikófaktorok kiküszöbölése a betegségek megelőzése érdekében, valamint olyan stratégiák kidolgozása, amelyek képesek hatékonyan befolyásolni az életmódbeli tényezőket.

Tekintettel arra, hogy a rák és a szívbetegségek együttes kockázati tényezőkkel rendelkeznek, sok daganat-

tos páciens már a diagnózisának az időpontjában valamilyen szív- és érrendszeri nehézséggel küzd, ami megnehezíti az onkológiai kezeléseket. A terápia előrehaladtával a kardiotoxicitás elkerülése érdekében a daganatellenes kezelések módosíthatóak, de ez a hatékonyság csökkenését is eredményezheti, hiszen a kialakult kardiotoxicitás miatt jelentős dóziscsökkentést kell végezni, vagy akár a terápia megszakítására is sor kerülhet. Ily módon a közös rizikótényezők miatti szív-komorbiditás kockáztatja a daganatellenes kezeléseket, ami rosszabb eredményekhez vezet (1).

Sajnos még mindig nem beszélnek eleget arról, hogy a daganatos betegek kezelés utáni, ún. poszt-remissziós, illetve tartósan betegségmentes (és gyógyszermentes) időszakában is fokozott a kardiovaszkuláris komplikációk miatt bekövetkező halálozás rizikója. A megnövekedett rizikó hátterében különböző okok állnak. Ezek felmérése, észlelése, és a megfelelő intervenció alkalmazása azonban összehangolt többszakmás konzultációt igényel, amelyben a háziorvosok, kardiológusok és onkológusok közötti párbeszédre van szükség (2).

A dohányzás, mint kockázati tényező

A dohányzás a társadalmunk egyik legjelentősebb szenvedélybetegsége, és szerte a világon az egyik vezető megelőzhető halálok. Igazolták, hogy a dohányzás befolyásolással van a főbb szervek szerkezeti és funkcionális működésére, beleértve a tüdőt és az érrendszert is (3). Magyarországon sok olyan pozitív rendelkezést sikerült bevezetni, ami a dohányfogyasztás csökkenéséhez vezetett. Ilyen például a dohányzás zárt térben való tiltása, egészségvédő képek megjelenése a csomagoláson, többszöri jövedéki adóemelések, kiskereskedelmi rendszer átalakítása stb. Ezen intézkedések járultak hozzá a dohányzási prevalencia (2009-ben 38% vs. 2014-ben 30%), valamint a dohányfogyasztás (2012-ben 19,54 mrd szál vs. 2014-ben 14,87 mrd szál) csökkenéséhez (4). Ilyen és hasonló intézkedések továbbra is szükségesek a dohányzás nagyobb mértékben való visszaszorítása érdekében.

Az elhízás, mint kockázati tényező

A legújabb bizonyítékok rámutatnak arra, hogy a felnőttek több mint egyharmada elhízott és ma már egyértelmű, hogy az elhízás növeli a daganatos, valamint a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázatát. Hosszú távú kohorsz tanulmányok kimondják, hogy az elhízás a rákos halálozás jelentős kockázati tényezője, amely a férfiaknál 14%, a nőknél pedig 20%-ra tehető. A daganatos megbetegedések száma az elhízott nők esetében magasabb, ami az ösztadiol-termelésével áll összefüggésben, amely a halálozás növekedéséhez vezet ösztrogénérzékeny emlő- és petefészekrák kialakulása miatt. A felnőttkori testtömegváltozás összefüggésbe hozható a rák rizikójával. Minden 5 kg-os testtömeg-gyarapodás felnőttkorban 5%-kal emeli az emlőrák kockázatát, míg egy bypassműtét utáni nagymértékű fogyás, akár 60%-kal is csökkenti a daganatos halálozást. Tehát a testtömegcsökkenés elősegítése fontos egészségügyi előnyökkel jár együtt (1).

Az elhízással gyakran összefüggő metabolikus szindróma a daganatos betegség kialakulásának a fokozott kockázata. Metabolikus kockázati tényezők, mint a magas testtömegindex (BMI), hyperglykaemia és dyslipidaemia fokozott rák előfordulási gyakorisággal és mortalitással jár (5). Gyulladást elősegítő, a zsírszövetből származó citokinek, amelyek növelik a kardiovaszkuláris kockázatot, szintén serkentik a daganat növekedését és elősegítik a tumor elterjedését (6).

Az emlőrák kockázati tényezőjeként mind az elhízás, mind a 2-es típusú cukorbetegség a posztmenopauzális emlőrákban szenvedő nőknél a legerősebb és legkonzisztensebb. Ebben a populációban a legtöbb emlőrák ösztrogénreceptor-pozitív, és az elhízás fokozza az ösztrogén szintézisét a zsírszövetben az aromatáz fokozott expressziója révén. Az elhízás emlőrákra gyakorolt hatásának másik lehetséges mechanizmusa a gyulladásos faktorok fokozott jelenléte. A megnövekedett gyulladásos mediátorok növelhetik az emlőrák progressziójának és halálozásának kockázatát. E gyulladásos mediátorok némelyikéről, különösen a PGE2-ről kimutatták, hogy fokozza az aromatáztermelést az

1. TÁBLÁZAT. Biológiai mediátorok, a rák és az elhízás közötti összefüggés (1)

Biológiai mediátor	Alapvető tudományos bizonyítékok	Epidemiológiai bizonyítékok
IGF-1	↑ elhízásban és metabolikus szindróma esetén ↑ daganatnövekedés ↑ IGF-1-receptor a tumorsejtekben	Emlő-, colorectalis és prosztatarákhoz társul
Ösztrogén	↑ elhízásban ↑ tumorproliferáció	Emlő- és endometrium-daganathoz társul
II-6 és TNFα	↑ elhízásban és metabolikus szindróma esetén ↑ daganatnövekedés és terjedése	Emlő-, petefészek-, prosztata- és hepatocelluláris daganattal kapcsolatos
Leptin	↑ elhízásban ↑ daganatnövekedés és terjedése	Máj- és prosztatadaganathoz társul
Adiponektin	↓ elhízásban ↓ daganatnövekedés és terjedése	Fordított összefüggésben áll az endometrium-, emlő-, prosztata-, vastagbél-, gyomorrákkal

elhízott nők emlőiben, ami helyi ösztrogéntermeléshez vezet, és elősegíti a daganat növekedését. Az elhízás emellett együtt járhat inzulinrezisztenciával, a zsírszövet fokozott leptinszintézisével és az adiponektin szintézisének csökkenésével (7). Számos tanulmányban leírták az elhízás, a metabolikus szindróma és a rák mechanizmusának az összefüggését, valamint összegezték a biológiai mediátorokat, amelyet az 1. táblázat foglal össze (8). Az elhízott betegeknek fennáll a szívbetegség kockázata és hajlamosabbak a kardiotoxicitásra a daganattelenes kezelések során, ami hatással lehet a daganattelenes terápiák hatékonyságára is (1).

Az étrend, mint kockázati tényező

A krónikus, nem fertőző betegségek továbbra is a morbiditás és a mortalitás vezető okai maradnak világszerte, és többségük egészséges táplálkozással és életmóddal megelőzhető lenne. A daganatos megbetegedések kockázati tényezői főként egyéni és környezeti jellemzőkkel, valamint életmódbeli tényezőkkel kapcsolatosak: kiemelendő a fizikai aktivitás és az étrend szerepe. Az étkezési szokások megváltoztatása nagyban hozzájárulhat a rákkialakulás kockázatának csökkenéséhez.

A mediterrán diétát globálisan az egyik legegészségesebb táplálkozási formának tartják, köszönhetően a főként antioxidánsokban és gyulladáscsökkentő anyagokban gazdag ételek kombinációjának. Számos tanulmány kimutatta, hogy szoros kapcsolat van a mediterrán étrend életvitelszerű betartása és egyes krónikus betegségek (például szív- és érrendszeri betegségek, mozgásszervi betegségek, cukorbetegség stb.) és a daganatos megbetegedések között. A megfelelő étrendnek szerepe lehet a sejtek oxidatív és gyulladásos folyamatainak csökkentésében, valamint a DNS-károsodások, a sejtburjánzás, az angiogenezis, a gyulladások és az áttétek elkerülésében rejlő védőhatások elősegítésében, így ez egyike azoknak a betegfüggő hatékony módszereknek, amelyeket érdemes bevetni a daganatos betegségek elleni küzdelemben. Az elmúlt 10 évre vonatkozó irodalmi adatokat áttekintve körvonalazódott, hogy az étrend különösen akkor lehet meghatározó tényező a rák prevenciójában, ha az adherencia megfelelő és állandó (9).

A mediterrán étrend pozitív hatásai az antioxidánsok és gyulladáscsökkentő tápanyagok magas tartalmának köszönhető. Számos, a diétába beilleszthető ételt (hüvelyesek, friss gyümölcsök, zöldségek, diófélék, halak és olívaolaj) tartalmaz, amelyek védő hatást fejtenek ki a sejtdegeneráció és a rákos sejtek proliferációja elleni küzdelemben (10).

Figyelembe véve az egyes élelmiszerek és a rák kapcsolatát, a mediterrán étrend protektív hatása az olívaolajban, a borbán és a zöldségekben található magas polifenol-koncentrációval van összefüggésben, ame-

lyek mindegyike antioxidáns és gyulladáscsökkentő képességéről ismert (9). Emellett a gyümölcsök és zöldségek nagy mennyiségben tartalmaznak karotinoidokat és vitaminokat (például C- és E-vitamint), folátokat és flavonoidokat, amelyek antioxidáns tulajdonságokkal rendelkeznek, és lehetővé teszik a DNS-károsodások megelőzését (9, 11). A halakban, különösen a szardíniában és a makrélában, valamint a diófélékben/magvakban (mandula, dió és tökmag) nagy mennyiségben megtalálható omega-3 segít lelassítani a daganatok kialakulását. Feltételezett hatással bírnak a sejtek szaporodására, az apoptózisra, angiogenezisre és a gyulladásos folyamatokra (12). A teljes kiőrlésű gabonákban, zöldségekben, hüvelyesekben és gyümölcsökben található rostok, valamint az antioxidáns vitaminok és fitokemikáliák növelése csökkentik az inzulinrezisztenciát, gátolják a koleszterin felszívódását a bélben és a koleszterinszintézist a májban (9).

A mediterrán étrend jótékonyan befolyásolja a bél-mikrobiótát és az immunrendszert. A széketminták bakteriális DNS-ének összehasonlításával elhízott egyéneken végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a tartós mediterrán diéta dinamikusan modulálja a bél mikrobiom-összetételét, pozitív hatást kifejtve az egészségre. Javítja a jelenlévő baktériumfajok sokféleségét és metabolikus aktivitásukat. A polifenolok maguk is befolyásolják a hasznos és káros baktériumok taxonjainak arányát. A jótékony baktériumokat antioxidáns potenciállal rendelkező polifenolok és élelmi rostok táplálják, amelyek prebiotikumként szolgálnak a gazdaszervezetben élő baktériumok mikrobiális növekedéséhez. A hüvelyesekből, gyümölcsökből, zöldségekből és gabonákból származó vízben oldható élelmi rostok, amelyek bőségesen megtalálhatók a mediterrán étrendben, kedvező hatással vannak a bél-mikrobiótára. A szénhidrát polimerekből álló rostok emésztetlenül jutnak el a vastagbélbe, majd a bél mikroorganizmusai oligoszacharidokká és monoszacharidokká metabolizálják őket. Ezek az egyszerűbb cukrok növekedési szubsztrátként szolgálnak a jótékony mikrobák számára, amelyek védik a bél integritását. A mikrobióta tovább metabolizálja (fermentálja) ezeket a cukrokat rövid láncú zsírsavakká (SCFA-k), amelyek felszívódnak a véráramba, ami előnyös anyagcsere-hatásokat eredményez (13).

Az étrenddel kapcsolatos kutatások korlátját jelenthetik az élelmiszerek minőségére vonatkozó információk és a nyomonkövethetőség hiánya (pl. vegyszerekkel, antibiotikumokkal vagy hormonokkal kezelt vagy nem kezelt termékek), amelyek rizikófaktorok a daganatos betegségek kialakulásában. Ha a termékeknek ez a biológiai nyomonkövethetősége a gyümölcsök és zöldségek esetében nehéznek tűnhet, akkor ez a hús esetében különösen bonyolult, a halak esetében pedig gyakorlatilag lehetetlen (elsősorban a tengeri halaknál) (9).

A diéta követése különösen összetett lehet mind az élelmiszerek nehézkes beszerezhetősége, mind a me-

diterrán termékek iránti világkereslet kielégítésének nehézségei miatt, biztosítva ezzel egyidejűleg a kínált mennyiséget és minőséget. Ezért szükséges a prospektív tanulmányok számának növelése, amelyekben azt vizsgálják, hogy a mediterrán diéta folytatása hogyan csökkenti a daganatos betegségek kockázatát, figyelembe véve számos exogén változót, például földrajzi területeket (azok szennyezettségét), életmódot, örökletes tényezőket és az élelmiszerek eredetét (9).

Az inaktivitás, mint kockázati tényező

Felmérések alapján az inaktív életmód még a normál testtömegű egyéneknél is szív-morbiditással társul. Egy metaanalízis-vizsgálatban összehasonlítva az inaktivitást és a vele szemben lévő heti 150 perc mérsékelt testmozgást, a mozgás 14%-kal csökkentette a halálozást, illetve heti 300 perc 20%-kal csökkentette a mortalitást, mind a nők és mind a férfiak esetében. A legmagasabb szintű fizikai aktivitás 30%-kal mérsékli a szívelégtelenség kockázatát (14).

A fizikai aktivitás szívelégtelenségre gyakorolt védő hatása kardio-onkológiai szempontból lényeges, mivel egyes kezelési típusok a balkamra-diszfunkcióját okozhatják, ami szívelégtelenséghez vezethet.

Fizikai tréning minden stabil állapotú betegnek javasolt és elengedhetetlen a megfelelő gyógyulás érdekében. A megelőzés szempontjából az ajánlások heti 150 perces mérsékelt intenzitású aerob testmozgásra hívják fel a figyelmet. Ilyen dinamikus mozgásformák a séta, a kocogás, a futás, a kerékpározás vagy az úszás. A javasolt tréningpulzus az elért maximális frekvencia 70–85%-a. Magasabb rizikójú betegeknél (társbetegségek, balkamra-diszfunkció, életkor) az elért maximális frekvencia 50%-a kell, hogy legyen.

A daganatos betegek mozgásterápiájának egyik fő pillére a rezisztencián (ellenálláson) alapuló edzés (15), mivel jelentősen támogatja a fehérje beépülését az izomzatba. Az aerob és a rezisztenciaedzés fiziológiai hatásai közt fontos eltérések vannak: az aerob edzés megváltoztatja a mitokondriális és citoszol enzimek tevékenységét, a rezisztenciaedzés emeli a kontraktilis fehérjének a tömegét. Az edzés csökkenti a szarkopéniát és a testzsírt, fokozza az izomerőt és az életminőséget. A tanulmányok arra utalnak, hogy ha a mozgás a kezelés alatt is folytatódik, akkor fokozott perfúzió alakul ki, amely segítheti a gyógyszer hatékonyságát és javítja a hipoxiás mikrokörnyezetet. A rezisztenciaedzés bizonyítottan hatásos a szénhidrát-anyagcserére (16). A stabil állapotú betegek mozgásterápiája fokozza a fizikai terhelhetőséget, nem okoz károsodást, az életminőség javul és ez kedvezően hat a morbiditásra és a mortalitásra. Az utóbbi időben nagy hangsúlyt kap az életminőség megtartása, illetve fokozása, amelynek az egyik alappillére a megfelelő fizikai aktivitás, amelynek mértéke jól jelzi a betegek állapotát (17).

Tekintettel arra, hogy számos kemoterápiás szer – különösen az antraciklinek, a célzott terápiák, mint pl. a tirozinkináz-inhibitorok, valamint a sugárkezelések is emelhetik a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást ráktúlélőknél, ezért ennek megítélésére érdemes kalkulátorokat alkalmazni. Ilyen az ASCVD (Atherosclerotic CardioVascular Disease), ami figyelembe veszi az életkort, nemet, rasszot, koleszterin HDL-koleszterin-szintet, a szisztolés és diasztolés vérnyomást, az alkalmazott gyógyszereket, a diabetes mellitus meglétét, és a dohányzást. A magasvérnyomás-betegség, hyperlipidaemia és elhízás, diabetes mellitus gyakori kísérőbetegségek daganatos betegeknél, így ezekre talán több figyelem irányul. Ugyanakkor a belgyógyászat részterületekre történt felosztását követően ezeket a betegségeket több szakorvos látja el, és számos esetben nem történik közöttük kommunikáció (18).

Gyógyszeres terápia és prevenció

A daganatos betegségek terápiájánál alkalmazott, egyre eredményesebb biológiai és kemoterápiák a kardiovaszkuláris nem kívánt események megnövekedett kockázatával járnak együtt. Ebből következik, hogy a daganatos betegek körében a kardiovaszkuláris halálozás egyre nagyobb. A daganattelenes kezelések során a dilatatív cardiomyopathia kialakulásában az antraciklinek nagyon fontos szerepet játszanak. Az antraciklinek a kemoterápiás kezelések alapkövei, nagy hatékonyságuk miatt. Azonban alkalmazásukat a szívizom károsodása és az ennek köszönhetően kialakuló dilatatív megbetegedés akadályozza.

A kardiotoxicitást három típusba sorolják:

- akut,
- korai krónikus és a
- késői krónikus.

Az akut toxicitás azonnal kialakulhat a kezelés alatt és 2 héten belül a kezelés után. Ez a betegek 1%-ánál fordul elő, túlnyomórészt szupraventrikuláris aritmia, átmeneti balkamra-diszfunkció jelentkezik. A korai krónikus megjelenésű toxicitás a kezelés utáni egy éven belül alakul ki. Ez a leggyakoribb forma, a betegek jelentős hányadánál előfordulhat. A leggyakoribb tünet a bal kamra működésének a hanyatlása, ami általában szívelégtelenséggé alakul. A későn jelentkező krónikus toxicitás a kezelés utáni években is kialakulhat és gyakran visszafordíthatatlan. A daganattelenes terápiával kapcsolatos szívelégtelenség kialakulásának a kivédésére alkalmas gyógyszereket a 2. táblázat foglalja össze.

2016-ban az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) legújabb irányelvei alapján szükséges a betegek szoros megfigyelése. Tünetmentes betegek esetében elengedhetetlen elvégezni az echokardiográfia-vizsgálatot a kezelések során. A vizsgálat gyakoriságát a gondozó orvos dönti el az egészségügyi állapot alapján. A nyommonkövetési időszakban szükséges

2. TÁBLÁZAT. A kockázati tényezők, osztályozás, szűrés és megelőzés összefoglalása antraciklinek okozta kardiotoxicitás esetén (17)

Antraciklin kardiotoxicitás	
Rizikófaktorok	Klasszifikáció
• Életkor 65 felett vagy 18 alatt • Női nem • Afrikai–amerikai rassz • Kumulatív dózis • Bal kamrai diszfunkció • Hipertónia • Veseelégtelenség	• Akut toxicitás (1%) – 1 nap – 2 hét • Korai krónikus (98%) – 1 éven belüli • Késői krónikus (1%) – 1 éven túli
Szűrés	Megelőzés
• Anamnézis és fizikális vizsgálatban • Elektrokardiogram • Biomarkerek (troponin) • Echokardiográfia • Mágneses rezonancia (MR)	• Dexrazoxan • Liposzomális antraciklinek • Statinok • ACE-gátlók • AR-blokkolók • Béta-blokkolók

a kockázati tényezők értékelése és kezelése, beleértve az egészséges életmód, étrend, testmozgás szerepét. A kemoterápiás szer megválasztása mellett, számos stratégia alkalmazható a megelőzésére az antraciklin kardiotoxicitás elkerülése érdekében, miközben fenn tartja az antineoplasztikus hatást. Ilyen stratégia például az infúzió elhúzódozó beadási ideje (19). A továbbiakban nagyon fontos az egész életen át tartó felügyelet echokardiográfiával, a vizsgálatot legalább évente el kell végezni.

Hipertónia

Fontos, hogy a daganatos betegnél rendszeres legyen a tenzió mérése, nemcsak a vizitek során, hanem a beteg otthonában is. Cél szerű elérni a daganatos betegeknél a 140/90 Hgmm alatti értéket, diabetes mellitus és vesebetegség esetén pedig a cél a 130/80 Hgmm érték elérése. A betegeknél a kemoterápia alatt az EF értékének csökkenését megelőzendő gyakran alkalmaznak béta-blokkolót és/vagy angiotenzin-gátlót, ezért ha vérnyomáscsökkentésre van szükség, célszerű ezeket a gyógyszereket választani.

Diabetes mellitus

Ismert, hogy a kezeletlen diabetes mellitus, az elhízás és a hyperlipidaemia fibrózist indukálhat a szívizomzatban, ami szoros összefüggésben áll a daganatellenes kezelések által okozott kardiotoxicitással. Dietetikusok, táplálkozástudományi szakemberek bevonása is segíthet abban, hogy a betegeknél elérhető legyen a HbA_{1c} 7% alatti értéke (20).

Elhízottság

Szomorú tény, hogy a daganatot túlélők közel 40%-a elhízott, ami rizikót jelent nemcsak a kardiovaszkuláris események, de akár második daganat kialakulásában is. Egy antraciklinekkel és trastuzumabbal kezelt emlőrákos betegeken végzett vizsgálatban az elhízás független kockázati tényezőnek bizonyult, amely nagyobb kardiotoxicitással jár együtt, mint a nem elhízott betegeknél. Erre különösen figyelni kell, hiszen a HER2-pozitív emlőrákban áttét esetén a páciens szinte az élete végéig kaphat valamilyen HER2-gátló kezelést (21). Egyelőre még új lehetőség az ún. HER2-low betegek kezelése trastuzumab deruxetekánnal, így a betegek száma, akik biológiai kezelést kapnak, jelentős arányban növekedni fog.

A rákbetegek és túlélők edzésére és fizikai edzésére egy speciális modellt, az úgynevezett kardio-onkológiai rehabilitációt is javasoltak a szív- és érrendszeri betegségek kockázati tényezőinek feltárására, és a megfelelő prevenció kialakítására (22).

Következtetések

Napjainkban a daganatos betegek optimális kezelésénél a kockázati tényezők figyelembevétele szükségszerű. A kardio-onkológiai interdiszciplináris együttműködés elengedhetetlen, hogy lehetővé váljon a hatékony daganatellenes kezelések megvalósítása a kardiovaszkuláris betegséggel küzdők esetében is.

Az egész életre szóló diétás program kidolgozása és betartása létfontosságú. Az egészséges táplálkozás és életmód mintájának a mindennapi rutinba való beiktatása „csodaszer” a krónikus betegségek megelőzésében. A mediterrán diéta egészségügyi előnyei mára jól megalapozottak. Az étrendben alapvetően fontos élelmiszercsoportokban található fitokemikáliák és élelmi rostok (zöldségek, gyümölcsök, teljes kiőrlésű gabonák, hüvelyesek, diófélék és olívaolaj) gyulladásgátló és antioxidáns tulajdonságai, valamint a bél mikrobiom összetétele és működése révén kedvezően befolyásolják a gazdaszervezet egészségét.

Szükséges a compliance emelése a gyógyszeres kezelésben és az egészséges életmód hosszú távú fenn tartásában. A kardio-onkológia, mint feltörekvő tudományág, jó irányba halad ahhoz, hogy összehangolja a népesség egészségének a támogatására irányuló erőfeszítéseket, amivel megelőzhető a szívbetegségek és a daganatok túlnyomó többsége.

Már a daganatellenes terápia megkezdése előtt meg kell kezdeni a magas kockázatú betegek azonosítását, felmérni az alkalmazott kezelések kardiotoxicitását. Ugyanakkor a kockázatot előrejelző kérdőívek/algorithmusok egy része fejlesztés alatt áll, és sokat kell tenni azért is, hogy alkalmazásra kerüljenek a mindennapi gyakorlatban.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Johnson CB, Davis MK, Law A, et al. Shared Risk Factors for Cardiovascular Disease and Cancer: Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. The Canadian journal of cardiology 2016;32(7): 900–7. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.04.008>
2. Mohammed T, Parekh T, Desai A. Cardiovascular risk management in cancer survivors: Are we doing it right? World journal of clinical oncology 2021;12(3): 144–9. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i3.144>
3. Dahdah A, Jagers RM, Sreejit G, et al. Immunological Insights into Cigarette Smoking-Induced Cardiovascular Disease Risk. Cells 2022;11(20). <https://doi.org/10.3390/cells11203190>
4. Szócska M, Joó T, Vokó Z, et al. A dohányzás elleni küzdelem a 2010–2014 közötti időszakban. IME. 2017;XVI.(10): 11–7.
5. Stocks T, Bjørge T, Ulmer H, et al. Metabolic risk score and cancer risk: pooled analysis of seven cohorts. International journal of epidemiology. 2015; 44(4): 1353–63. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv001>
6. Mendonça FM, de Sousa FR, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? Metabolism: clinical and experimental 2015; 64(2): 182–9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.008>
7. Simpson ER, Brown KA. Minireview: Obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism. Molecular endocrinology (Baltimore, Md) 2013; 27(5): 715–25. <https://doi.org/10.1210/me.2013-101>
8. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. Obesity research & clinical practice 2013; 7(5): e330–41. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.05.004>
9. Mentella MC, Scaldaferrì F, Ricci C, G et al. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. Nutrients 2019;11(9). <https://doi.org/10.3390/nu11092059>
10. Tozzi Ciancarelli MG, Di Massimo C, De Amicis D, et al. Mediterranean Diet and Health Promotion: evidence and current concerns. Medical Research Archives 2017;5(7).
11. Pérez-Jiménez J, Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Contribution of Macromolecular Antioxidants to Dietary Antioxidant Capacity: A Study in the Spanish Mediterranean Diet. Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands) 2015; 70(4): 365–70. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0513-6>
12. Castelló A, Boldo E, Pérez-Gómez B, et al. Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study. Maturitas 2017; 103: 8–15.
13. Itsiopoulos C, Mayr HL, Thomas CJ. The anti-inflammatory effects of a Mediterranean diet: a review. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care 2022; 25(6): 415–22. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000872>
14. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. Circulation 2015; 132(19): 1786–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015853>
15. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. Annals of palliative medicine 2019; 8(1): 86–101. <https://doi.org/10.21037/apm.2018.08.02>
16. Thomas VJ, Seet-Lee C, Marthick M, et al. Aerobic exercise during chemotherapy infusion for cancer treatment: a novel randomised crossover safety and feasibility trial. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2020; 28(2): 625–32. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04871-5>
17. Myers J, Bawner CA, Haykowsky MJ, et al. Prognosis: does exercise training reduce adverse events in heart failure? Heart failure clinics 2015; 11(1): 59–72. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.08.012>
18. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. Circulation 2016; 133(11): 1104–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>
19. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. Heart Fail Rev 2021; 26(5): 1159–73. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09968-2>
20. Kosalka P, Johnson C, Turek M, et al. Effect of obesity, dyslipidemia, and diabetes on trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer. Current oncology (Toronto, Ont) 2019; 26(3): e314–e21. <https://doi.org/10.3747/co.26.4823>
21. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016; 34(26): 3157–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4846>
22. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2019; 139 (21): e997–e1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>



Gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus a hatékony gasztroprotekciónak szükségességéről antitrombotikus kezelés alkalmazásakor

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Kardiológusok Társaságának közös állásfoglalása

Herszenyi László¹, Aradi Dániel^{2, 3}, Békássy Szabolcs⁴,
Járai Zoltán⁵, Juhász Márk⁶, Kiss Róbert Gábor⁷,
Kolossváry Endre⁸, Nárdai Sándor⁹, Simonyi Gábor¹⁰,
Szőnyi Mihály¹¹, Tomcsányi János¹², Torzsa Péter¹³,
Tulassay Zsolt¹⁴, Vincze Áron¹⁵, Becker Dávid³



Becker Dávid
video-összefoglalója

¹Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Budapest; ²Balatonfüredi Állami Szívkórház, Balatonfüred
³Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; ⁴Országos Kórházi
Főigazgatóság, Budapest; ⁵Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil és
Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; ⁶Vasary Kolos Kórház,
Gasztroenterológia-Endoszkópia, Esztergom; ⁷Észak-pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Kardiológia
Osztály, Budapest; ⁸Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológiai Profil és Semmel-
weis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; ⁹Országos Mentális, Ideggyógyászati és
Idegsebészeti Intézet, Budapest; ¹⁰Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere
Központ; Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; Pécsi Tudományegye-
tem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs; ¹¹Észak-Közép-budai Centrum,
Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, Budapest; ¹²Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Bu-
dapest; ¹³Semmelweis Egyetem ÁOK, Családorvosi Tanszék, Budapest; ¹⁴Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati
és Hematológiai Klinika, Budapest; ¹⁵Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím:

Prof. dr. Herszenyi László, MTA doktora, e-mail: herszenyi.laszlo@gmail.com

Az antitrombotikus (thrombocytáaggregáció-gátló – TAG és antikoaguláns) szerek alkalmazása nélkülözhetetlen a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris – CV) betegségek kezelésében. Az antitrombotikus szerek alkalmazása azonban növeli a tápcsatornai vérzések kockázatát. A megelőzés során a CV és a gasztrointesztinális (GI) kockázati tényezőket egyaránt figyelembe kell venni és hatékony gyomornyálkahártya-védelmet (gasztroprotekciónak) kell alkalmazni. A gasztroprotekciónak alapja a hatékony savszekréció-gátlás. A protonpumpagátló (PPI)-szerek biztosítják a leghatékonyabb gasztroprotekciónak. Az antitrombotikus kezelés során az esetek egy részében nem történik hatékony gasztroprotekciónak, amely a PPI elégtelen alkalmazásával magyarázható. A hatékony gasztroprotekciónak illetően jelenleg nem áll rendelkezésre naprakész magyar útmutató vagy ajánlás. A közlemény a legújabb evidenciák tükrében, elismert hazai kardiológus és gasztroenterológus szakértők multidiszciplináris konszenzusa alapján összefoglalja az antitrombotikus kezelés során alkalmazandó gasztroprotekciónak legfontosabb gyakorlati szempontjait.

Kulcsszavak: antitrombotikus kezelés, thrombocytáaggregáció-gátló, antikoaguláns, tápcsatornai vérzés, gasztrointesztinális kockázat, kardiovaszkuláris kockázatot, gasztroprotekciónak, protonpumpagátló

Gastroenterologist-Cardiologist expert consensus addressing the need of effective gastroprotection during antithrombotic therapy

Antithrombotic (antiplatelet and anticoagulant) therapy is essential in the treatment of cardiovascular (CV) disorders. However, their use is associated with increased risk of gastrointestinal bleeding. During the effective prevention, both CV and gastrointestinal (GI) risks should be taken into account and effective gastroprotection should be used. The basis of gastric mucosal defence (gastroprotection) is effective gastric acid inhibition. Proton pump inhibitor (PPI) therapy provides the most effective gastroprotection. During antithrombotic therapy there is an insufficient use of effective gastroprotection, which can be explained by an underuse of PPIs. There are no up-to-date Hungarian recommendations regarding the effective gastroprotection. This paper aims to develop statements and guidance devoted to these specific issues through a review of current evidence by a multidisciplinary group of known experts from the field of cardiology and gastroenterology.

Keywords: antithrombotic therapy, anti-platelet, anticoagulant, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal risk, cardiovascular risk, gastroprotection, proton pump inhibitor

Bevezetés

Az antitrombotikus kezelés, amely gátolja a thrombus kialakulását alapvető fontosságú a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris – CV) betegségek kezelésében. Az antitrombotikumok két fő csoportját különböztetjük meg:

1. thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) szerek (pl. aszpirin-ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor);
2. antikoaguláns szerek: a) heparinszármazékok – nem frakcionált heparin, kis molekulású heparin, LMWH, b) K-vitamin-antagonisták (pl. warfarin, acenocumarol); c) új típusú, direkt orális antikoaguláns szerek (DOAC) (pl. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) (az irodalomban nem K-vitamin-antagonista néven is szerepelnek – NOAC) (1).

Az antitrombotikus kezeléseket leggyakrabban CV-betegségek másodlagos megelőzése céljából alkalmazzuk (2, 3).

Az antitrombotikus kezelés módjai

Az antitrombotikus kezelésnek alapvetően három lehetséges alkalmazási stratégiája ismert:

1. Egy TAG-szer alkalmazandó: iszkémiás szívbetegség (ISZB), perifériás artériás érbetegség, stroke vagy szívinfarktuson átesett betegek hosszú távú kezelésében.
2. Antikoaguláns monoterápia leggyakrabban pitvarfibrilláció, mechanikus műbillentyű, mélyvénás trombózis/pulmonalis embólia, thrombophylia esetén szükséges.
3. Egynél több antitrombotikus szer kombinációja válhat szükségessé:
 - kettős TAG-kezelés (dual-antiplatelet therapy – DAPT): akut szívinfarktus után egy évig, és tervezett pekután koronáriaintervenció (PCI) után 6 hónapig,
 - antikoaguláns és egy TAG-szer (kettős „mechanizmus”, dual-pathway; dual antithrombotic therapy – DAT); pitvarfibrilláló beteg szívinfarktus/PCI-je után 3-12 hónapig (részletesen lásd a következőkben),
 - strukturális intervenciók után egyéb tényezőktől függően TAG/DAPT/antikoaguláns/kettős antitrombotikus kezelés szükséges,
 - antikoaguláns és két TAG-szer (három kombináció): pitvarfibrilláló beteg akut szívinfarktus/PCI-je után 1 hét – 1 hónapig.

py – DAT); pitvarfibrilláló beteg szívinfarktus/PCI-je után 3-12 hónapig (részletesen lásd a következőkben),

- strukturális intervenciók után egyéb tényezőktől függően TAG/DAPT/antikoaguláns/kettős antitrombotikus kezelés szükséges,
- antikoaguláns és két TAG-szer (három kombináció): pitvarfibrilláló beteg akut szívinfarktus/PCI-je után 1 hét – 1 hónapig.

A TAG-kezelés főbb javallatai

TAG-kezelés ISZB, koronáriabetegségben

Koronáriabetegségben a TAG-kezelés legfontosabb javallatait és azok tudományos megalapozottságát az 1. táblázat foglalja össze.

TAG-kezelés alsó végtagi perifériás verőérbetegség esetén

Alsó végtagi perifériás verőérbetegségben a TAG-kezelés javallatait és azok tudományos megalapozottságát összefoglaló ajánlást a 2. táblázat tartalmazza.

TAG-kezelés neurológiai vonatkozásai

Agyi iszkémiát követően a TAG-kezelés stratégiáját az 1. ábra foglalja össze (4).

Kiknek szükséges a DAPT-kezelés és mennyi ideig?

Általánosságban DAPT-kezelés azon betegek esetében szükséges, akiknél friss akut koronáriszindróma (ACS) zajlott le (intervencióval kezelt vagy anélkül) vagy akiknél elektív perkután koronáriaintervenció (PCI) történt. A javallat függvényében az antitrombotikus szerek kombinációja és a DAPT-kezelés időtartama változó, de ne lépje túl akut beteg esetén a 12 hónapot, tervezett PCI esetében a fél évet. Csak az igen összetett, magas iszkémiás rizikójú kardiológiai eltérések (vagy első generációs gyógy-

1. TÁBLÁZAT. Thrombocytaaggregáció-gátló (TAG) kezelés javallatai koronárisbetegségben

Ajánlás	Osztály	Evidenciaszint
I. Akut szívizominfarktus (NSTEMI-ACS vagy STEMI) esetén		
Kontraindikáció hiányában minden betegnél ajánlott az aszpirin adása, 150–300 mg-os kezdő orális töltő dózisban (vagy iv. 75–250 mg) és 75–100 mg/nap hosszú távú fenntartó adagban.	I	A
Az aszpirinterápián felül 12 hónap időtartamig ajánlott egy P ₂ Y ₁₂ -gátló (prasugrel, ticagrelor vagy clopidogrel) adása, hacsak nem áll fenn valamilyen kontraindikáció vagy rendkívül magas vérzéses kockázat.	I	A
Prasugrel (60 mg telítő dózis, 10 mg standard napi adag, amely 5 mg/nap ≥75 éves vagy <60 kg betegek esetén) előnyben részesítése a ticagrelor (180 mg telítő dózis, 90 mg naponta kétszer) terápiával szemben megfontolandó a PCI-n áteső NSTEMI-ACS-betegek esetén.	IIa	B
Clopidogrel (300–600 mg telítő dózis, 75 mg napi adag) kezelés csupán azon betegek esetén ajánlott, akiknél a ticagrelor vagy prasugrel nem hozzáférhető, nem tolerálható vagy kontraindikált.	I	C
A P ₂ Y ₁₂ -receptor-gátlókkal történő rutinszerű előkezelés nem javasolt olyan betegek esetén, akiknél a korai invazív stratégia mellett döntünk és ismeretlen a koronáriaanatómia.	III	A
Stentimplantáció után 3-6 hónappal az iszkémiás és vérzéses rizikó egyensúlyának figyelembevételével az aszpirinterápia leállítása megfontolandó.	IIa	B
II. Krónikus koronáriszindróma, tervezett PCI után		
Napi 75-100 mg aszpirin javasolt stentelést követően.	I	A
Napi 75 mg clopidogrel javasolt aszpirin kiegészítéseként a megfelelő telítés (vagyis 600 mg vagy >5 nap fenntartó dózis) után koronárisstentelést követően 6 hónapon át az alkalmazott stent típusától függetlenül, kivéve akkor, ha életveszélyes vérzés kockázata vagy kialakulása miatt rövidebb időtartam (1-3 hónap) javasolt.	I	A
Olyan betegek esetében (PCI után és pitvarfibrilláció vagy egyéb OAC-indikáció fennállásakor), akik jogosultak NOAC-kezelésre, a thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel kombináltan NOAC (napi kétszer 5 mg apixaban, napi kétszer 150 mg dabigatran, napi egyszer 60 mg edoxaban vagy napi egyszer 20 mg rivaroxaban) alkalmazása javasolt VKA helyett.	I	A
III. Krónikus koronáriszindróma, szekunder prevenció fázis		
Napi 75-100 mg aszpirin javasolt olyan betegekben, akik korábban MI-n vagy revaszkularizáción estek át.	I	A
Napi 75 mg clopidogrel javasolt aszpirin alternatívájaként aszpirinintolerancia esetén.	I	B
Megfontolandó az aszpirin kiegészítése egy második antitrombotikus szerrel a hosszú távú szekunder prevenció érdekében olyan betegekben, akikben magas az iszkémiás események kockázata, de nincs magas vérzéses rizikójuk.	IIa	A
IV. Koronárisbetegség primer prevenciója		
Alacsony-közepes kockázatú egyéneknél vérlemezke-gátló kezelés nem javasolt a major vérzéses események kockázatának növekedése miatt.	III	A
Cukorbetegség esetén, ha az magas vagy igen magas kardiovaszkuláris kockázattal társul alacsony dózisú aszpirinkezelés megfontolható kontraindikációk hiányában.	IIb	A

szerbevonatú stenttel élők) esetében indokolható a 12 hónapnál hosszabb DAPT-kezelés. Az egyéves DAPT-kezelést követően minden esetben kardiológiai egyeztetés szükséges. Amennyiben lehetséges, törekedni kell a monoterápiára történő leépítésre.

Kiknek szükséges a kettős mechanizmusú antitrombotikus kezelés és mennyi ideig?

Kettős mechanizmusú kombináció alatt az antikoaguláns és egy vagy több TAG egyidejű alkalmazását értjük. Pitvarfibrilláció miatt antikoaguláns kezelésben részesülő beteg kiegészítő TAG-kezelést igényelhet pl. amikor pitvarfibrillációban szenvedő betegnél koronárisstent-beültetésre kerül sor) vagy TAG-kezelésben részesülő betegnél antikoaguláns kezelésre is szükség van (pl. pitvarfibrilláció felléptekor).

Friss miokardiális infarktuson átesett betegnél fellépő pitvarfibrilláció esetén hármas kombinációra is szükség lehet, amennyiben perkután koronáriaintervenció történt (egy antikoaguláns + két különböző TAG együttes adása). A hármas kombináció időtartama lehetőség szerint ne haladja meg az 1 hónapot.

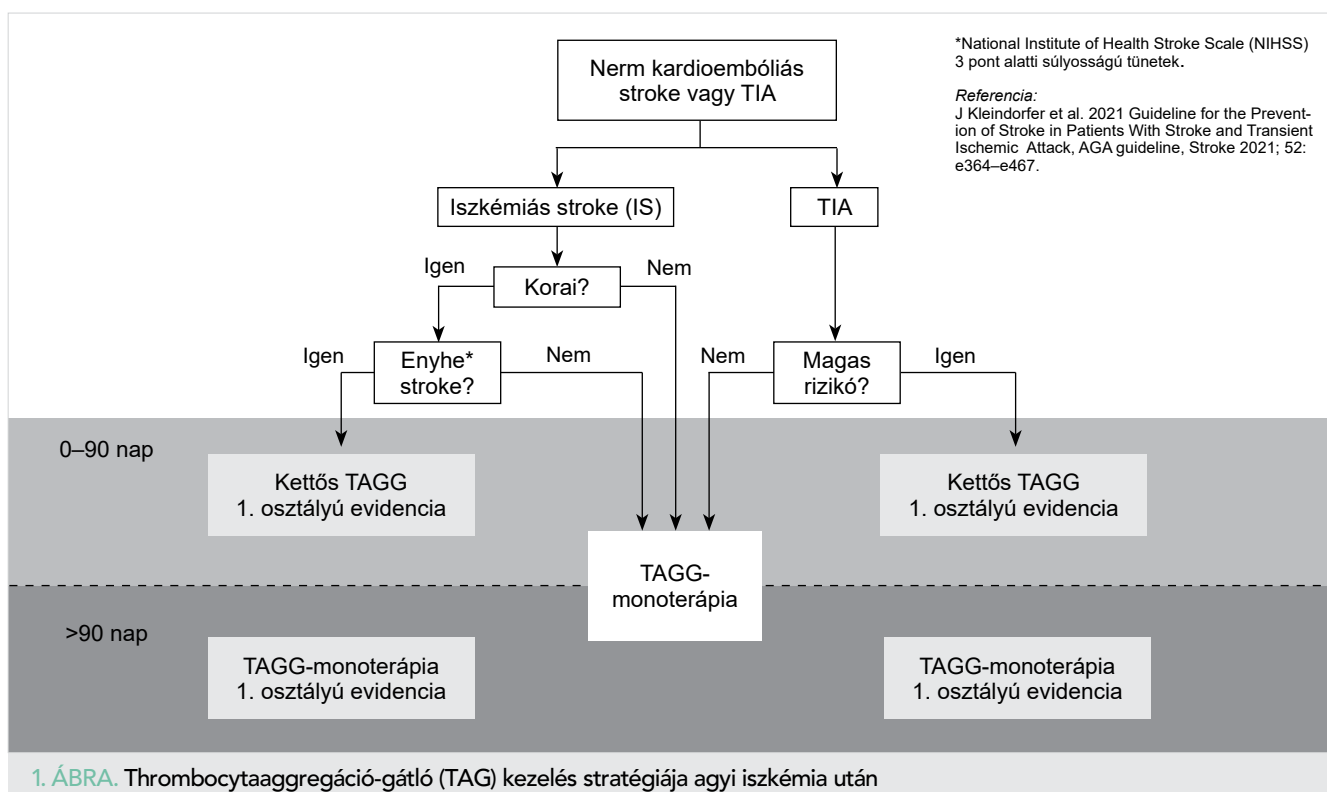
A kettős mechanizmusú (dual pathway) (antikoaguláns + TAG) kombináció minden esetben csak másodlagos (szekunder) megelőzés céljából indokolt, és meghatározott ideig tarthat.

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology) legújabb ajánlásai értelmében pitvarfibrilláló betegnél, újonnan bekövetkező koronáriaesemény esetén a hármas kombináció (egy antikoaguláns + két különböző TAG együttes adása) időtartamát 1 hét és 1 hónap közötti időtartamban kell meghatározni, a be-

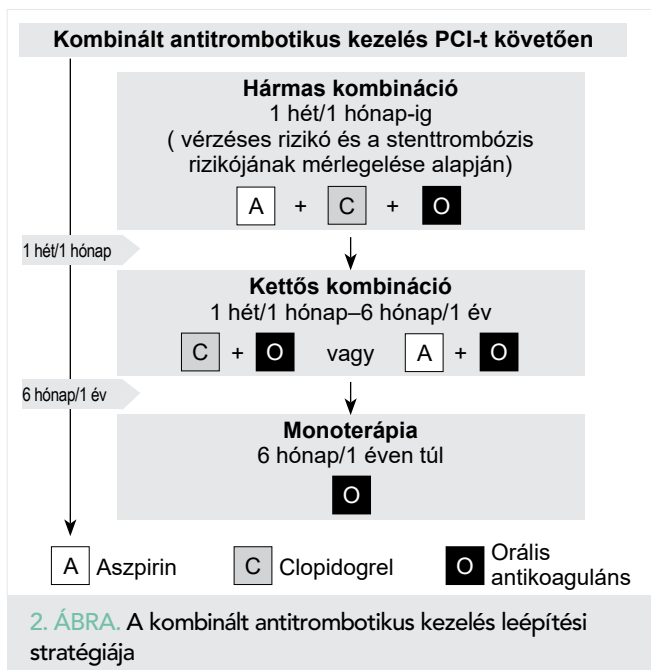
2. TÁBLÁZAT. Thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés javallatai alsó végtagi perifériás verőérbetegségben

Ajánlás	Osztály	Evidenciaszint
Tünetmentes alsó végtagi verőérbetegség esetén thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés rutinszerű alkalmazása nem javasolt.	III	A
Tünetekkel járó alsóvégtagi verőérbetegség ^a esetén a szívinfarktus, a stroke, és a vaszkuláris halálozás rizikójának csökkentése érdekében elsősorban clopidogrel (75 mg/nap) vagy ticagrelol (2x90 mg/nap) ajánlott.	I	A
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegsége esetén a szívinfarktus, a stroke, és a vaszkuláris halálozás rizikójának csökkentése érdekében ASA adása megfontolandó a clopidogrel vagy ticagrelol alternatívájaként 75-325 mg-os napi dózisban.	IIa	B
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség ^a esetében kis dózisu alvadásgátló terápia (2x2,5 mg rivaroxaban/nap) és ASA-kezelés (100 mg/nap) együttes alkalmazása megfontolandó a kardio-vaszkuláris és alsó végtagi események kockázatának csökkentésére, kis vérzéses kockázat, valamint szívelégtelenség, cukorbetegség, veseelégtelenség (GFR <60 ml/min) többszörös ateroszklerotikus ér-érintettség (legalább két érterület) valamelyikének fennállása esetén.	IIa	B
Tartós TAG-kezelés ajánlott minden alsó végtagi revaszkularizáción átesett beteg számára.	I	C
Infrainguinalis bypass-műtétet követően legalább egyszeres TAG-kezelés ajánlott.	I	A
Infrainguinalis stent beültetést követően megfontolandó legalább 1 hónapig – gyógyszerkibocsátó sztent, vagy fedett stent esetén – legalább 3 hónapig ASA és clopidogrel kombinációja.	IIa	C
Hosszú távú orális antikoaguláns kezelést igénylő (pl. pitvarfibrilláló), tünetmentes, vagy sebészeti revaszkularizáción átesett betegek esetében, illetve olyan endovaszkuláris revaszkularizáción átesett betegek esetében, akiknél a vérzési rizikó nagy, az orális antikoaguláns kezelés monoterápiában történő alkalmazása megfontolandó.	IIa	B
Hosszú távú orális antikoaguláns kezelést igénylő (pl. pitvarfibrilláló), alsó végtagi endovaszkuláris revaszkularizáción átesett betegek esetében, akiknél a vérzési rizikó kicsi, az orális antikoaguláns kezelés kiegészítése TAG-monoterápiával legalább 1 hónapig megfontolandó.	IIa	C
Kettős TAG-kezelés vagy kis dózisu véralvadásgátló + ASA-kezelés esetén a vérzéses szövődmény megelőzése érdekében protonpumpagátló gyógyszer adása javasolt.	I	C
TAG-monoterápia esetén a vérzéses szövődmény megelőzése érdekében protonpumpagátló gyógyszer adása megfontolandó.	IIa	C

^aTünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség: claudicatio, végtagot veszélyeztető iszkémia, megelőző revaszkularizáció vagy amputáció



1. ÁBRA. Thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés stratégiája agyi iszkémia után



teg vérzéses és trombotikus kockázatának függvényében, ezt követően még 12 hónapig kettős mechanizmusú (dual-pathway) kezelés (antikoaguláns + egy TAG) kombináció folytatandó, amelyet antikoaguláns monoterápia követ. A CV haszon és a GI vérzéses kockázat mérlegelése mellett kell a kezelési sémákat alkalmazni és az időtartamot „kititrálni” (2. ábra) (5–8).

A kettős mechanizmusú (antikoaguláns + TAG) (DAT) és kettős TAG kombináció szempontjából kedvezőtlen betegprofil legfontosabb kockázati tényezőit a 3. táblázat foglalja össze. A kedvezőtlen betegprofil a GI-vérzés szempontjából is igen nagy kockázatú csoportot jelent, ezért ebben a csoportban lehetőség szerint minimalizálni kell a kombinációs kezelés időtartamát.

Aszpirin (ASA) elsődleges (primer) profilaxis

Az ASPREE-vizsgálatban, amelyben 19 114, 70 év feletti egyént vontak be, randomizációt követően primer CV-profilaxis céljából 9525 egyén 100 mg aszpirin (ASA), 9589 egyén pedig placebokezelésben részesült. A 4,7 éves követés során a CV-események aránya között nem volt különbség, de az ASA-kezelésben részesülő csoportban szignifikánsan nagyobb volt a jelentős felső GI-vérzések aránya (9).

Egy metaanalízis, amely 11 randomizált placebo-kontrollcsoportos vizsgálatot és 157 248 egyén adatait dolgozta fel, azt igazolta, hogy a primer CV-profilaxis céljából alkalmazott ASA nem befolyásolta a bármely okból bekövetkezett mortalitást, nem csökkentette a CV-mortalitást vagy a stroke arányát, de szignifikánsan megnövelte a jelentős (major) GI-vérzések és az intracranialis vérzések kockázatát (10).

Egy friss amerikai állásfoglalás szerint 40 és 59 éves kor között a kis dózisú ASA-kezelés elsődleges profilaxisként csak abban az esetben mérlegelendő, ha 10

3. TÁBLÁZAT. A kettős TAG és kettős mechanizmusú (dual-pathway) (antikoaguláns + TAG) kombinációs kezelés szempontjából kedvezőtlen betegprofil

Várhatóan rövid élettartam
Ismert malignus betegség
Nem megfelelő együttműködés (compliance, adherencia)
Nem megfelelő mentális állapot
Végstádiumú vesebetegség
Előrehaladott életkor
Krónikus alkoholizmus
Anémia
Korábban lezajlott jelentős GI-vérzés vagy vérzéses stroke

éven belül a várhatóan bekövetkező CV-betegség kockázata meghaladja a 10%-ot. Hangsúlyozandó azonban, hogy az egyértelmű haszon még ebben a nagyobb CV-kockázatú csoportban is alacsony.

Az állásfoglalás szerint 60 éves kor feletti elsődleges profilaxisként alkalmazott kis dózisú ASA-kezelésnek nincs érdemi haszna, de jelentősen megnöveli a GI vérzéses kockázatot, míg 75 éves kor felett az elsődleges megelőzés céljából történő ASA-kezelés leállítandó (11). Fentiek alapján jelenleg csupán a következő esetekben mérlegelhető primer prevencióként TAG-gátló kezelés:

- diabetes mellitus és magas vagy nagyon magas CV-kockázat esetén aszpirin alkalmazása megfontolható (II/b evidenciaszint);
- 70 év alatti, magas vagy nagyon magas CV-kockázatú és kis vérzéses esélyű személyek számára az ASA primer prevenció alkalmazása egyéni mérlegelés szerint történhet (ajánlás erre az ESC szerint nincs);
- TAG-kezelés esetén a vérzéses kockázat csökkentésére gasztroprotekciónak alkalmazása szükséges (IA evidenciaszint).

Az antitrombotikus kezelés GI-kockázata

Nemzetközi adatok szerint a gyógyszer-mellékhatások okozta sürgősségi kórházi felvételek és/vagy kórházi halálozás leggyakoribb oka a felső GI-vérzés. Ebben az NSAID-kezelés mellett elsősorban az antitrombotikus kezelés a felelős (12–15).

Az antitrombotikus szerek jelentős mértékben megnövelik a felső GI-vérzések kockázatát: a K-vitamin-antagonisták (kumarin, warfarin) kb. ötszörös, a nagy dózisú ASA négyszeres, a kis dózisú ASA háromszoros, a clopidogrel kétszeres, a ticlopidin háromszoros vérzéses kockázatonövekedést jelentenek (16).

A kettős TAG-kezelés során a TAG-monoterápiához képest szignifikánsan tovább fokozódik a jelentős GI vérzéses szövődmények aránya. A több mint 15 000 beteg bevonásával végzett CHARISMA-vizsgálatban azt találták, hogy a kettős TAG (75 mg clopidogrel + 75-100 mg

4. TÁBLÁZAT. Az antitrombotikus kezelés során a gasztrointesztinális (GI) vérzés kockázatának csökkentése céljából legfontosabb teendők

A GI-vérzés kockázati tényezőinek felmérése és figyelembevétele

Magas vérzéses kockázatú betegek esetében kerülni kell a TAG, antikoaguláns, kortikoszteroid, NSAID-szerek kombinációt, együttes adását

Tartós antitrombotikus kezelés előtt fekélyes kórtörténet esetén *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tesztelés és pozitivitás esetén *H. pylori* eradikációs kezelés

PPI-alapú gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotektív) konzekvens alkalmazása szükséges

aszpirin) kezelés mellett a vérzéssel összefüggő mortalitás több mint két és félszeres, a vérzés és stroke kockázata pedig több mint négyszeres kockázattövekedést jelent az ASA-monoterápiához képest (17, 18).

Bár az új, direkt antikoaguláns (DOAC) szerek számos előnyt jelentenek a K-vitamin-antagonista szerekhez képest és biztonságosabbak a CV-betegségek kezelésében, ezzel a gyógyszer-csoporttal kapcsolatban is számolni kell a GI vérzéses szövődmények lehetőségével. A DOAC-szerek topikus-lokális antikoaguláns és irritatív, valamint nyálkahártya-gyógyulást gátló hatásuk révén szintén növelhetik a tápcsatornai vérzés kockázatát (19–22). Általánosságban elmondható, hogy a K-vitamin-antagonistákhoz képest a DOAC-szereknek kedvezőbb mellékhatásprofilja, kisebb a bármilyen típusú vérzés, beleértve a GI-vérzés kockázata (23–25). A TAG, a K-vitamin-antagonista és a DOAC-kezeléssel kapcsolatban a GI-vérzés legfontosabb kockázati tényezői alapvetően megegyeznek. Az antitrombotikus kezelés során a GI-vérzés kockázatának csökkentése céljából a legfontosabb teendők: a rizikótényezők felmérése és figyelembevétele; nagy kockázatú betegek esetében az antikoaguláns kezelés mellett a TAG, a kortikoszteroid, az NSAID-szerek együttes adásának kerülése; tartós antitrombotikus kezelés előtt/altal fekélyes kórtörténet esetén a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekció eradikációja és a gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotektív) konzekvens alkalmazása (4. táblázat) (26–30).

Antitrombotikus kezelés során alkalmazható prediktív pontrendszerek

A gyakorlat számára fontos lenne az antitrombotikus kezelés optimális időtartamának pontos meghatározása, amellyel önmagában csökkenteni lehetne a GI vérzéses kockázatot. A GI vérzési kockázatot tovább csökkenthetné az elmúlt években kidolgozott és a gyakorlat számára javasolt prediktív pontrendszerek szélesebb körű alkalmazása. A legismertebb prediktív pontrendszerek közé tartozik a Crusade 100 pontos GI vérzési pontrendszer, amely szerint két vagy több egyidejű

antitrombotikus szer alkalmazása esetén az alacsony kockázati csoportban a GI-vérzés rizikója kb. 5%, míg a nagyon magas kockázati csoportban ez a rizikó eléri a 20%-ot (31). Újabb prediktív pontrendszer az ún. (ABC)₂D 7 pontos score-rendszer, amely a 65 év feletti életkort, a fennálló vérszegénységet, a frissen lezajlott jelentős GI-vérzést, a régebben lezajlott GI-vérzést, a PPI-szedést, az antikoaguláns és a kettős TAG-kezelést veszi figyelembe. Ez a score-rendszer egyszerűbbnek tűnik, mint a Crusade-pontrendszer, és kb. 85%-os hatékonysággal képes előre jelezni a GI-vérzés bekövetkeztét (32).

Az ún. PRECISE-DAPT ötpontos score-rendszer az életkor, a fehérvérsejtszám, a hemoglobinszint, a kreatinin clearance és a korábban lezajlott GI-vérzés figyelembevételével alacsony és nagy vérzési kockázati csoportokat különít el. Az alacsony GI kockázati csoportban a CV-prevenció szempontjából a kezelési minimum elfogadhatóan alacsony (number needed to treat, NNT=24), míg a nagy GI kockázati csoportban (≥25 pontszám esetén) a vérzés nagy valószínűséggel akár már 38 beteg kezelése esetén is legalább egy betegnél be fog következni (number needed to harm, NNH=38) (33).

Az utóbbi években a vérzéses események objektív jellemzésére egy egységes vérzésdefiníciós rendszert alkottak (Bleeding Academic Research Consortium). Öt vérzéses kategóriát különítettek el (BARC 1-5 típus), amelyek a legenyhébb felületes bőrbevérzéstől (1-es típus) a fatális vérzésekig terjednek (5-ös típus). Emellett a magas vérzéses kockázat jellemzésére (HBR = high bleeding risk) egy új klinikai vérzéses pontrendszert alkottak, a HBR-score-t. A pontrendszeren belül major és minor kritériumok találhatók. HBR-ről akkor beszélünk, ha legalább egy magas és/vagy két minor kritérium teljesül. Antitrombotikus kezelés elkezdése esetén a fentiekben említett prediktív score-rendszerek segítségével megkülönböztethető az alacsony GI kockázati csoport, amelyben minimális GI-kockázat mellett csökkenthető a CV-események aránya, míg a magas GI kockázati csoportban a CV-prevenció pozitív hozadéka messze alulmarad a jelentős GI vérzéses eseményekkel szemben (34–36).

A gasztroprotektív elégtelen alkalmazása

A nemzetközi ajánlások egyértelműen állást foglalnak abban, hogy GI-kockázat fennállása esetén hatékony gasztroprotektívt kell alkalmazni, ez különösen érvényes kettős TAG-kezelés esetén (2, 3, 5, 29). A gyakorlatban azonban ez mégsem valósul meg maradéktalanul. Nemzetközi adatok szerint, a betegek jelentős hányada, akár kettős TAG (DAPT) kezelés mellett sem részesül gasztroprotektívban (37, 38).

A hazai gyógyszerforgalmi adatok is arra utalnak, hogy elégtelen a gasztroprotektív alkalmazása, igen jelentős az antitrombotikus szerek és a protonpumpagátló

5. TÁBLÁZAT. A gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus legfontosabb megállapításai

Az antitrombotikus kezelés racionalizálására kell törekedni
Nélkülözhetetlen a konzekvens gasztroprotekciónak alkalmazása
Elsődleges megelőzés céljából kerülni kell az aszpirin (ASA) rutinszerű alkalmazását
Kettős TAG, kombinált kezelések időtartamának szigorú betartására, a kombinációs kezelések leépítésére kell törekedni
Az antitrombotikus kezelés során fel kell mérni a gasztrointesztinális vérzés kockázati tényezőit
A gasztrointesztinális vérzés kockázati tényezőiből kialakított prediktív pontrendszerek gyakorlati alkalmazása ajánlott
TAG vagy antikoaguláns monoterápia esetén egy vagy több GI vérzéses kockázati tényező esetén PPI-gasztroprotekciónak szükséges (l. kezelési algoritmus)
Kettős TAG, kombinált antitrombotikus kezelés esetén (akár egyéb GI vérzéses kockázati tényező hiányában is) PPI-gasztroprotekciónak van szükség (l. kezelési algoritmus)
Bármelyik PPI-szer klinikailag hatékony gasztroprotekciónak biztosít
Gasztroprotekciónak során standard dózissal, napi egyszeri PPI-gasztroprotekciónak alkalmazandó
Az antitrombotikus kezelés teljes időtartama alatt biztosítani kell a PPI-védelmet
Clopidogrelkezelés esetén olyan PPI-szer választandó, amely nem befolyásolja a gyógyszer-interakciókért felelős CYP2C19 enzimrendszert (pantoprazol, rabeprazol)
Prasugrel és ticagrelor alkalmazásakor bármelyik PPI-szer választható
Szövődmény nélküli, vagy szövődményes fekélyes anamnézis esetén, tervezetten tartós antitrombotikus szedés előtt <i>H. pylori</i> tesztelés végzendő és pozitív esetén eradikációs kezelés szükséges

(PPI) gyógyszerforgalmi adatai közötti különbség: míg a CV-prevenció céljából alkalmazott antitrombotikus gyógyszerforgalom 2016-hoz képest az éves 6 millió dobozról 2022-ben jelentősen, 16 millió dobozra nőtt, addig a PPI-gyógyszerforgalom növekedése sokkal kisebb mértékű volt (2016-ban 10,7 millió, 2022-ben 12,6 millió/doboz/év).

A gasztroprotekciónak lehetőségei

A gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekciónak) alapja a hatékony savszekréció-gátlás. A hatékony savszekréció-gátlás, különösen PPI-kezelés bevezetése forradalmasította a felső tápcsatornai kórképek, a savfüggő kórképek kezelését és a gasztroprotekciónak (39). Számos metaanalízis igazolta, hogy a nem szteroid-gyulladáságló (NSAID) kezelés során a PPI-k minden vonatkozásban hatásosabb gasztroprotektív szerek, mint a H₂-receptor-antagonisták (H₂RA): hatékonyabban megelőzik az endoszkóposan igazolt fekélyek, a tüneteket okozó fekélyek és a felső GI-szövődmények (elsősorban a felső tápcsatornai vérzés)

előfordulását (40, 41). Az NSAID-kezeléshez hasonlóan, az antitrombotikus kezelés során is számos metaanalízis megerősítette, hogy a leghatékonyabb gasztroprotekciónak a PPI-szerek biztosítják (42–44).

A PPI gasztroprotekciónak időtartama

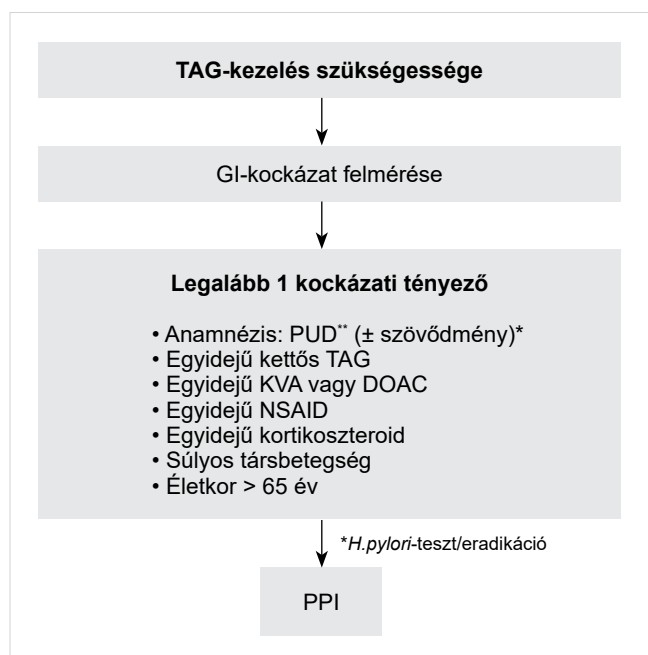
A GI vérzéses kockázattal rendelkező betegek esetében a hosszú távú antitrombotikus kezelés teljes időtartama alatt biztosítani kell a megfelelő dózissal PPI védelmet.

Minden PPI egyformán hatékony a gasztroprotekciónak során?

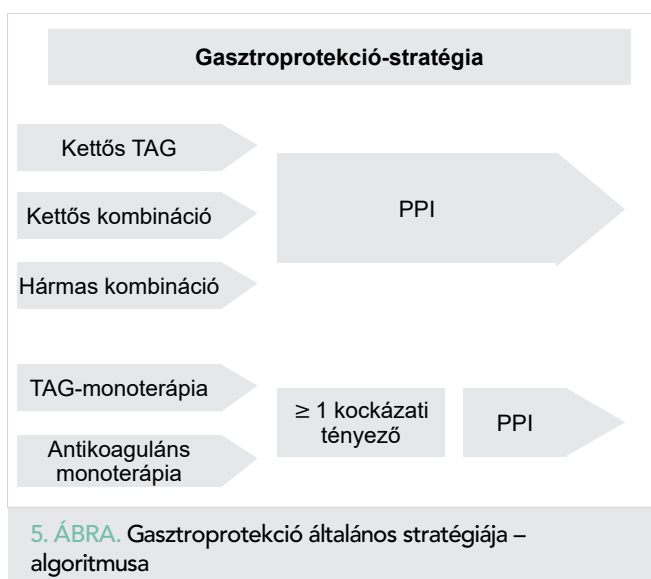
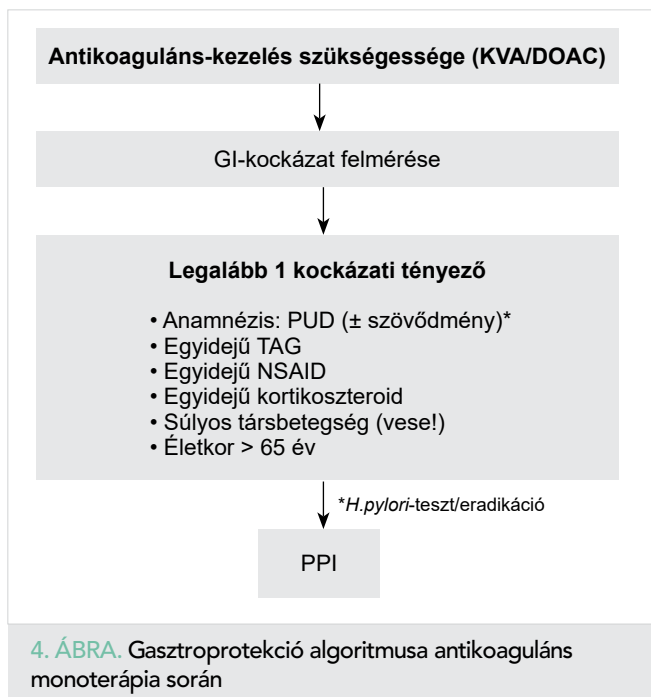
A PPI-szerek hatásmechanizmusa alapvetően azonos, csupán a farmakokinetika–farmakodinámia terén vannak bizonyos különbségek, az eltérések klinikai jelentősége azonban nem egyértelmű. Bármelyik PPI-szer klinikailag hatékony gasztroprotekciónak biztosít. A gasztroprotekciónak során standard dózissal, napi egyszeri PPI alkalmazása javasolt. Az irodalomban nincs arra vonatkozó evidencia, miszerint a magasabb dózissal PPI-kezelés tovább csökkentené a GI-károsodás kockázatát.

PPI-gasztroprotekciónak a gyakorlatban – kezelési algoritmus

A mindennapi gyakorlatban a TAG, illetve az antikoaguláns kezelés szükségességének felmérése mellett elengedhetetlen a GI vérzéses kockázati tényezők felmérése. Nemzetközi ajánlások értelmében, a TAG és az antikoaguláns monoterápia során legalább egy GI kockázati tényező fennállása esetén egyaránt haték-



3. ÁBRA. Gasztroprotekciónak algoritmus a TAG-monoterápia során (*PUD: peptikus fekélybetegség)



kony, standard dózisú PPI-alapú gasztroprotekciónak kell alkalmazni (3–4. ábrák) (29).

Kettős TAG, antikoaguláns és egy TAG-szer (dual antithrombotic therapy – DAT) vagy antikoaguláns és két TAG-szer (hármaskombináció) esetén, akár egyéb GI kockázati tényező hiányában is, standard dózisú PPI-alapú gasztroprotekciónak van szükség (5. ábra).

A PPI-clopidogrel gyógyszer-interakciónak kérdése

A mindennapos gyakorlatban, különösen idős, multimorbid, több gyógyszert szedő beteg esetében számolni kell a gyógyszer-interakciónak lehetőségével. A legtöbb gyógyszer-interakciónak a legrégebbi PPI, az omeprazol

esetében írták le, míg e téren a pantoprazol rendelkezik a legkedvezőbb tulajdonságokkal (45, 46). Elsősorban farmakodinámiai-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok alapján merült fel a PPI-clopidogrel interakciónak lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel thrombocytáaggregációnak-gátló hatása. A prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok azonban azt igazolták, hogy a clopidogrel és a PPI együttes adása nem növeli a szív-ér rendszeri kockázatot (47).

A legmegbízhatóbb adatok a COGENT-vizsgálatból származnak: a kis dózisú aspirint (ASA-t) és clopidogrelt szedő betegek a randomizációnak során omeprazolt vagy placebót kaptak. A 3761 beteg adatainak értékelése során a szív-ér rendszeri események arányában nem volt különbség az omeprazol-clopidogrel kombinációnak (4,9%) és a csak clopidogrelt szedő (5,7%) betegek között (48).

A PRODIGY-vizsgálatban kettős TAG (clopidogrel és ASA) kezelésben részesülő 1970 beteg közül 738 beteg (a résztvevők 37,5%-a) PPI-kezelésben is részesült. Az egy évig tartó követés során a vizsgálat elsődleges, összetett végpontja terén (bármilyen okból bekövetkező halál, miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris esemény) nem volt különbség a PPI nélküli és a PPI-vel kezelt csoportok között (49).

A nagy esetszámmal, 17 598 beteg bevonásával végzett multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálat (COMPASS – Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategy) az eddigi legnagyobb tanulmány, amely a PPI (40 mg pantoprazol) hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát tűzte ki célul. Ez a vizsgálat, amellyel, hogy megerősítette a PPI gasztroprotekciónak egyértelmű hatékonyságát, a pantoprazol CV biztonságosságát is egyértelműen igazolta (50, 51).

A fentiekben részletezett cáfolatok ellenére, a farmakodinámiai-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok alapján felmerült PPI-clopidogrel interakciónak lehetősége miatt, a nemzetközi ajánlások értelmében clopidogrel-kezelés esetén a gasztroprotekciónak során a PPI-szerek közül elsősorban a pantoprazol vagy a rabeprazol választandó, amelyek nem, vagy csak a legkisebb mértékben befolyásolják a gyógyszer-interakciónakért felelős CYP2C19 enzimrendszert. Prasugrel és ticagrelor alkalmazása esetén ilyen megkötés nincs, bármelyik PPI-szer választható (29, 52–54).

Helicobacter pylori eradikációnak és antitrombotikus kezelés

Jól ismert tény, hogy a *H. pylori* fertőzés a peptikus fekélybetegség (PUD) fő kockázati tényezője és az infekciónak eradikációnak csökkenti a fekélyek incidenciáját, a vérzések arányát. Emiatt szövődmény nélküli, vagy szövődményes (vérzés, perforációnak) fekélyes anamnézis esetén, a tervezetten tartós antitrombotikus szedés előtt *H. pylori* tesztelést javasolt és pozitív esetén eradikációs kezelés szükséges (55, 56).

Fekélyes kórtörténet hiányában azonban, az antitrombotikus szert szedő összes beteg esetében a *H. pylori* tesztelés és az eradikációs kezelés elvégzése a gyakorlatban nem kivitelezhető és nem tekinthető költség-hatékony stratégiának (29, 57).

Következtetések

Az antitrombotikus szerek nélkülözhetetlenek a CV-betegségek kezelésében. Az antitrombotikus szerek alkalmazása azonban növeli a felső GI-vérzés kockázatát. Ezért a gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus összefoglalta az antitrombotikus kezelés racionalizálásának és a hatékony gasztroprotektív konzekvens alkalmazásának alapelveit. A konszenzus legfontosabb gyakorlati megállapításait az 5. táblázat foglalja össze. Ezek a megállapítások a háziorvosi gyakorlat számára is fontos támpontot jelenthetnek.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Verheugt FWA, Ten Berg JM, Storey RF, et al. Antithrombotics: From Aspirin to DOACs in Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation (Part 3/5). *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(5): 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.080>
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(1): 5–115. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>
4. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39(3): 213–260.
6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7): 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

8. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
9. Mahady SE, Margolis KL, Chan A, et al. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. *Gut* 2021; 70(4): 717–724. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321585>
10. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; 40(7): 607–617. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy813>
11. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 327(16): 1577–1584. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4983>
12. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456): 15–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
13. Osanlou R, Walker L, Hughes DA, et al. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open* 2022; 12(7): e055551. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055551>
14. Haertlein A, Debold E, Rottenkolber M, et al. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023; 12(4): 1320. <https://doi.org/10.3390/jcm12041320>
15. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392(10145): 387–399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31133-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31133-4)
16. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, et al.; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(2): 235–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x>
17. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al.; CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121(23): 2575–2583. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895342>
18. Berger JS, Bhatt DL, Steg PG, et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2011; 162(1): 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.04.015>
19. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, et al. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(5): 734–739. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.39>
20. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11): 1954–1963. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>
21. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther* 2022; 16: 1–26. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9>
22. Ingason AB, Hreinsson JP, Björnsson ES. Gastrointestinal Bleeding on Oral Anticoagulation: What is Currently Known. *Drug Saf* 2022; 45(12): 1449–1456. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01243-7>
23. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative

- Review. *Adv Ther* 2023; 40(1): 41–66.
<https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9>
24. Bassand JP, Virdone S, Badoz M, et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Adv* 2021; 5: 1081–1091. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003560>
 25. Lee HJ, Kim HK, Kim BS, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients on oral anticoagulant and proton pump inhibitor co-therapy. *PLoS One* 2021 Jun 17; 16(6): e0253310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253310>
 26. Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(6): 673–685. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1325870>
 27. Nishtala PS, Jamieson HA, Hanger HC, et al. Examining the Risks of Major Bleeding Events in Older People Using Antithrombotics. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; 33(3): 323–329. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06867-z>
 28. Lee SR, Kwon S, Choi EK, et al. Proton Pump Inhibitor Co-Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants and a Prior History of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022; 36(4): 679–689. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-01710-6>
 29. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med* 2021; 85: 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.014>
 30. Dong Y, He S, Li X, Zhou Z. Prevention of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants-Related Gastrointestinal Bleeding With Acid Suppressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; 28: <https://doi.org/10.1177/10760296211064897>
 31. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119(14): 1873–1882. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541>
 32. Lv M, Zheng X, Wu T, et al. A New Score for Predicting Acute Gastrointestinal Bleeding in Patients Administered Oral Antiplatelet Drugs. *Front Pharmacol* 2021; 11: 571605. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571605>
 33. Ando T, Nakazato K, Kimishima Y, et al. The clinical value of the PRECISE-DAPT score in predicting long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100552. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100552>
 34. Choi SY, Kim MH, Lee KM, et al. Comparison of Performance between ARC-HBR Criteria and PRECISE-DAPT Score in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med* 2021 Jun 10; 10(12): 2566. <https://doi.org/10.3390/jcm10122566>
 35. Brinza C, Burlacu A, Tinica G, et al. A Systematic Review on Bleeding Risk Scores' Accuracy after Percutaneous Coronary Interventions in Acute and Elective Settings. *Healthcare (Basel)* 2021; 9(2): 148. <https://doi.org/10.3390/healthcare9020148>
 36. Chan Pin Yin D, Azzahhafi J, James S. Risk Assessment Using Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med* 2020; 9(9): 3039. <https://doi.org/10.3390/jcm9093039>
 37. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019 Jun 21; 40(24): 1963–1970. <https://doi.org/10.3390/jcm9093039>
 38. Xie CX, Robson J, Williams C, et al. Dual antithrombotic therapy and gastroprotection in atrial fibrillation: an observational primary care study. *BJGP Open* 2022 Dec 20; 6(4): BJGPO.2022.0048. <https://doi.org/10.3399/BJGPO.2022.0048>
 39. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. *Dig Dis* 2020; 38(2): 104–111. <https://doi.org/10.1159/000505204>
 40. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002296. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002296>
 41. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(4): 231–241. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
 42. Mo C, Sun G, Wang YZ, et al. PPI versus Histamine H2 Receptor Antagonists for Prevention of Upper Gastrointestinal Injury Associated with Low-Dose Aspirin: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0131558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131558>
 43. Szabó IL, Mátyás R, Hegyi P, et al. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26(4): 395–402. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.264.hra>
 44. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(11): 4676–4687. <https://doi.org/10.1111/bcp.15478>
 45. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37(4): 201–211. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0144-0>
 46. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug-drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022; 18(5): 337–346. <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2098107>
 47. Batchelor R, Kumar R, Gilmarin-Thomas JFM, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(8): 780–796. <https://doi.org/10.1111/apt.14955>
 48. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964>
 49. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J* 2016; 174: 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.015>
 50. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157(2): 403–412. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
 51. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157: 682–691. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
 52. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot JS. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10(2): 175–89. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.856883>
 53. Würtz M, Grove EL. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 325–350. https://doi.org/10.1007/5584_2016_124
 54. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016 Nov 9; 14(1): 179. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>
 55. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66(1): 6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
 56. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022; [gutjnl-2022-327745](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745)
 57. Lanás A. Proton Pump Inhibitor (PPI) co-therapy and gastrointestinal bleeding with antithrombotic drugs: a step forward but not enough. *Eur J Intern Med* 2021; 85: 23–2. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.014>

Egy szokatlan tájékozási „jel” a görbén

EKG-kvíz az MKT Elektrokardiológia Munkacsoportjának gondozásában

Frigy Attila, László Szabolcs

Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem,
4. sz. Belgyógyászati Tanszék, Marosvásárhely

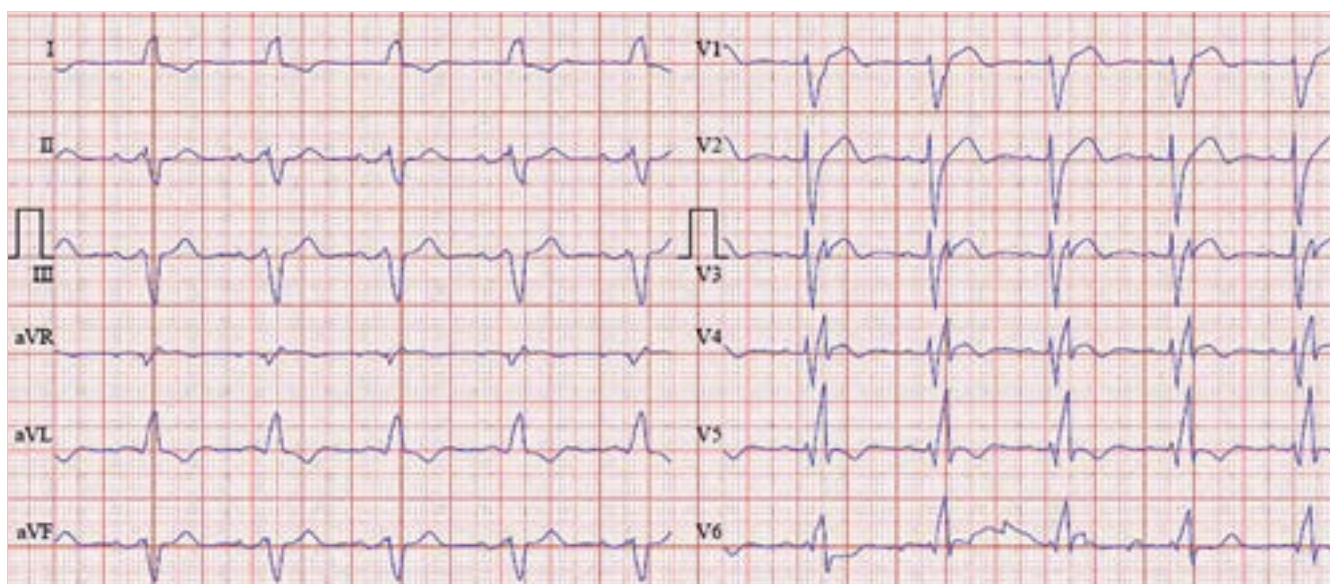
Levelezési cím:

Dr. Frigy Attila PhD, 540103 Marosvásárhely, Gh. Marinescu u. 1.

E-mail: afrigy68@gmail.com; attila.frigy@umfst.ro

A 83 éves férfi kórelőzményében szívinfarktus, krónikus obstruktív tüdőbetegség (KOTB), kezelt hipertónia szerepel. Aktuálisan, a KOTB akut exacerbációja okoz-

ta akut légzési elégtelenség ellátása után, már stabil kardiorespiratorikus állapotban, mellkasi diszkomfort kapcsán készül róla EKG (1. ábra).



1. ÁBRA. A beteg 12 elvezetéses nyugalmi EKG-görbéje (25 mm/s, 10 mm/mV)

Mi látható az EKG-n?

A: Atípusos komplett jobb Tawara-szár-blokk.

B: Bal kamrai csúcsi aneurizma.

C: Nem jellegzetes QRS-fragmentáció.

D: Akut antero-szeptális STEMI.

A feladvány megfejtése a 173. oldalon található.

A kézirat 2022. 12. 19-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 01. 03-án került elfogadásra.

Gondolatok a plakkokról és az élethosszig tartó lipidcsökkentésről

Márk László¹, Barna István², Kiss Róbert Gábor³

¹Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály, Gyula

²Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

³Északpesti-Centrumkórház/Honvédkórház, Kardiológiai Osztály, Budapest



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Prof. dr. Márk László, e-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

A halálozások többsége ateroszklerózis, illetve azzal közvetlenül összefüggő elváltozások, betegségek miatt történik, ezért az ellene való harc az orvostudomány egyik legfontosabb feladata. Jelentős eredmények születtek az akut koronáriaszindróma ellátásában, a kardiovaszkuláris prevencióban, de a betegcsoport népegészségügyi jelentősége továbbra is óriási. Az ateroszklerózis megelőzésének vannak általánosan érvényes irányelvei (pl. egészséges táplálkozás, rendszeres testmozgás). Az egészséges életmód prevencióban betöltött szerepét jelzi, hogy betartásával a genetikai vizsgálatok alapján meghatározott kardiovaszkuláris kockázat 46%-kal csökkenthető volt. Egy egyén esetében a prevenció tevékenység intenzitását annak abszolút kockázata, kockázati kategóriája adja meg. Ez utóbbi sokszor a 10 éves rizikó-score eredményén alapul, amely gyakran nem alkalmas arra, hogy a beteg élethosszig tartó kockázatát jellemezze, és ez különösen jellemző a 40 év alattiakra, de még a 40–49 évesekre is. Ezért az utóbbi időben nagy figyelem fordult a kockázatbecslés pontosságának javítására. Egy ilyen lehetőség a poligén rizikó-score alkalmazása. Ismert az is, hogy a heveny éresemények nem mindig a legnagyobb szűkületet okozó plakkokon lépnek fel. Az újabb vizsgálati lehetőségek egyre közelebb visznek minket a vulnérabilis plakkok időben és széles körben történő megtalálásához, de addig is, amíg ez, és a poligén rizikó-score-ok használata a napi rutin része lesz, a rendelkezésre álló preventív eszközeinket kellene az irányelvek szerint alkalmaznunk. Közülük a legnagyobb elmaradásunk a lipidcsökkentésben van, és ebből a szempontból a kumulatív LDL-terhelés koncepciójának elfogadása és gyakorlati alkalmazása nagymértékben segítené abban, hogy jelentősen csökkentsük betegeink élethosszi kardiovaszkuláris kockázatát.

Kulcsszavak: kardiovaszkuláris prevenció, LDL-koleszterin, kumulatív LDL, plakk, poligén rizikó-score, akut koronáriaszindróma

Thoughts about plaques and lifelong lipid lowering therapy

The majority of deaths occur due to atherosclerosis and related diseases, therefore the fight against it is one of the most important tasks of the medicine. Remarkable results have been achieved in the treatment of acute coronary syndrome, in the cardiovascular prevention, but the public health importance of this group of diseases remains enormous. There are general guidelines for the prevention of atherosclerosis (healthy diet, regular physical activity). The role of a healthy lifestyle in prevention is underlined by the fact that by following it, the cardiovascular risk determined by genetic tests could be reduced by 46%. On individual level, the intensity of the prevention activity is determined by the absolute risk and risk category. The latter is often based on the results of 10 years risk score, which often is not suitable for characterizing the patient's lifetime risk, and this is particularly typical for those under 40, but even for those aged 40–49. Therefore, recently much attention has been paid for the improvement of the accuracy of risk estimation. Such a possibility is the use of the polygenic risk score. It is also known that acute vascular events do not always occur on the plaques that cause the greatest stenosis. Newer examination possibilities bring us ever closer to finding vulnerable plaques in time and widely, but until this and the use of polygenic risk scores become part of the daily routine, we must use our available preventive tools according to the guidelines. Among them, our greatest backlog is in lipid lowering therapy, and from this point of view, the acceptance and practical application of the concept of cumulative-LDL load would help us to significantly reduce the lifelong cardiovascular risk of our patients.

Keywords: cardiovascular prevention, LDL-cholesterol, cumulative LDL concept, polygenic risk score, acute coronary syndrome

Az ateroszklerózis korai életkorban kezdődhet, és sokszor néma marad

Az LDL-koleszterin (LDL-C) nem csupán egyik legfontosabb rizikófaktor a ateroszklerózisnak, sokkal több annál, a fő oka. Az LDL-C vagy más, apolipoprotein-B (apoB)-tartalmú lipoprotein átjutva az endothelen, ha ott reked (a nagyobb részük a nyirokrendszeren át visszakerül a keringésbe), a makrofágokba kerülve elindíthatja az ateroszklerózis folyamatát, majd egyre több részecske hozzárakódásával plakk alakul ki. Ez az LDL-C „halmozódás” a kumulatív terhelés lényege, mert minél nagyobb a plazma LDL-C-szintje, illetve minél hosszabb ideig áll fenn, annál jelentősebb a plakkosodás mértéke. Maga az ateroszklerózis már nagyon fiatalon elkezdődhet. Az Öböl-háború során meghalt 3800, átlagosan 26 éves amerikai katona boncolásakor 8,3%-ban találtak koszorúér-elmeszesedést, 2,3%-ban legalább egy 50% feletti szűkületet okozó plakkot (1). Svéd vizsgálatban 25 ezer olyan 50–64 éves egyénen végeztek koronária-CT-angiográfiát, akiknek nem volt ismert érbetegségük. A néma ateroszklerózis gyakorisága 42,1% volt, 50% feletti szűkületé pedig 5,2%. Az 50 éves férfiak harmadában, 64 éves korban, kétharmadában igazolódott az elváltozás valamilyen formája. A 1. ábrán a nemekénti gyakoriságok mellett az is látható, hogy a (hangsúlyozzuk: panaszmentes, nem érbeteg) férfiakon 60 év felett már 10% körüli gyakoriságú az 50% feletti szűkületet okozó plakk előfordulása. Az is követhető, hogy az elváltozások megoszlása a nőknél is hasonló, csak 10 éves késéssel jelentkezik, 64 éves korig a nőknél csak maximum 5% az 50% feletti szűkület előfordulása (2).

Iszkémiahipotézis helyett plakkhipotézis

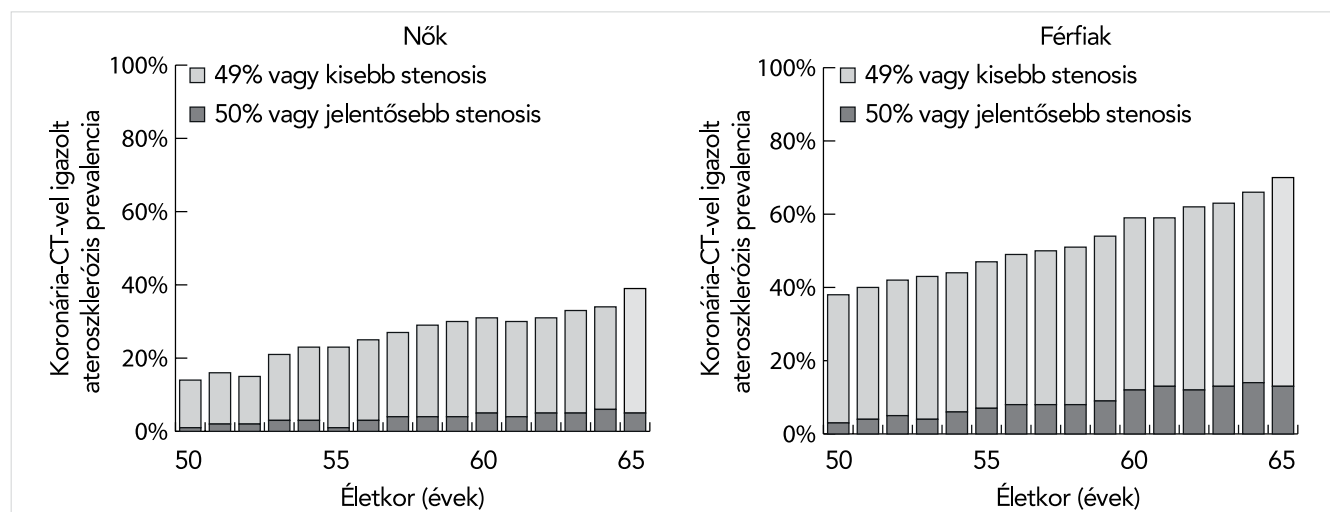
A jelenleg érvényes európai és hazai irányelvek a korábbiakhoz képest kisebb kezelési céltértékeket adnak

1. TÁBLÁZAT. Az ESC/EAS 2019. évi lipidirányelveinek célértékei a különböző kockázati kategóriákban

Kockázat	LDL-C-cél	Osztály	Szint
Igen nagy + recidív esemény	<1,0 mmol/l	IIb	B
Igen nagy	<1,4 mmol/l + legalább 50%-os csökkentés	I	A–C
Nagy	<1,8 mmol/l + legalább 50%-os csökkentés	I	A
Közepes	<2,6 mmol/l	IIa	A
Kicsi	<3,0 mmol/l	IIb	A

meg (1. táblázat). A nagy és az igen nagy kockázatban a megadott szintek elérése mellett az 50%-os LDL-C-csökkenés is előírás, amely javaslat háttérében az az evidencia áll, hogy ezzel plakkregresszió is remélhető (3, 4).

Napjaink kardiológiai gyakorlata nagy hangsúlyt helyez az akut koronáriaszindróma (ACS) kezelésére. Ebben, hazánkban is jelentős javulást lehetett látni, a revaszkularizáció hatására jelentősen javul a heveny iszkémia miatti halálozás, ugyanakkor 2014 és 2020 között az ACS miatti éves mortalitás nem csökkent tovább (5). Az ACS magyar hospitális halálozása a jó európai adatokéhoz hasonló, de egy évnél már jelentős elmaradásunk van (6). Ebben a betegellenőrzés elégtelen volta mellett szerepet játszhat az is, hogy bár a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adatai alapján a szívinfarktus utáni betegek a kórházból statinjavaslattal mennek haza, a későbbiek során a lipidcsökkentési adherencia kétségbeesítően rossz (7). Az ACS utáni igen nagy, vagy extrém nagy kockázatú betegek követése és irányelvek szerinti ellátása munkánk egyik kiemelt része lenne, mert a „minél nagyobb a kockázat, annál nagyobb az elérhető



1. ÁBRA. A szubklinikus koszorúér-szűkület prevalenciája (2) 25 ezer ismert érszűkület nélküli svéd beteg koronária-CT angiográfiás vizsgálata alapján

nyereség” elv alapján itt tudnánk a legtöbbet segíteni betegeink életkilátásainak javításában. Ezen betegek követése, ellenőrzése nem megfelelően történik, és ez különösen érvényes a lipidcsökkentésre, illetve a lipidirányelvek betartására (8, 9). Az ACS utáni betegek gondozásának javításában sokat segíthetne a biztosító által is támogatott országos útmutató kiadása, aminek eredményeként az esemény utáni halálozásban nemcsak a kórházi időszakra vonatkozóan, hanem a későbbiekben is közelednénk a kedvezőbb európai adatokhoz (6).

Az ACS nem mindig a legsúlyosabb plakk helyén lép fel

A halálozási mutatók javítására a kardiológia egyik legnagyobb kihívása az iszkémiás szívbetegség (ISZB) megfelelő kezelése. Az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) 2019-es krónikus koronáriszindróma (CCS) kezelésére vonatkozó irányelveire a PCI hátterbe szorulása jellemző, mert randomizált klinikai vizsgálatok nem igazolták a krónikus esetben végzett revaszkularizáció hasznát a különböző kimenetek tekintetében, csak csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség esetén (10). Stabil anginás betegen elvégzett koronarográfia során logikus és kézenfekvő lehetőség lenne a súlyos szűkület/ek műtéti vagy PCI megoldása (iszkémia- vagy szűkülethipotézis), de az utóbbi évtizedek klinikai és képalkotó vizsgálatai azt mutatták, hogy az ACS kialakulása nem mindig a legsúlyosabb plakkokhoz köthető. Már egy korai vizsgálatban, közel három évtizede, *Falk és munkatársai* metaanalízisükben kimutatták, hogy a szívinfarktusok kétharmada 50%-nál kisebb szűkületet okozó plakkon lép fel, csak 14%-a alakul ki 70% feletti szűkület esetén (11). Ezeket napjaink intravaszkuláris ultrahangvizsgálattal (IVUS), optikaikoherencia-tomográfiával (OCT) végzett tanulmányai is igazolták. Az iszkémiahipotézis szűkültre ható, oxigénellátást javító megközelítése mellett olyan gyógyszereink vannak, amelyek direkt a plakkra hatnak (statinok, ezetimib, PCSK9-gátlók, icosapentetil), valamint a trombotikus miliőt (thrombocytáaggregáció-gátlók), a cukoranyagcserét (SGLT2-gátlók, GLP-1-agonisták), a gyulladásos környezetet (interleukin-1-béta, kolhicin) javítják.

Vizsgálatok az áramlást korlátozó szűkületek kezeléséről

A korai időszak intenzív gyógyszeres és invazív kezeléseket összehasonlító tanulmányai közül a Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) PCI-vel, a diabeteses betegekben történt Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI2D) bypass-műtéttel szemben mutatta ki, hogy az invazív intervenció nem hoz kedvezőbb eredményeket a megfelelően végzett gyógyszeres kezeléshöz (12, 13). Az ISCHEMIA (International Study of Comparative Health

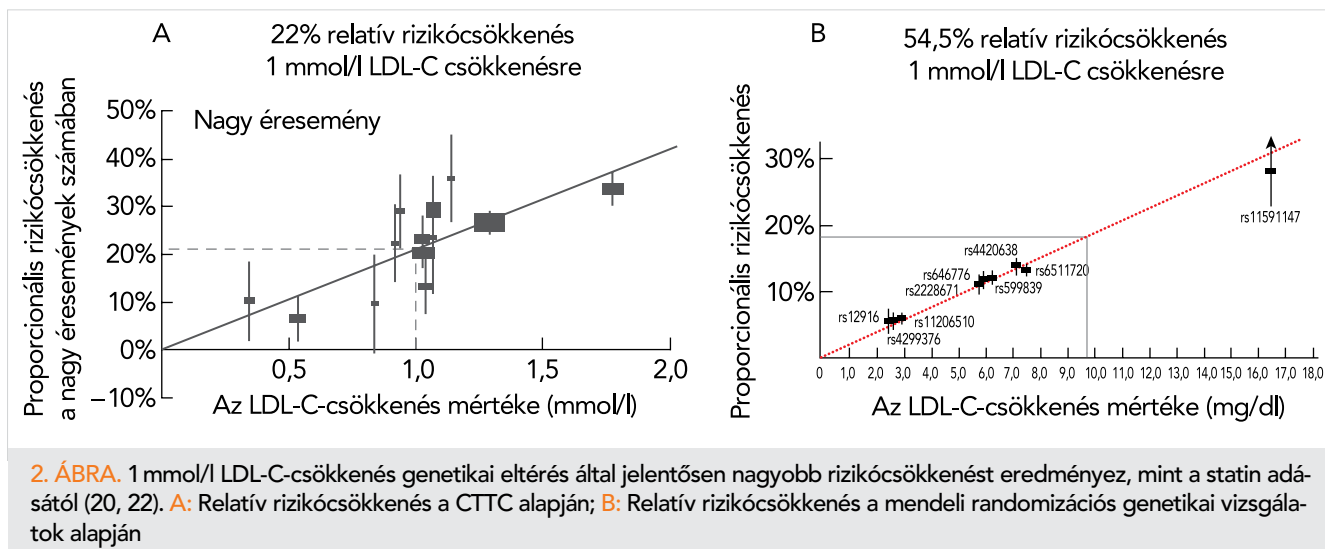
Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) tanulmányban stabil koronárisbetegségben szenvedőkben vizsgálták az optimális gyógyszeres kezelés és az emellett alkalmazott PCI kardiovaszkuláris eseményekre kifejtett hatását. 5179 közepes vagy súlyos, egyébként stabil koronáriszűkületes beteget randomizáltak invazív stratégiára (revaszkularizáció + optimális gyógyszeres kezelés) és konzervatív terápiára (csak optimális gyógyszeres kezelés). Sem a primer végpontban (kardiovaszkuláris halál, instabil angina miatti hospitalizáció, szívelégtelenség, újraélesztés szívmegállás miatt), sem major szekunder végpontban (kardiovaszkuláris halál vagy szívinfarktus) nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($p=0,34$, illetve $p=0,21$) (14).

A frissen bemutatott COMBINE OCT-FFR prospektív, kettős vak tanulmány diabeteses koszorúérbetegeken a frakcionális flow reserve (FFR) negatív esetekben az OCT-vel a fibro-atheromán kimutatott vékony sapka jelentőségét vizsgálta. Áramlást korlátozó szűkület hiányában (FFR-negativitás), a 18 hónapos követési idő alatt az 550 beteg azon 25%-ában, ahol vékony sapka volt látható, ötször gyakrabban fordult elő koszorúér-esemény (15).

A korábbi álláspont szerint a 3-ér betegeknél a bypass-műtét esetén jobb kimenetel várható, mint PCI után. A Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 vizsgálat 3-ér betegeket randomizált FFR vezérelt PCI-re vagy bypass-műtétre azzal a kitűzött céllal, hogy az FFR alkalmazása javít-e a PCI-csoport eseménygyakoriságán. Az egyéves követés alatt a primer végpont (bármilyen okú halál, szívinfarktus, stroke, ismételt revaszkularizáció) 10,6%-os előfordulása az FFR-vezérelt PCI és 6,9% gyakorisága a bypass-csoportban (HR = 1,5; 95% CI: 1,1–2,2) a bypass-műtét előnyét igazolta az FFR-vezérelt PCI-vel szemben (16). A PCI-csoportban csak az FFR-pozitív léziók, ahol áramlást limitáló elváltozás volt, kerültek tágitásra, a bypass-műtétek során viszont az áramlást nem limitáló léziókat is áthidalták. Feltehetően a PCI-csoportban az FFR-negatív, azaz nem jelentős sztenózist okozó plakkokon fellépő akut események okozták a különbséget (17).

A plakkhipotézis alapján új megközelítés szükséges a terápiában, vulnerábilis plakk és vulnerábilis beteg

Új stratégiára van szükség az ateroszklerotikus plakk kezelésében, a hangsúlyt az áramlást gátló szűkület tágitásáról át kell helyezni az egész szervezet plakk terhelésének csökkentésére – ez lenne a plakkhipotézis lényege. A jelenlegi kardiológiai megközelítés a régi, iszkémiás vagy szűkülethipotézis szerint mellkasi fájdalom vagy ACS az a trigger, amikor aktívak, vagy aktívabbak leszünk. Amit ilyenkor tehetünk az már kevés, és túl későn is van. A plakkhipotézis az



egész szervezet plakk terhelésének csökkentése felől közelít.

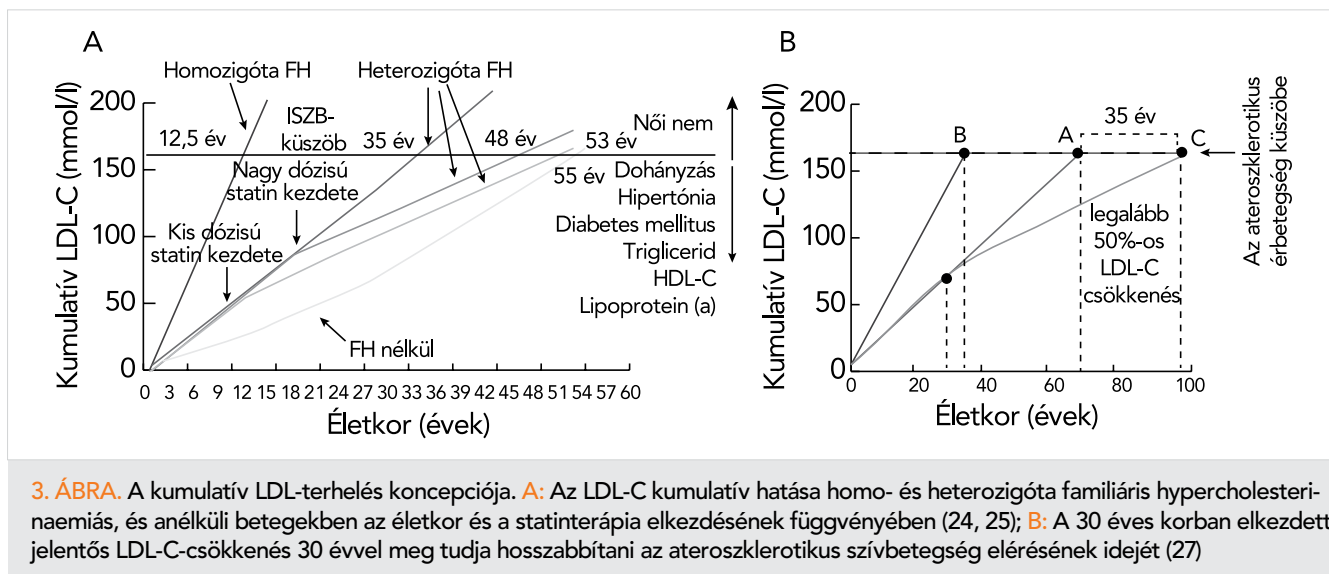
A szívinfarktusos betegek mintegy felének nincs korábban tünete, az infarktus az első panasz. Természetes, hogy ACS esetén, súlyos tünetet okozó jelentős plakkok esetén szükség van a revaszkularizációra. A fejlődés egyre inkább lehetővé teszi (majd) a vulnérabilis plakkok megtalálását. Gyakori az olyan infarktusos beteg, akinek nincsenek, vagy alig vannak iszkémiára utaló panaszai, mégis akár recidív módon infarktust kap. Mások viszont egész életüket végig anginázzák és nem lesz infarktusuk. Ennek patomorfológiai alapja a vulnérabilis plakkstruktúra, amelyek felismerését a koronária-CT, az IVUS, az OCT segíti, noha ezek nem állnak rendelkezésre korlátlanul. A vékony plakksapka, az alacsony denzitású, lipidgazdag plakk, a remodellált érszakasz, a „spotty” kalcifikáció, valamint a „napkin ring” formáció megjelenése a plakkban egyaránt kijelöli a vulnérabilis plakkot és hordozóját (18). A vulnérabilis beteg kiszűrése, majd hatékony gyógyszeres intervencióval a vulnérabilitás csökkentése, a plakk-ruptúra megelőzése lesz a jövő legfontosabb feladata. Új klinikai vizsgálatok azt igazolják, hogy alig egy-két év elegendő ehhez, ha hatékony eszközöket használunk. A Huygens-vizsgálatban az OCT-vel mért plakksapka egyéves kezelési tartam során is képes volt megvastagodni a hatékony LDL-csökkentés hatására (19). A vérlemezkegátlókat sem kell majd feltehetőleg minden betegünknek adni, elég lesz a vulnérabilis plakkok hordozóinak.

A mai napi rutinban rendelkezésre álló vizsgálati és terápiás lehetőségek (életmód, lipid- és cukoranyagcserét javító gyógyszerek, thrombocytáaggregációt gátlók, gyulladáscsökkentők) még kevésnek tűnnek az összes kardiovaszkuláris esemény megelőzéséhez. De addig is, amíg kivizsgálásban és a terápiában hatékonyabbak lehetünk, élnünk kellene a meglévő lehetőségekkel. Ebbe a plakk-kezelési szemléletbe jól illeszkedik be a kumulatív LDL-terhelés koncepciója.

Kezdjük korán az LDL-C-csökkentést?

Mendeli randomizációs vizsgálatok

Az ACS-en átesettek szekunder prevenciója kiemelt feladatunk, de primer és a primordiális prevencióról sem szabad megfeledkeznünk (ez utóbbi a rizikófaktorok kialakulásának megelőzése). Sokkal könnyebb lenne megelőzni az ateroszklerózis kialakulását, mint a kialakult plakkokat kezelni. A legtöbb koleszterin-csökkentővel végzett klinikai vizsgálat már ismert ér-betegeken, vagy nagy kockázatúakon történt. A nagy kockázat, a várhatóan nagyobb eseményszám miatt kisebb betegszámmal és rövidebb követési idővel lehetett jótékony hatást igazolni. Primer prevencióban és kis kockázatban sokkal szerényebb a lipidvizsgálatok palettája. A Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás (BAO) elvein edződött kardiológusok joggal várnak „erős” evidenciákat arra, hogy a lipidcsökkentők fiatal korban, mérsékelt emelkedett lipidértékek esetén is kedvező hatásúak. Ennek igazolására nagy betegszámú, hosszú, több évtizedes követési idejű, prospektív, randomizált tanulmányok lennének szükségesek, amelyek kivitelezésére kevés esély van. Ezek pótlására szolgálnának a mendeli randomizációs vizsgálatok, amelyekben a „randomizálást” maga a természet végzi, a követési idő, mivel veleszületett eltérésekről van szó, mindig annyi, ahány éves a beteg a felmérés elvégzése idején. Ha pl. a lipidekről beszélünk, akkor olyan genetikai eltéréseket keresnek, amelyek veleszületetten alacsony LDL-C-szinttel járnak. Ezekkel szembeállítják a genetikai eltérés nélküliek csoportját, és a két csoportban (a veleszületetten alacsony és az átlagos LDL-C-szintű betegek) előforduló kardiovaszkuláris eseményszámot hasonlítják össze. A betegszám az elvégzett genetikai vizsgálatok számával növelhető. Ennek megfelelően mendeli randomizációs vizsgálatok nagy betegszámmal és sok évtizedes követési idővel igazolták, hogy az alacsony LDL-C esetén kevesebb a kardiovaszkuláris események száma (20,



21). A 2. ábra azt mutatja be, hogy 21 klinikai vizsgálat metaanalízisében, a Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC)-ben 1 mmol/l LDL-C-csökkenéssel elért 22%-os nagy kardiovaszkuláris esemény-csökkenéssel összehasonlítva a genetikai eltérés miatti 1 mmol/l csökkenés esetén 54,5%-kal csökken az események száma (több, mint 300 ezer beteg genetikai vizsgálata és alacsony koleszterinnel járó 9 polymorfizmus alapján) (20, 22). A két és félszeres különbség magyarázata, hogy a klinikai tanulmányok néhány évig (általában 3-7 évig) tartanak, a mendeli randomizációs vizsgálatokban az LDL-C-szint a születéstől fogva alacsonyabb.

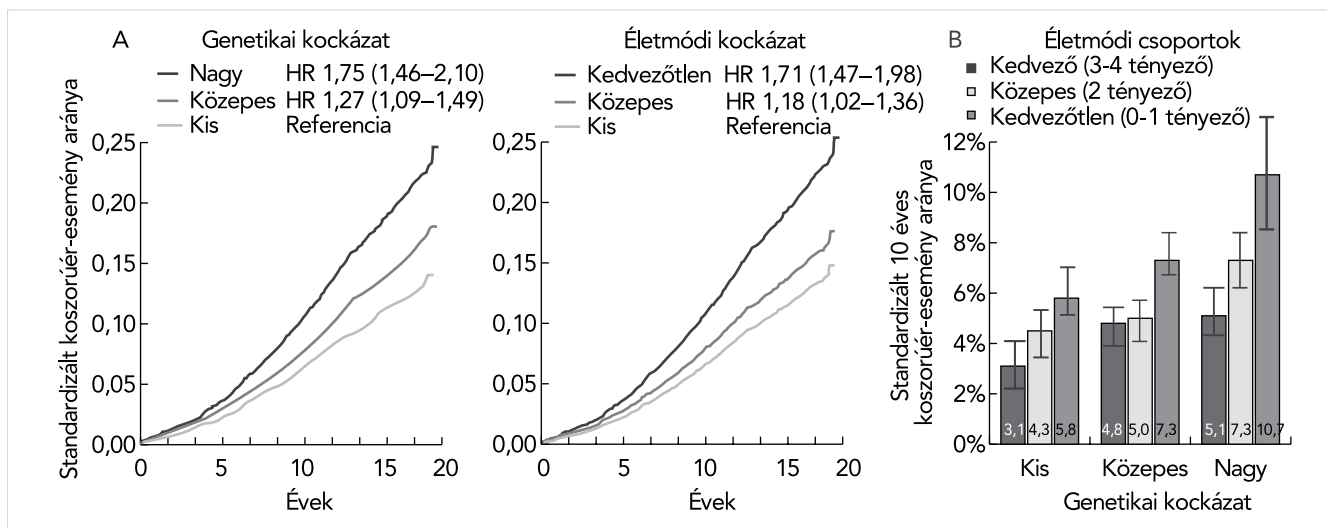
A kumulatív LDL-terhelés koncepciója

Az, hogy az LDL-C-szint csökkentésével arányosan csökken a kardiovaszkuláris események száma, a BAO legalaposabb bizonyított összefüggése (21). Az ok-okozati kapcsolat evidenciái mellett a mendeli randomizációs vizsgálatok azt is igazolták, hogy az LDL-C-szint időbeli fennállása, a magas LDL-C időtartama is nagymértékben hat az ateroszklerotikus események gyakoriságára. Elemi megfontolás: sokáig fennálló magas LDL-C esetén több tud az érfalba lerakódni, több és nagyobb plakk kialakulása lehetséges. A kumulatív LDL-konceptió lényege, hogy mindenkinek minden életévére van egy arra az évre jellemző LDL-C értéke. Ezeket évente összeadva kapjuk meg a kumulatív LDL-terhelést, és amikor ezzel elérjük a 160 mmol/l kumulatív küszöböt, már nagy valószínűséggel van egy jelentős koronáriaplakk (3. A ábra). A küszöbérték külső és belső tényezők által módosulhat, ezek egy részét az ábrán feltüntettük, és befolyásolhatja az öröklés is, amire később külön fejezetben térünk ki. Egy homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás, akinek 13 mmol/l az LDL-C-je, 12,5 éves korára éri el a kumulatív küszöbértéket. Egy olyan beteg, akinek 5,0 mmol/l az LDL-C-je (ez lehetne ismert heterozigóta

familiáris hypercholesterinaemiás), a 160-as kumulatív értéket kb. 35 éves korban éri el (23, 24). A 3. ábra jól szemlélteti a lipidcsökkentés és az ateroszklerózis összefüggését: minél alacsonyabb az LDL-C, annál később lesz ateroszklerózis, minél korábban, minél alacsonyabbra visszük le az LDL-C-t annál később érjük el az adott kumulatív küszöböt. Erre, persze, nincsen I/A típusú evidencia, de az egész elmélet szakértői konszenzuson alapul klinikai vizsgálatok, kohorsz megfigyelések figyelembevételével. A koncepciót támogatják a 2020-ban bemutatott prospektív CARDIA- (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) vizsgálat eredményei, amely közel 5 ezer 18–30 éves fő 16 évig tartó követésével igazolt kapcsolatot a kumulatív LDL-expozíció és az éresemények között (25, 26).

A kumulatív LDL-konceptió kapcsán elmélkedik Braunwald arról, hogy hogyan érjünk meg ISZB-mentesen 100 éves életkort (3. B ábra). Egy átlagosnak mondható 2,3 mmol/l LDL-C-nél a beteg 70 éves kora körül éri el az ateroszklerotikus érbetegség küszöbét. Amennyiben, ahogy az ábrán jelölve van, 30 éves kortól olyan terápiát kap, mellyel 50%-kal csökken az LDL-C-szintje, a kumulatív 160-as küszöb elérése akár 30 évvel is késleltethető. Braunwald az 50% LDL-C-csökkentésre PCSK9-gátlót írt a közleményében, abból is a félévente adott, siRNS-en át ható inclisiran (27), feltehetően azért, mert a betegek adherenciája ezzel lényegesen jobb, mint a naponta szedendő tabletták esetén. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy nagy dózisú statin + ezetimib kombinációval legalább ekkora LDL-C-csökkentést lehet elérni, és ez ma is könnyebben hozzáférhető.

Az érvényes irányelvek a klinikai vizsgálati eredmények alapján fogalmazták meg ajánlásait, de azok nem minden áron betartandó törvények. Az ateroszklerózis folyamatának alakulását biológiailag plauzibilis módon befolyásolja a mendeli randomizációs vizsgálatok által



4. ÁBRA. A kedvezőtlen genetikai örökség életmóddal 46%-ban legyőzhető (34). **A:** A koszorúér-események előfordulása a genetikai és az életmódi kockázat alapján az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) megfigyeléses vizsgálatban. **B:** Négy életmódi tényező (nemdohányzás, normális testsúly, rendszeres testmozgás, egészséges diéta) és a genetikai kockázat összefüggése az ARIC vizsgálatban

is támogatott kumulatív LDL-terhelés koncepciója. Így egy adott életkorban elindított hatékony LDL-C-csökkentéssel lényegesen lehet késleltetni a kumulatív károsodás elérését. (Ez persze nem helyettesíti a többi preventív tevékenységet, mint a rendszeres testmozgás, dohányzás kerülése, normotenzio tartása, illetve elérése stb.)

A genetikai kockázat

Az ateroszklerotikus érbetegség egy olyan krónikus elváltozás, amelynek kialakulásában a genetikának, az életmódnak és a környezetnek egyaránt szerepe van. Az orvostudomány fejlődésével egyre jobban vizsgálható az öröklés hatása. Egyre növekszik azoknak a genetikai variánsoknak a száma, amelyekről igazolódott, hogy fennállásukkal az ateroszklerózis, a koszorúér-betegség kialakulásának valószínűségét növelik. Ezek segítségével poligén rizikó-score (PRS) állítható fel, amellyel az egyén öröklött ateroszklerotikus veszélyeztetettsége állapítható meg. A PRS használatának elsődlegesen primer prevencióban volna jelentősége, mert pontosíthatja az anamnézis és a biológiai markerek alapján megállapított egyéni veszélyeztetettséget. A PRS-ek különböző közösségekben eltérhetnek, számottevő etnikai különbségek lehetnek, de a jövőben a személyre szabott orvoslásban fokozatosan nőni fog a szerepük (28).

Az Egyesült Királyság Biobankjának 330 ezer primer prevenció egyénének 10 éves követése alatt 4454 főnek alakult ki szívinfarktus. A koszorúér-betegsége felállított PRS-ben 241 genetikai variánst vettek figyelembe és ez szignifikáns összefüggést mutatott az infarktus kockázatával. Prediktív erőssége fiatalabb életkorokban nagyobb mértékű szignifikanciát mutatott, a

HR 1 SD-re 50 év alatt 1,72 (95% CI: 1,56–1,89), 50–60 év között 1,46 (95% CI: 1,38–1,53), 60 év felett 1,42 (95% CI: 1,37–1,48) (közönhatás $p < 0,001$). Az 50 év alatti betegekben a magas PRS 3-4-szer erősebb kapcsolatot igazolt a szívinfarktus, mint az alacsony PRS. Amikor a PRS alapján becsült kockázatot hozzáadták a hagyományos becsülés alapján megállapított kockázathoz, a határérték kockázatúak 20%-a átkerült a közepes kockázatú csoportba, és ennek alapján statinterápiá elkezdése volt javasolt. A határérték és közepes kockázatúak közül 20% átkerült a kis kockázatú csoportba, ahol a gyógyszeres terápia az irányelvek szerint még várhat (29).

A PRS használata a kockázat pontosabb becsülésére tehát inkább fiatalokban eredményez nagy klinikai hasznot, a segítségével korai életkorban kiemelhetők azok, akik nagy veszélyeztetettségűek, és a kezelésüket szigorúan és élethosszig kell végezni, lipidológiai szempontból a kumulatív LDL-terhelés jegyében. Ma még csak egy „álom”, hogy egy prevenció team foglalkozzon ezzel. Társadalmi összefogással és a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére történő nagyobb anyagi befektetéssel (napjainkban csak az egészségügyi költségek 4%-át fordítják a prevencióra, a kardiovaszkuláris betegségek kezelésére jelenleg sokkal több a kiadás és ezen fokozatosan csökkenteni lehetne, ahogy nő a megelőzésre fordított pénz aránya) (30, 31) a PRS, a biomarkerek és a képalkotó vizsgálatok segítségével a „precíziós kardiovaszkuláris egészség” jegyében együtt kell dolgoznia orvosnak, „adat-tudós”-nak és nem-orvos egészségügyi szakértőnek (32).

Khera (Harvard, Boston) 2022-ben az Európai Atherosclerosis Társaság kongresszusán tartott előadásában egy ateroszklerotikus veszélyeztetettségre adott ge-

netikai teszt árát 250 USD-ra becsülte. Az elvégzését családi anamnézissel, magas LDL-C-értékkel, egyéni kockázatmeghatározással és kíváncsisággal indokolta (33), hangsúlyozva azt, hogy a genetikai örökség nem sorsszerű, életmóddal jelentősen csökkenthető a nagy öröklött kockázat. *Khera és munkatársai* négy prospektív kohorsz vizsgálatban 55 685 személy genetikai kockázatát határozták meg. A több évtizedes követési idő alatt bekövetkezett koszorúér-események gyakoriságát a PRS és az életmód alapján megállapított kockázattal hasonlították össze. Ezután 4 életmódi tényező alapján (nemdohányzás, normális testsúly, rendszeres testmozgás, egészséges diéta) három csoportba osztották a betegeket: kedvező életmódúak voltak, akik a négyből legalább három, közepesnél kettő, kedvezőtlen életmódú csoportban pedig egy vagy egy sem volt betartva. Megállapították, hogy a PRS alapján meghatározott öröklődési kockázatot egészséges életmóddal 46%-kal lehetett csökkenteni (HR = 0,54; 95% CI: 0,47–0,63). A 4. ábra ezeket az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) populációját (a metaanalízisbe bevont egyik követéses vizsgálat) adatai alapján mutatja be (34).

Zárogondolatok – a lipidcsökkentési hangsúlyal

A legtöbb haláleset ateroszklerózissal összefüggő betegségek miatt történik. A magas LDL-C-szint nem csupán egy rizikófaktor, hanem a fő oka az ateroszklerózis kialakulásának és progressziójának. A napi munkánkat a terápiás irányelvek figyelembevételével kell végeznünk, annak tudatában, hogy azok nem fednek le minden klinikai helyzetet, nem megmászhatatlan törvények. A 10 éves kockázatot jelző SCORE táblázat alkalmazásával nem biztos, hogy a legtöbb eseményt tudjuk megelőzni. Felmerült, hogy a lipidcsökkentést a hipertóniához hasonlóan indítsuk el, egy bizonyos érték felett mindenki kezelendő (természetesen célérték figyelembevételével) (35).

Az említett svéd koronária-CT-vel alátámasztott vizsgálat betegei között (1. ábra), ha azok veszélyeztetettségét az európai SCORE táblázat szerint kategorizál-nánk, akkor a kis kockázatú kategóriában a férfiak közel 50%-ában, a nők közel 30%-ában igazolódott koszorúér-ateroszklerózis. Ezen besorolással a kis kockázatú betegek az irányelvek szerint kezelve nem kapnának lipidcsökkentő kezelést, holott a koronária-elmeszesedésük miatt legalább nagy, vagy inkább igen nagy kockázat alapján kellene őket kezelni (2). Ennek, és a lipidszintekre vonatkozó mendeli randomizációs eredményeknek a figyelembevétele a hosszú távú kezelés fontosságát húzza alá, és a kumulatív LDL-terhelés gyakorlati alkalmazását támogatná.

Arra még nincsenek pontos adatok, hogy milyen népességi csoportokat kellene szűrni és kezelni. A populációs szűrés dán férfiak halálozására kifejtett ered-

ményeit vizsgálta a Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS). A szűrtek 10 ezer fős csoportjában lévők 40%-a kapott a továbbiakban vérnyomás- vagy lipidcsökkentő kezelést. Az ilyen helyzetben viszonylag rövid, 5 éves követés alatt a szignifikáns szintet éppen el nem érő különbség volt a szűrte és a kontrollcsoport között ($p=0,06$), de az alacsonyabb elemzések (pl. 70 év alattiakban talált szignifikáns, 11%-os mortalitáscsökkenés) azt sugallják, hogy válogatott populációkban van helye a szűrésnek (36).

A jövőben az egyénre szabott megelőzés előtérbe kerülése várható. A PRS-ek, a biológiai markerek és a képalkotó vizsgálatok eredményei alapján precíziós personalizált prevenció alakul majd ki (32, 33), ahol a beteg és az orvos együttesen, a beteg igényei szerint beszélnek meg a teendőket, és ezeket a beteg be is tartja, az orvos meg ellenőrzi (37).

A kumulatív LDL-terhelés alapján, ha valaki 30 éves kortól 50%-kal csökkenti az LDL-C-szintjét, akkor a koszorúér-betegség jelentkezése 30 évvel későbbre toldódik (27). Addig, amíg az 50%-os csökkenés PCSK9-gátlók vagy a még kísérleti stádiumban lévő vakcináció alapján széles körben elérhető lesz, gondoljunk gyakrabban a nagy dózisú statin és ezetimib (a jobb adherencia elérésére lehetőleg fixkombinációs) alkalmazására, mert azzal hasonló lipidszint-csökkenés, következményes szív- és érrendszeri kockázatcsökkenés érhető el.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, et al. Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, 2001–2011. *JAMA* 2012; 308: 2577–2583. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.70830>.
- Bergström G, Persson M, Adiels M, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation* 2021; 144: 916–929. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340>
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- A VIII. Magyar Kardiológiai Konszenzus Konferencia különszám. *Metabolizmus* 2021; 19: 1–66.
- Jánosi A. A szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátásának és prognózisának fontosabb adatai. *Nemzeti Szívinfarktus Regiszter* 2021. *Card Hung* 2022; 52: 226–233. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.3.226>
- Blöndal M, Aina T, Eha J, et al. Comparison of management and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Estonia, Hungary, Norway, and Sweden according to national on-

- going registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 307–314. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa098>
7. Jánosi A, Ofner P, Kiss Z, et al. Szívinfarktust túlélte betegek terápiahűsége a másodlagos megelőzés szempontjából fontos gyógyszeres kezelésekhez. *Orv Hetil* 2017; 158: 1051–1057. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30795>
8. Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. ACS EuroPath Central & South European Countries Project. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res* 2021; 166: 105499. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105499>
9. Márk L, Harangi M, Paragh Gy, et al. Javaslat az európai és hazai ajánlásokat követő lipidcsökkentő terápia hatékonyabb megvalósítására a magyarországi gyakorlatban akut koronáriaesemény utáni betegekben. *Cardiol Hung* 2021; 51: 273–278. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.4.273>
10. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.657>
11. Knuut J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
13. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. BARI2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
14. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. for the ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease *N Engl J Med* 2020; 382: 1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
15. Kedhi E, Berta B, Roleder T, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *Eur Heart J* 2021; 42(45): 4671–4679. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab433>
16. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2021; 386: 128–137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112299>
17. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management – the plaque hypothesis: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2022 Dec 14. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3926>
18. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, et al. The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 1243–1252. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.03.019>
19. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 120–129. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-684>
20. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–2639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>
21. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
22. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
23. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50 (Suppl S): 172–177. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>
24. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>
25. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 1507–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.059>
26. Shapiro MD, Bhatt DL. “Cholesterol-Years” for ASCVD risk prediction and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1517–1520. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.004>
27. Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J* 2022; 43: 249–250. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab532>
28. Khan SS, Pencina MJ. Cardiovascular disease risk prediction in young adults – the next frontier. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 137–138. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4887>
29. Marston NA, Pirruccello JP, Melloni GEM, et al. Predictive utility of a coronary artery disease polygenic risk score in primary prevention. *JAMA Cardiol* Published online December 28, 2022. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4466>
30. Ferrari R, Cimaglia P, Rapezzi C, et al. Cardiovascular prevention: sometimes dreams can come true. *Eur Heart J Suppl* 2022; 24(Suppl H): H3–H7. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac057>
31. Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart* 2022; 17: 75. <https://doi.org/10.5334/gh.1154>
32. Ference BA. Cardiovascular disease prevention in 2033. Session From 2022 to 2033: where will cardiovascular medicine take us? 28 August 2022, ESC Congress, Barcelona.
33. Khera AV. Implementing polygenic scores into clinical practice. Session Personalised approach to ASVD. The future is here. European Atherosclerosis Society Congress 22–24 May, 2022, Milano.
34. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2349–2358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605086>
35. Navar AM, Fonarow GC, Pencina MJ. Time to revisit using 10-year risk to guide statin therapy. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 785–786. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1883>
36. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, et al. Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med* 2022; 387: 1385–1394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
37. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

A krónikus koronáriszindróma optimális kezelése: kombinációs lehetőségek

Nemes Attila

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Belgyógyászati Klinika, Szeged



A főszerkesztő
video-összefoglalója

Levelezési cím: Prof. dr. Nemes Attila, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Belgyógyászati Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis utca 8.
E-mail: nemes.attila@med.u-szeged.hu

Bár a krónikus koronáriszindróma kezelése szakmai irányelvek által meghatározott elvek szerint kezelendő, érdemes átgondolni bizonyos antianginás kezelések fontosságát. A hemodinamikai és metabolikus antianginás gyógyszeres kezelés minél korábbi kombinációban történő használata segíthet betegeink anginás panaszainak csökkentésében, életminőségük és terápiahűségük javításában. A jelen összefoglaló ezekre a tényekre kívánja felhívni a figyelmet.

Kulcsszavak: krónikus koronáriszindróma, angina pectoris, hemodinamika, metabolizmus

Optimal treatment of chronic coronary syndrome: combination options

Although the treatment of chronic coronary syndrome should be managed according to principles defined by professional guidelines, it is worth considering the importance of certain antianginal treatments. The use of hemodynamic and metabolic antianginal drug treatment in combination as early as possible can help to reduce the anginal complaints of our patients and to improve their quality of life and adherence to therapy. This summary aims to draw attention to these facts.

Keywords: chronic coronary syndrome, angina pectoris, haemodynamics, metabolism

A krónikus koronáriszindróma kezelése

Annak ellenére, hogy a szakmai irányelveknek megfelelően a krónikus koronáriszindrómában szenvedő betegek diagnosztikája és kezelésének menete részleteiben szabályozott (1), a CLARIFY Regiszter (Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients with Stable Coronary Artery Disease) eredményei alapján tudjuk, hogy a tünetes esetek több mint felében továbbra is fenn áll az angina pectoris jelenléte a jelenlegi kezelési stratégiák mellett (2). Az ORBITA-vizsgálat (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) alapján az antianginás kezelés optimalizálását követően a betegek felében a Kanadai Kardiovaszkuláris Társaság (Canadian Cardiovascular Society) által az angina pectoris minőségének jellemzésére kidolgozott

skálán (CCS) annak jellege rosszabb marad, függetlenül attól, hogy perkután koronáriaintervencióban (PCI) részesültek-e vagy sem (3). Ismert tény, hogy számos egymást átfedő tényező vezethet angina pectorishoz, amennyiben hemodinamikai hatású gyógyszert alkalmazunk. A béta-blokkolók spazmust okozhatnak (4), a nitrátok használata mellett mikrovaskuláris betegség is kialakulhat, és akár növelhetik a hosszú távú kardiovaszkuláris rizikót (5), míg nincsenek meggyőző bizonyítékok a béta-blokkolók és a Ca-csatorna-blokkolók kombinációs használatának előnyeiről kisérbetegségben (6). Ezek az eredmények felvetik a jelentőségét azon gyógyszerek használatának (statinok, angiotenzin-konvertáló-enzim [angiotensine-converting enzyme, ACE]-gátlók, thrombocytáaggregáció-gátlók), amelyek prognózisra gyakorolt hatása irodalmilag igazolt (7–9). A gyógyszeres és invazív kezelések célja betegeink túl-

élésének növelése azáltal, hogy csökkentjük a kardiovaszkuláris halálozásuk és a miokardiális infarktus (MI) kialakulásának kockázatát, de mindemellett csökkenteni szeretnénk a tüneteket és javítani az életminőségüket is. A jelenlegi ajánlás alapján a koronáriabetegség fennállásának valószínűsége, a tünetek és a noninvazív vizsgálatok alapján kell dönteni a koronáriák anatómiai diagnosztikájának szükségességéről, az előbbi tényezők és a lehetőségek figyelembevételével koronária-komputertomográfia (CT) angiográfia vagy invazív koronarográfia formájában (1). Irodalmi adatok alapján tudjuk, hogy stabil anginás betegnél az optimális gyógyszeres kezeléshez hasonlítva a PCI alkalmazása hosszú távon nem jár együtt a halálozás, a miokardiális infarktus és más kardiovaszkuláris esemény kialakulásának csökkent rizikójával (10). Az ISCHEMIA-trial eredményei alapján azonban elmondható, hogy közepes-súlyos iszkémiával bíró betegekben, ahol az esetek 35%-a anginamentes volt, a továbbkövetések során lényegesen nagyobb anginához köthető egészségi állapotjavulást észleltek azokban a betegekben, akiknél az invazív stratégiát követték azokhoz képest, akiknél a konzervatív kezelést alkalmazták (11). Amennyiben a gyógyszeres kezelések eredményeit vizsgáljuk, a thrombocytaaggregáció gátlása lényeges előnyökkel jár a vaszkuláris eseményekre gyakorolt hatásai miatt annak ellenére, hogy magas rizikójú betegekben kifejezettebb a vérzéses rizikó (7). Az utóbbi évek eredményei alapján azt is tudjuk, hogy az alacsony dózisú rivaroxaban aszpirinnel kombinálva tovább csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót és a stroke kialakulását magas rizikójú betegekben (12). A lipidcsökkentő kezelés jelentősége széleskörűen vizsgált, számos nemzetközi tanulmány igazolta ennek jelentőségét (8). Az ACE-gátlók jelentősége is ismert, elsősorban csökkent balkamra-funkció és szívelégtelenség, diabetes mellitus és hipertónia fennállása esetén (9). Az újabb fejlesztésű gyógyszerek közül kiemelendő az SGLT2 (nátrium-glükóz-kotranszporter-2) inhibitorok és a GLP-1 (glükagon-szerű peptid-1) receptoragonisták jelentősége, amely 2-es típusú diabetes mellitus esetén csökkenti a kardiovaszkuláris események számát (13, 14). Sőt, több tanulmányban igazolást nyert (DAPA-HF, DEFINE-HF), hogy az SGLT2-gátlásnak igen kedvező hatása van a nem-diabéteszes szívelégtelenségben szenvedők klinikai kimenetelére is (15).

A fenti tények ismeretében joggal merülhet fel a kérdés, hogy a tünetek miként alakulnak a kezelt betegekben. Az eredmények azt mutatják, hogy az antianginás kezelések hatásossága hasonló (7–9). A tradicionális elgondolások alapján, stabil angina esetén az akut epizódok kezelésére rövid hatású nitrát spray alkalmazandó. Amennyiben korábbi MI vagy szívelégtelenség volt ismert, béta-blokkoló-kezelés, ha nem, akkor béta-blokkoló vagy Ca-csatorna-blokkoló-kezelés jön szóba. Nem kontrollált hipertónia fennállása vagy vazospasmus esetén szintén Ca-csatorna-blokkoló-keze-

lés a megfontolandó eljárás. Amennyiben az angina továbbra is perzisztál és hipotónia/bradycardia is fennáll, akkor ranolazin, trimetazidin vagy ivabradin adása jön szóba, míg hipotónia hiánya esetén nitrát és nicorandil is alkalmazható (1, 16, 17).

A konzervatív kezelési sémán túl érdemes egy modernbb hozzáállást képviselnünk, amely célzottan képes kezelni a betegség konkrét okát, az iszkémia eredetét. Az optimális kezelés ennek megfelelően stabil anginás betegekben az életmódbeli és rizikóprevenció tanácsok és rövid hatású nitrátok adásán túl magában kell, hogy foglalja az antianginás kezelés minél hamarabbi indításának jelentőségét megfelelő dózisban. Ilyenkor érdemes átgondolni, mi is okozhatja azt az adott betegben, hogy ennek megfelelő kezelést indítsunk, majd megfelelő mértékben fel is titráljuk annak dózisát rendszeres vizitek során perzisztáló tünetek esetén egy akár fél évig is eltartó procedura során. Természetesen a továbbra is fennálló anginás panaszok esetén szóba jön a revaszkularizáció elvégzése. Fontos figyelembe venni, hogy ez a terápiás út időigényes, érdemes a mellékhatásokra odafigyelni, sőt az is lehet, hogy az alkalmazott gyógyszerek nem hatnak. Fontos az adott beteg hozzáállása a kezeléshez (terápiahűsége, adherenciája és perzisztenciája), illetve figyelembe venni azt a tényt, hogy bizonyos betegek a revaszkularizációt preferálják. Érdemes a beteggel együtt meghozni a döntéseket, és a kivizsgálás során olyan képalkotó módszereket alkalmazni, amelyek képesek felmérni a vaszkuláris rendszer (patofiziológias és funkcionális állapotát).

A hemodinamikai és metabolikus gyógyszerek korai kombinációjának előnye

Az ORBITA-vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy a CCS-skálán a másodiknál (enyhe korlátozottság, angina csak erőteljes fizikai aktivitás során jelentkezik) magasabb fokozatú betegek 50%-a tünetes marad 6-12 héttel a hármas kombinációs hemodinamikai hatású antianginás kezelésre állított esetekben függetlenül attól, hogy a PCI megtörtént-e vagy sem (3). Ezek az eredmények randomizált, felügyelt körülmények között születtek, de joggal merülhet fel a kérdés, vajon mi a helyzet a való életben. Azt is érdemes ilyenkor átgondolni, hogy a miokardiális iszkémia nem egy egységes betegség, hanem egy szindróma, amelynek kialakulásához számos tényező, akár azok együttes előfordulása is vezethet, beleértve a koronáriák okkluzív betegsége vagy spazmusa mellett a mikrocirkulációt érintő strukturális eltéréseket (adverz arteriális remodelling, érfal-megvastagodás, intimamegvastagodás, érelzáródás, perivaszkuláris fibrosis stb.), funkcionális eltéréseket (mikrovaszkuláris spazmus, abnormis vazodilatáció, endothelialis diszfunkció stb.) és azokat a miokardiális faktorokat, amelyek a mikrovaszkuláris funkcióra vannak hatással (balkamra-hipertrófia, csök-

kent diasztolés idő, kalciumtúlterhelés, megnövekedett intramiokardiális és szívüregi nyomás, szöveti ödéma) (18). Ezen tényeknek megfelelően megfontolandó a szívizomsejteket is a terápiás eljárások célpontjának tekintenünk. Sőt, randomizált klinikai tanulmányok és regiszterek (ISCHAEMIA-trial, ARCA Regiszter) eredményei alapján elmondhatjuk, hogy az optimális gyógyszeres kezelés beállítása kiemelt fontosságú, amelyre akár hosszabb időt is érdemes rászánni (11, 19). Ebben alapvető szerepe lehet a trimetazidin és ivabradin szélesebb körű, személyre szabott használatának számos speciális klinikai állapotban (20).

Trimetazidin

Valós klinikai körülmények között a 80 mg trimetazidin antianginás hatásosságáról elmondható, hogy annak bevezetését követően a heti anginás epizódok száma és a rövid hatású nitrát használatának igénye meglehetősen csökken, majd ötödére esik. Hasonlóan, a kezelés bevezetését követően az idő múlásával az angina súlyossága csökken (CCS osztálya egyre alacsonyabb lesz) (21). Ezek az eredmények ahhoz vezetnek, hogy lényegesen javul a betegek terápiahűsége (adherenciája) az adott kezeléshez, és akár a betegek 97%-a megfelelő módon ragaszkodik a kezeléshez, más szóval mindössze 3%-uk nem adherens. Ezek az eredmények függetlenek attól, hogy mióta állnak fenn a betegnél az anginás tünetek, vagyis akár már a frissen felfedezett anginás betegnél is érdemes a kezelést minél hamarabb bevezetni. A kedvező eredmények attól sem függenek, hogy milyen összeállítású antianginás kombinációs kezelésben részesültek a betegek (22). Függetlenül a korábban alkalmazott kezeléstől, a betegek életminősége is lényeges javulást mutat a trimetazidin bevezetése mellett (22). Egy közelmúltban publikált tanulmányban ezzel némileg ellentmondó eredményeket találunk, amely szerint a napi 2×35 mg trimetazidin éveken át történő alkalmazása sikeres PCI-t követően nincs hatással az angina rekurrenciájára vagy a kimenetelre, és a placebo és trimetazidint szedők adverz eseményeinek száma hasonló (23).

Terápiahűség, adherencia

Annak ellenére, hogy hatásos gyógyszerek érhetők el a kardiometabolikus betegségek kezelésére, ezek ellátása máig nagy terhet jelentenek az egészségügyi ellátórendszernek. Való életbeli eredmények alapján elmondható, hogy a betegek több mint fele nem megfelelően kontrollált, és nem tartja be a kezelési irányelveket. A betegek adherenciája a preventív célból alkalmazott gyógyszerekhez alacsony, és kevésbé függ a gyógyszer fajtájától/csoportba tartozásától, tehát elsősorban nem a mellékhatások a döntőek (24). A koszorúér-betegségben szenvedők több mint 40%-a nem-adherens a kezeléséhez, a leggyakoribb ok az, hogy egyszerűen

elfelejtik bevenni a gyógyszerüket (25). A béta-blokkolókhöz, ACE-gátlókhöz és statinokhoz köthető alacsony terápiahűség együtt jár a nagy vaszkuláris események kedvezőtlen alakulásával és a revaszkularizáció szükségességével, annak ellenére, hogy ezen gyógyszereknek kiemelt fontossága van a koszorúér-betegségben szenvedők prognózisának javításában (26). A nemzetközi társaságok az adherencia hiányát az egyik legfontosabb problémának tartják, és keresik a megoldásokat, amelyek javíthatják a betegek terápiahűségét. Lehetséges megoldások lehetnek az orvos-beteg edukáción túl az ún. fix dózisos kombinációk („single-pill”) használata (27). A szabad kombinációkhoz képest a fix kombinációk lényegesen javuló terápiahűséggel járnak együtt, amely együtt jár a halálozás és a kardiovaszkuláris események szignifikáns javulásával, és a kezelés költségének átlagos csökkenésével (27). A bisoprolol/perindopril fix kombináció használatának nemcsak a szívfrekvenciára és vérnyomásra gyakorolt effektusa miatt fontos, hanem kedvező antianginás hatása miatt is, amely az idő múlásával kifejezettebb (28). Mindezek arra irányítják a figyelmet, hogy kardiovaszkuláris prevenció során a fix kombinációk használatának előtérbe helyezése javasolt, amennyiben elérhetőek.

Következtetések

A fent részletezett eredmények és klinikai ismeretek alapján megállapítható, hogy a hemodinamikai és metabolikus antianginás gyógyszeres kezelés minél korábbi kombinációban történő használata segíthet betegeink anginás panaszainak csökkentésében, életminőségük és terápiahűségük javításában.

A közlemény a 2022-es Európai Kardiológusok Társaságának kongresszusán a Servier által rendezett 'Optimal medical treatment of chronic coronary syndromes (CCS): from the „old model” to a new combination approach’ szekció előadásainak anyagának felhasználásával készült.

Nyilatkozat

A kézirat az Egis Gyógyszergyár szakmai és anyagi támogatásával készült. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz825>
2. Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, et al. CLARIFY Investigators. International Observational Analysis of Evolution and Outcomes of Chronic Stable Angina: The Multinational CLARIFY Study. Circulation 2021; 144(7): 512–523.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054567>

3. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10115): 31–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9)
4. Kern MJ, Ganz P, Horowitz JD, et al. Potentiation of coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67(6): 1178–85. <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.6.1178>
5. Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *Eur Cardiol* 2018; 13(1): 23–28. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.9.2>
6. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; 41(37): 3504–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
8. Waters DD, Hsue PY. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Risk: Tempering Expectations. *Circ Res* 2017; 120(10): 1537–1539. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311015>
9. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386): 782–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14286-9)
10. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1503–16. doi: 10.1056/NEJMoa070829
11. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382(15): 1408–1419. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>
12. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117): 205–218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3)
13. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386(21): 2024–2034. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2115011>
14. Zweck E, Roden M. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: drug-specific or class effects? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(2): 89–90. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30351-6)
15. Dahal R, Acharya Y, Mukherjee D. Sodium-glucose cotransporter inhibitors in non-diabetic heart failure: a narrative review. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2021; 21(1): 1–6. <https://doi.org/10.2174/1871529X20999201231205504>
16. Al-Lamee R, Davies J, Malik IS. What is the role of coronary angioplasty and stenting in stable angina? *BMJ* 2016; 352: i205. <https://doi.org/10.1136/bmj.i205>
17. Boden WE, Kaski JC, Al-Lamee R, Weintraub WS. What constitutes an appropriate empirical trial of antianginal therapy in patients with stable angina before referral for revascularisation? *Lancet* 2022; 399(10325): 691–694. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02045-6.
18. Kaski JC, Crea F, Gerch BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease *Circulation* 2018; 138(14): 1463–1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373>
19. Orsini E, Marzilli M, Zito GB, et al. ARCA Registry Investigators. Clinical outcomes of newly diagnosed, stable angina patients managed according to current guidelines. The ARCA (Arca Registry for Chronic Angina) Registry: A prospective, observational, nationwide study. *Int J Cardiol* 2022; 352: 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.056>
20. Manolis AJ, Boden WE, Collins P, et al. State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. *Eur J Intern Med* 2021; 92: 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.003>
21. Glezer MG, Vygodin VA. ODA investigators. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice. *Adv Ther* 2018; 35(9): 1368–1377. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3>
22. Lopatin Y, Petrova P. MODUS VIVENDI investigators. Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine 80 Mg Once Daily in Patients with Stable Angina Uncontrolled with Bisoprolol-Based Therapy: The Modus Vivendi Observational Study. *Cardiol Ther* 2022; 11(1): 93–111. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00249-z>
23. Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. ATPCI investigators. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10254): 830–838. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31790-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31790-6)
24. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125(9): 882–7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.013>
25. Khatib R, Marshall K, Silcock J, Forrest C, Hall AS. Adherence to coronary artery disease secondary prevention medicines: exploring modifiable barriers. *Open Heart* 2019; 6(2): e000997. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000997>
26. Choudry NK, Glynn RJ, Avorn J, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J* 2014; 167(1): 51–58.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.014>
27. Yusuf S, Pinto FJ. The polypill: from concept and evidence to implementation. *Lancet* 2022; 400(10364): 1661–1663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01847-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01847-5)
28. Boytsov SA, Burtsev YP, Khomitskaya YV, Karpov YA; STYLE study investigators. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. *Adv Ther* 2021; 38(6): 3299–3313. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01754-2>

A 160. oldalon található feladvány megfejtése.

Megfejtés és megbeszélés

A bemutatott EKG-n az el-Sherif-jel (ESJ), a kiterjedt bal kamrai, csúcsi, posztinfarktusos aneurizma egyik kevésbé közismert megnyilvánulása fedezhető fel (nagyon jellegzetes a V_4 -ben látható QRS-morfológia). A jel névadója, és egyben első leírója (1) *Nabil el-Sherif*, egyiptomi származású, az Egyesült Államokban élő, nemzetközileg elismert kardiológus, elektrofiziológus. Az ESJ tulajdonképpen egy rsR' (esetleg rSR' vagy rSr') morfológiájú, keskeny vagy széles QRS-komplexum, amely jellegzetesen az antero-apicalis régiót detektáló V_{4-5-6} (7)-es elvezetésekben mutatkozik, de megjelenhet az I-es és aVL-elvezetésekben is. Társulhat hozzá a csúcsi aneurizma klasszikus jele, a perzisztáló ST-eleváció (2), az S-hullámon megfigyelhető megtörés, illetve az R-progresszió hiánya a precordialis elvezetésekben.

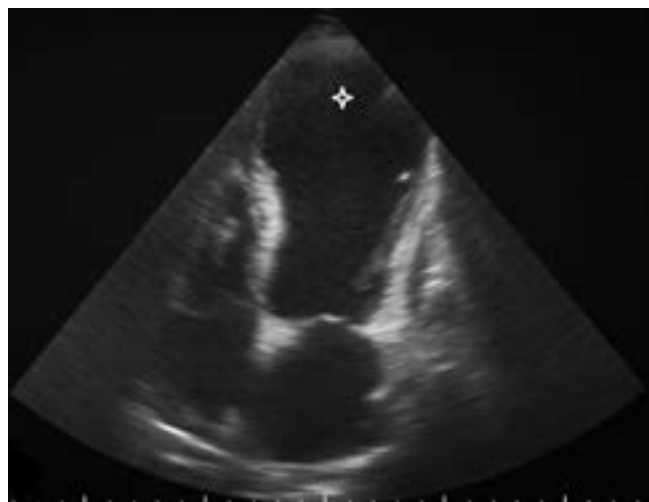
A mintázatot sokáig a bal Tawara-szár-blokk egyik variánsának tartották és egy lezajlott anterior infarktus lehetséges jelének tekintették (3). Az ESJ kialakulásának elemei a következők:

1. a kezdeti r-hullám a szeptum jobbról-balra történő depolarizációjának jele, amelyet a szeptum és/vagy a bal-Tawara-szár nekrozisa okoz;
2. az S-hullám az infarktusos hegyszövetet megkerülő poszterior, illetve jobb kamrai depolarizáció eredménye;
3. a terminális r' - vagy R' -hullám a csúcsi és laterális kamrafal depolarizációját jelzi. Az R' amplitúdóját a hegyszövet kiterjedése határozza meg.

Társuló bal Tawara-szár-blokk esetén az r' vagy R' kialakulásához a kései aktivációhullám által generált vektorok is hozzájárulnak. Esetünkben a QRS szélessége 160 ms, tehát egy nem típusos bal Tawara-szár-blokk is társul a ESJ-hez, illetve jól megfigyelhető a csúcsi aneurizmára jellegzetes perzisztáló ST-eleváció is. A V_{3-6} -os elvezetésekben jól nyomkövethető az S-hullám amplitúdójának progresszív csökkenése, illetve az R' -hullám amplitúdójának fokozatos növekedése (2. ábra). A beteg echokardiográfiás képe (3. ábra), a kiterjedt



2. ÁBRA. A V_{3-6} -elvezetésekben megfigyelhető fokozatos S-hullám regresszió, illetve R' -hullám progresszió – kiemelés az 1. ábráról. Az ESJ-re nagyon jellegzetes a QRS aspektusa a V_4 -es elvezetésben



3. ÁBRA. Echokardiográfiás kép: kiterjedt bal kamrai csúcsi aneurizma (csillag) az apicalis négyüregi metszeten

bal kamrai csúcsi aneurizma jelenléte, demonstrálja az ESJ diagnosztikai hitelességét.

Differenciáldiagnosztikai szempontból érdemes felhívni a figyelmet a perzisztáló ST-eleváció (esetünkben a V_{1-4} -ben) és az akut koronáriaelzáródás okozta ST-eleváció elkülönítésére. A T/QRS-arány meghatározása mérvadó lehet ebből a szempontból: amennyiben V_{1-4} -ig a T-hullám amplitúdók összegének és a QRS-amplitúdók összegének aránya $\leq 0,22$, illetve V_{1-4} -ig bármelyik elvezetésben nem fordul elő 0,36-ot meghaladó T/QRS-arány, az aneurizmára és nem STEMI-re utal (4, 5).

Esetünkkel egy olyan morfológiai EKG-jelenségre szerttük volna felhívni a figyelmet, amely viszonylag magas specificitással (6) jelzi a bal kamrai posztinfarktusos csúcsi aneurizma jelenlétét, és amelynek felismerése, akár sürgősségi körülmények között is, gyors diagnosztikai és prognosztikai tájékozódást nyújt a mindennapi praxisban.

Irodalom

1. el-Sherif N. The rsR' pattern in left surface leads in ventricular aneurysm. *Br Heart J* 1970; 32: 440–448.
2. Cohn K, Dymnicka S, Forlini FJ. Use of the electrocardiogram as an aid in screening for left ventricular aneurysm. *J Electrocardiol* 1976; 9: 53–58.
3. Doucet P, Walsh TJ, Massie E. A vectorcardiographic and electrocardiographic study of left bundle branch block with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1966; 17: 171–179.
4. Smith SW. T/QRS ratio best distinguishes ventricular aneurysm from anterior myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 279–287.
5. Klein LR, Shroff GR, Beeman W, et al. Electrocardiographic criteria to differentiate acute anterior ST-elevation myocardial infarction from left ventricular aneurysm. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 786–790.
6. Reddy CV, Cheriparambill K, Saul B, et al. Fragmented left sided QRS in absence of bundle branch block: sign of left ventricular aneurysm. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11: 132–138.

A carvedilolterápia jelentősége a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében

Ábrahám György, Gajdán Nikolett

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Ábrahám György SZTE Belgyógyászati Klinika, 6720 Szeged, Szőkefalvi-Nagy Béla u. 4/B

E-mail: abraham.gyorgy@med.u-szeged.hu

A kardiovaszkuláris betegségek továbbra is a vezető halálokok közé tartoznak, annak ellenére, hogy a fő kockázati tényezők már jól ismertek és egyre hatékonyabb gyógyszerek állnak rendelkezésre befolyásolásukra. Ezek közül az egyik meghatározó tényező a magasvérnyomás-betegség. A hipertenziós betegek csak mintegy 42%-a diagnosztizált, de sajnos a célvérnyomás elérése még ennél is sokkal gyengébb. A leggyakoribb szövődményei közé tartozó szíve-légtelenség, iszkémiás szívbetegség, pitvarfibrilláció, stroke, perifériás érbetegség és krónikus veseelégtelenség kialakulása is jelzi, hogy kulcsfontosságú a hatékony vérnyomáscsökkentés. Az antihipertenzív terápia egyik meghatározó gyógyszer osztályát a béta-blokkolók képezik, amelyek széles további indikációs körük révén a hipertenzió minden fokozatában, szinte bármely társbetegség és szövődmény esetén adhatóak. Szerzők közleményükben a béta-blokkolók egyik speciális tulajdonságokkal rendelkező képviselőjére, az alfa-blokkló hatással is rendelkező carvedilolra fókuszálnak, igyekezve áttekintést nyújtani alkalmazásának indikációiról az aktuális guideline-ok és a nagyobb klinikai vizsgálatok segítségével, bemutató azokat a kórállapotokat, amelyekben a legnagyobb plusz terápiás nyereség várható alkalmazásával.

Kulcsszavak: béta-blokkoló, carvedilol, hipertenzió, kardiovaszkuláris betegségek

The Importance of Carvedilol Therapy in the Treatment of Cardiovascular Diseases

Cardiovascular diseases are still among the leading causes of death, despite the fact that the main risk factors are already well known and more and more effective drugs are available to influence them. Among these, high blood pressure is one of the determining factors. Only about 42% of hypertensive patients are diagnosed, but unfortunately reaching the target blood pressure is even worse than that. The development of heart failure, ischemic heart disease, atrial fibrillation, stroke, peripheral vascular disease and chronic kidney failure, among its most common complications, also indicates that effective blood pressure reduction is key factor. Beta-blockers are one of the defining drug classes of antihypertensive therapy, which, thanks to their wide range of additional indications, can be given in all degrees of hypertension, in the case of almost any co-morbidity and complication. In this communication, the authors focus on one representative of beta-blockers with special properties, carvedilol, which also has an alpha-blocking effect, trying to provide an overview of the indications for its use with the help of current guidelines and larger clinical trials, presenting the conditions in which the greatest additional therapeutic benefit can expect.

Keywords: beta-blocker, carvedilol, hypertension, cardiovascular diseases

Kardiovaszkuláris betegségek és a hipertenzió jelentősége

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek a befolyásolható rizikófaktorok hatékonyabb kontrollja és a korszerű terápiás lehetőségek bővülése ellenére, továbbra is ve-

zető halálökként szerepelnek. A WHO becslése szerint 2019-ben 17,9 millió ember halt meg CV-betegségekben, ennek 85%-át a szívinfarktus és a stroke adta. A CV-betegségek legfontosabb rizikófaktorai közé soroljuk a hipertenziót (HT), a dohányzást, a diabetes mellitust (DM) és a lipideltéréseket. Elmondható, hogy a HT

esetében a legszorosabb az ok-okozati összefüggés és ennek a legnagyobb a prevalenciája is. A WHO adatai szerint mintegy 1,28 milliárdra tehető a HT-vel élők száma. A magasvérnyomás-betegek csak körülbelül 42%-a diagnosztizált és kezelt, de sajnos a célértékek elérése még ennél is sokkal gyengébb (1). Széles körű felmérések szerint, a rendelkezésre álló nagyszámú és többes támadáspontú antihipertenzív gyógyszerek ellenére sem – vagy csak kis mértékben csökkent – az érintett populáció globális átlagvérnyomása (2). Ezzel szemben, főként az alacsony és közepes nemzeti össztermékű országokban, a HT-prevalencia növekedése is megfigyelhető (3). A HT leggyakoribb szövődményei közé tartozó szívelégtelenség, iszkémiás szívbetegség, pitvarfibrilláció, stroke, perifériás érbetegség és krónikus veseelégtelenség kialakulása is jelzi, hogy kulcsfontosságú a HT elleni eredményes és hatékony küzdelem.

Az antihipertenzív terápia egyik meghatározó gyógyszer osztályát a béta-blokkolók képezik, amelyek széles további indikációs körük révén a HT minden fokozatában, szinte bármely társbetegség és szövődmény esetén adhatóak. Szerzők közleményükben a béta-blokkolók egyik speciális tulajdonságokkal rendelkező képviselőjére, a carvedilolra fókuszálnak, igyekezve áttekintést nyújtani alkalmazásának indikációiról az aktuális guideline-ok és a nagyobb klinikai vizsgálatok segítségével, bemutató azokat a kórállapotokat, amelyekben a legnagyobb plusz terápiás nyereség várható alkalmazásával.

Béta-blokkolók és a carvedilol rövid történeti áttekintése

Az első béta-blokkolót, a propranololt; az 1960-as évek közepén *Sir James Whyte Black* skót farmakológus – aki később Nobel-díjat is kapott részben ezért a vegyületért – vezetésével fejlesztette ki kutatócsoportja. *Dr. Black* indíttatása személyes volt, édesapja szívinfarktus okozta hirtelen halála inspirálta; célja az adrenalin szívre kifejtett hatásának gátlása volt, tompítva ezzel az iszkémiás szívbetegségben kialakuló mellkasi fájdalmat, amelyet főként az oxigénhiány okozott (4). A béta-blokkolókat ma már sikeresen alkalmazzuk többek között az iszkémiás szívbetegség, meghatározott szívritmuszavarok kezelése mellett hipertóniában, szívelégtelenségben is (5). E szerek is évtizedes fejlesztés eredményeként jutottak el mai fejlettségi szintjükre. Így a harmadik generációs béta-blokkolók korábbi társaikhoz képest számos kedvező tulajdonsággal rendelkeznek; az ebbe a csoportba tartozó carvedilolt 1978-ban szabadalmaztatták, majd 1995-ben engedélyezték orvosi terápiás alkalmazását az Egyesült Államokban (6). Klinikai jelentőségét mutatja az is, hogy szerepel a WHO esszenciális gyógyszereket tartalmazó listájában is (7).

A carvedilol szerkezete, hatásmechanizmusa, metabolizmusa

A carvedilol kémiaiilag egy szintetikus, intrinszik szimpatomimetikus aktivitással nem rendelkező, metoxifenoxi-2-propanol származék (8). Nem szelektív béta-blokkolóként, β_1 - és β_2 -, valamint – egyedi sajátosságként – α_1 -receptor-gátló hatással is rendelkezik. A β_2 -receptoron kifejtett gátló hatás mértéke megegyezik a β_1 -ével. Az α_1 -receptorok kompetitív antagonistája, ugyanakkor ez egytizede a béta-receptorokon kifejtett gátlásnak. Az α_2 -receptorokhoz csak kismértékben kötődik. Kimutatták, hogy magas koncentrációban ($>1 \mu\text{Mol}$) kalciumcsatorna-antagonista hatása is van, habár ezt klinikailag nem tartják szignifikánsnak (9). Per os bevitelét követően 1-2 óra múlva éri el a maximum plazmakoncentrációt, az abszolút biohasznosulása hozzávetőlegesen 23%. Bevétele étkezés közben javasolt, mivel az étel lassítja abszorpcióját, ezzel meghosszabbítja a plazma csúskoncentráció elérésének idejét, ugyanakkor a felszívódásban mennyiségbeli változást nem idéz elő. Lipofil tulajdonsággal rendelkezik, az extravaszkuláris térben oszlik el; a plazmában 95%-ban fehérjéhez kötődik. Minthogy a májon keresztül metabolizálódik, dózismódosítás sem vesebetegekben, sem pedig az idősebb populációban nem szükséges (10). Számos kutatás bizonyította a carvedilol pleiotrop hatásait is. Az E-vitaminnál tízszer erősebb antioxidáns hatással rendelkezik – metabolitjaiban ez a hatás akár 30-80-szor is erősebb –, amelyet a karbazol-résznek köszönhet (11). Állatkísérletes modellen *Wu és munkatársai* a carvedilol vaszkuláris sérülést követő neointima-hyperplasia és az ateroszklerózis progressziójában kulcsfontosságú MMP-2 (mátrix metalloproteináz) és MMP-9-gátló hatását is bizonyították (12). *Yasunari és munkatársai* HT miatt kezelt betegeken a carvedilolt és a propranololt vetették össze az oxidatív stresszre és a C-reaktív proteinre (CRP) gyakorolt hatás vonatkozásában. Eredményeik alapján a carvedilol 6 havi kezelést követően szignifikánsan csökkentette a polimorfonukleáris és a mononukleáris sejtekben az oxidatív stresszt, valamint a CRP-szintet is, ezzel igazolva antiinflammatorikus hatását (13). A carvedilol további egyedülálló sajátossága, hogy elsődlegesen a muszkarin M_2 -es receptoraira hatva javítja a szimpatikus-paraszimpatikus egyensúlyt. Az M_2 -receptor (ún. „kardiális típusú”): elsősorban a paraszimpatikus szívhatásokért (bradycardia, a szívpitvar kontraktilitás csökkenése) felelős, preszinaptikusan is előfordul, ahol gátló hatású. Az M_4 -receptorral együtt általában az adenilát-cikláz enzimet gátolják, a pertussis toxinszenzitív G-fehérjén keresztül, amely elsődlegesen gátló jellegű hatásokat közvetít, leggyakrabban K^+ -csatorna nyitása által okozott membrán-hiperpolarizáció révén: a sejtszintű hatás ez esetben neuronális kislülés és a neurotransmitter-felszabadulás gátlása, a szívfrekvencia csökkenése lesz. Így tulajdonképpen megvalósul a car-

vedilolmolekulán belül a 3-as „fix kombináció”. Ez az egyedi sajátossága is magyarázza, hogy a carvedilol megfelel az ideális antihipertenzívummal szemben támasztott követelményeknek, azaz egyaránt csökkenti a szimpatikus aktivitást, így a perifériás rezisztenciát, a szívfrekvenciát, a reninszintet, ugyanakkor nem hat a perctérfogatra és nem okoz perifériás vazokonstrikciót. Alváskor megőrzi a melanotonszintet, így nem jellemző a más béta-blokkolók alkalmazásakor esetenként jelentkező „mozgalmas” álmok.

Carvedilol alkalmazása magasvérnyomás-betegségben

Megbízható béta-blokkoló hatása mellett az alfa-receptor-gátlásból származó vazodilatátor aktivitása különösen alkalmassá teszi a HT kezelésére. Alkalmazhatjuk monoterápiában vagy kombinációs kezelés részeként is. Az ESC/ESH artériás HT-guideline-ja öt hatástani csoportot nevez meg a HT kezelésére: angiotenzin-konvertáló-enzimgátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók és diuretikumok. Az utóbbi időben egyre inkább javasolják a vazodilatátor hatású béta-blokkolók, így a carvedilol alkalmazását; rendelkezésre áll a nebivolol is. Régebben ismert szer a labetalol és a celiprolol, amelyek hazánkban nincsenek forgalomban (14). A 2018-as Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelv a béta-blokkolók közül a vazodilatátor típusú szereket részesíti előnyben, a szelektív bisoprolol és metoprolol mellett (15). A második generációs béta-blokkolók csökkentik a cardiac output-ot, emelik a perifériás rezisztenciát, emellett fokozzák az inzulinrezisztenciát, így a szövetekbe történő csökkent glükóztranszport révén rontják a lipidprofil is (16). *Jacob és munkatársai* 72 carvedilollal és metoprolollal HT miatt kezelt betegben az inzulinszenzitivitás 14%-os növekedését figyelték meg carvedilol mellett, míg metoprololkezeléssel ennek a csökkenése volt jellemző (17). Hasonlóan a carvedilol kedvező hatásáról számoltak be *Giugliano és munkatársai*, akik 45 HT-val és 2-es típusú DM-mel diagnosztizált betegben atenolollal végezték az összehasonlítást. 24 hét után a carvedilol ágon az éhomi vércukorérték és a HbA_{1c} csökkent, és az inzulinszenzitivitás itt is fokozódott. Emellett beszámoltak a trigliceridszint csökkenéséről, a HDL-Chol emelkedéséről és csökkenő lipidperoxidációról is (18). A COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) vizsgálatban az újonnan kialakult DM kockázata 22%-kal volt alacsonyabb a harmadik generációs carvedilol mellett, mint a második generációs metoprolollal kezeltékben (19). A GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetics Mellitus: Carvedilol–Metoprolol Comparison in Hypertensives) vizsgálatban is metoprololt vetettek össze carvedilollal 1235 HT-val és DM-mel kezelt beteg bevonásával. Ebben az esetben is igazolták, hogy a carvedilol csökkenti az inzulinrezisztenciát, így jóté-

kony hatással van a glikémiás kontrollra (a HOMA-IR érték 9%-kal csökkent) és az első és második generációs béta-blokkolókra jellemző perifériás vazokonstrikció helyett, α_1 -blokkoló hatása révén vazodilatáció jön létre az arteriolákban (20, 21). *Ozyildiz és munkatársai* 80 fő bevonásával készült prospektív, randomizált, nyílt vizsgálatukban a carvedilol és a nebivolol vonatkozásában is kedvező hatásokról számoltak be. A szérumglükóz ($p<0,001$), inzulin ($p<0,01$), HOMA-IR ($p<0,01$), HDL-Chol ($p<0,001$), LDL-Chol ($p<0,001$), összkoleszterin ($p<0,001$) és apolipoprotein-B ($p<0,05$) szintek mind a két hatóanyaggal hasonlóan csökkentek, továbbá a vérnyomás és pulzus csökkentésében sem találtak különbséget (16). A carvedilol a balkamra-remodelláció tekintetében is előnyösnek bizonyult. A remodelláció a szívizom, az interstitium és az erek strukturális és funkcionális változását jelenti. A szív átalakulása HT esetén a hemodinamikai túlterhelés, iszkémia, a neurohumorális változások és a gyulladásos citokinek aktiválódása miatt következik be (22). 98 hipertenzív szívbeteg átlag 6 éves utánkövetése során a napi 50 mg carvedilol dózis alkalmazása mellett a vérnyomás $\Delta 10/10$ Hgmm-t, míg a pulzus $\Delta 10/\text{min}$ -t csökkent. Az utánkövetés során a bal kamrai ejekciós frakció javult (36%–47%), a végdiasztolés és végszisztolés átmérők csökkentek (62 vs. 56 mm; 53 vs. 42 mm, minden p -érték $<0,01$). A bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) a vizsgált alanyok 69%-ában emelkedett. Megállapították, hogy azokban a páciensekben, ahol viszont a LVEF nem növekedett, hatszor magasabb volt a mortalitás (relatív rizikó: 5,7, 95% megbízhatósági intervallum: 1,3–25, $p=0,022$) (23). Ismert, hogy a HT indukált nefroszklerózis előrehaladtával a vese véráramlása és a glomeruláris filtrációs ráta csökken, valamint a filtrációs frakció már jóval a plazmakreatinin emelkedése előtt elkezd növekedni. A vazodilatátor tulajdonságokkal nem rendelkező béta-blokkolók tovább csökkentik a vese véráramlását és emelik a filtrációs frakciót. Habár a rövid ideig tartó béta-blokkoló kezelés során a microalbuminuria (MAU) csökkenését írták le, hosszú távon a béta-blokkolók nem csökkentették MAU-t az ACE-gátlókkal és a nondihidropiridin típusú CCB-kkel összevetve, hiába az azonos mértékű antihipertenzív hatás (24). Ezzel szemben a carvedilol esetén számos vizsgálat igazolt emelkedett vesevéráramlást és a MAU csökkenését (25, 26, 27). A már említett GEMINI-vizsgálatban is a MAU a carvedilolágon kevésbé progrediált a másik ághoz képest (6,4% vs. 10,3%) (20).

Krónikus szívelégtelenség és carvedilol

A béta-blokkolók a szívelégtelenség terápiájának alapját képezik, egyaránt csökkentik a morbiditást és a mortalitást (28). A 2021-es ESC Szívelégtelenség guideline alapján HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) terápiájának egyik alappillére a béta-blokkoló

alkalmazása. Megegyezés alapján amint a HFrEF diagnózisát felállították, javasolt az ACE-gátló és a béta-blokkoló együttes alkalmazása (29). Speciális betegcsoportot képeznek a daganatos betegség miatt kemoterápiával kezelték, akiknél a balkamra-diszfunkció kialakulása (10%, vagy annál nagyobb LVEF-csökkenés, vagy 50% alatti érték) esetén a kemoterápia újrarendelésével gyógyszeres kezelésként az ACE-gátló mellé béta-blokkolóként kifejezetten carvedilolt ajánlja (30, 31). Egy, 1094 beteg bevonásával készült amerikai vizsgálat szívelégtelenség-terápia mellett bizonyította a carvedilol mortalitási kockázatot csökkentő hatását placeboval szemben (65%-95% megbízhatósági intervallum, 39 a 80%-hoz; $p < 0,001$), továbbá csökkenést észleltek a CV hospitalizációban (19,6% vs. 14,1%, $p = 0,036$) és a kombinált hospitalizáció vagy mortalitás kockázatában (24,6% vs. 15,8%, $p < 0,001$) (32). Súlyos szívelégtelenséget vizsgálva ($n = 2289$, EF $\leq 25\%$) egy placebokontrollált kutatásban a carvedilol ismét csökkentette a halálozás kockázatát (33). A COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) vizsgálatban 3029 krónikus szívelégtelen (NYHA II-IV) beteg bevonásával a metoprolol (2×50 mg naponta) és a carvedilol (2×25 mg naponta) 58 hónap alatt a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását vetették össze. Eredményeik alapján a bármely okból bekövetkező halálozás carvedilol mellett 34% volt, míg 40% a metoprolollal kezeltékben (hazard ratio 0,83 [95% CI: 0,74–0,93], $p = 0,0017$), arra következtettek, hogy a carvedilol meghosszabbítja a túlélést a metoprolollal összevetve (34). A CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF Evaluation) vizsgálat 572 alany bevonásával bizonyította, hogy az ACE-gátlók carvedilollal kombinálva korai alkalmazásban visszafordítják a bal kamrai remodellációt enyhe és közepesen súlyos szívelégtelenségben (35).

Koszorúér-betegség és carvedilol

A 2019-es ESC krónikus koronáriszindróma guideline-ja anti-iskémiás gyógyszerként a béta-blokkolókat vagy a CCB-ket jelöli meg elsőként választandó szernek (36). Friss miokardiális infarktust követő csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenség esetén a béta-blokkolók szignifikánsan csökkentették a mortalitást és/vagy a CV-eseményeket (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43). A non-ST-elevációval járó ACS-ben is ajánlott a korai béta-blokkoló kezelés iszkémiás tünetekben, ha nincs kontraindikáció. A guideline szerint javasolt a béta-blokkolók adása szisztolés balkamra-diszfunkció esetén vagy 40% alatti ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben, valamint megfontolandó a hosszú távú kezelés korábbi miokardiális infarktust követően is (44). Szívinfarktus utáni terápiában a carvedilol szempontjából a CAPRICORN-vizsgálat volt meghatározó. 1959 MI-t elszenvedett, $\leq 40\%$ EF-fel élő beteget vontak be. A carvedilol hatását placeboval vetették össze a bár-

mely okból bekövetkező halálozás, valamint a CV okból történő hospitalizáció szempontjából. Szignifikáns csökkenést észleltek a carvedilollal kezelt csoportban a bármely okból bekövetkező halálozásban (116 [12%] vs. 151 [15%]; hazard ratio [HR] 0,77; 95% megbízhatósági intervallum [CI] 0,60–0,98; $p = 0,03$), a CV-mortalitásban 104 [11%] vs. 139 [14%]; HR=0,75; 95% CI: 0,58–0,96; $p = 0,024$) és MI-ban (34 [3%] vs. 57 [6%]; HR=0,59; 95% CI: 0,39–0,90; $p = 0,014$) (45).

Következtetések

A CV-betegségek továbbra is szignifikáns népegészségügyi, társadalmi és gazdasági terhet jelentenek. Jónéhány rizikófaktoruk, közöttük a HT is befolyásolható, hatékonyan kezelhető. Ezzel szemben a betegek többségében nem diagnosztizált vagy nem kezeletlen körképnek tudhatjuk. A magas CV-morbiditás és mortalitás indokolja az újabb, hatékonyabb, kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkező szerek alkalmazását, ezzel is javítva a beteg compliance-t. Az előzőekben ilyen szerként a carvedilol, egy jól bevált, megbízható készítmény alkalmazási lehetőségeit és előnyös tulajdonságait mutattuk be. A carvedilol az effektív béta-blokkolás mellett, alfa-blokkoló hatása révén vazodilatátor, így hatékony vérnyomáscsökkentő, továbbá pleiotrop tulajdonságokkal felvértezve részt vesz a kardio- és nephroprotekciónban, antioxidáns, antiproliferatív, plakkstabilizáló, anti-inflammatorikus, antiapoptotikus hatással rendelkezik, és gátolja a kardiális remodellációt is. Indikációs körét képezi az esszenciális HT, a krónikus, stabil angina pectoris, az akut miokardiális infarktust követő bal kamra-diszfunkció-kezelés, valamint a krónikus szívelégtelenség (NYHA II-IV. stádium) is. A carvedilol egyedi tulajdonságai, klinikai hatékonysága, jó toleranciája révén reális alternatívát kínál a napi terápiás gyakorlatban CV-betegeink eredményes kezelésére.

Nyilatkozat

A kézirat az Egis Gyógyszergyár szakmai és anyagi támogatásával készült. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
3. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016; 134(6): 441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
4. Lyall J, James Black. Nobel Prize winning pharmacologist who invented β blockers. *Br Med J* 2010; 340: c1817.
5. Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(4): 227–234. <https://doi.org/j.tips.2011.02.010>

6. Carvedilol Monograph for Professionals. Drugs.com. AHFS. Retrieved 24 December 2018) (Fischer J, Ganellin CR (2006). Analogue-based Drug Discovery. John Wiley & Sons; p. 463. ISBN9783527607495.
7. World Health Organization (2021). World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list (2021). Geneva: World Health Organization.
8. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2585, Carvedilol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carvedilol>.
9. Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl F: 38–42. https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl_f.38
10. Ruffolo RR Jr, Boyle DA, Venuti RP, Lukas MA. Preclinical and clinical pharmacology of carvedilol. *J Hum Hypertens* 1993; (7 Suppl 1): S2–S15.
11. Feuerstein GZ, Shusterman NH, Ruffolo RR Jr. Carvedilol update IV: prevention of oxidative stress, cardiac remodeling and progression of congestive heart failure. *Drugs Today* 1997; 33: 453–473.
12. Wu TC, Chen YH, Leu HB, et al. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(11): 1508–1522. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.010>
13. Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, et al. Effects of carvedilol on oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2004; 116(7): 460–465. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.10.029>
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal* 2018; 39(33): 3021–3104.
15. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertóniabetegség ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; 22(Suppl. 5): S1–S36.
16. Ozyildiz AG, Eroglu S, Bal U, et al. Effects of Carvedilol Compared to Nebivolol on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients With Essential Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22(1): 65–70. <https://doi.org/10.1177/1074248416644987>
17. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. [published correction appears in *J Hypertens* 1996; 14(11): 1382. *J Hypertens* 1996; 14(4): 489–494.
18. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial: *Ann Intern Med* 1997; 126(12): 955–959. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00004>
19. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial: *Lancet* 2003; 362(9377): 7–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
20. Bakris GL, Bell DS, Fonseca V, et al. The rationale and design of the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) trial: *J Diabetes Complications* 2005; 19(2): 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2004.07.003>
21. Kveiborg B, Hermann TS, Major-Pedersen A, et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 21. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-21>
22. Xie M, Burchfield JS, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: therapies: part 2 of 2. *Circulation* 2013; 128(9): 1021–1030. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001879>
23. Dominguez RF, da Costa-Hong VA, Ferretti L, et al. Hypertensive heart disease: Benefit of carvedilol in hemodynamic, left ventricular remodeling, and survival: *SAGE Open Med* 2019; 7: 2050312118823582. <https://doi.org/10.1177/2050312118823582>
24. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994; 309(6958): 833–837. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6958.833>
25. Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, et al. Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 11: S130–S136.
26. Dupont AG. Effects of carvedilol on renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(Suppl 2): S96–S100. <https://doi.org/10.1007/BF01409473>
27. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995; 12(4): 212–221.
28. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA* 2000; 283(10): 1295–1302. <https://doi.org/10.1001/jama.283.10.1295>
29. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
30. Cardinale TD, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(3): 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
31. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
32. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1349–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
33. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22): 1651–1658. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>
34. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial: *Lancet* 2003; 362(9377): 7–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
35. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, et al. Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF Evaluation). *Eur J Heart Fail* 2004; 6(4): 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.12.019>
36. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
37. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, et al. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7: 872–881. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073>
38. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.042>
39. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
40. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, et al. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. Am Heart J* 2002; 143: 301–307. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120768>
41. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–1737. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730>
42. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
43. Hwang D, Lee JM, Kim HK, et al. KAMIR Investigators. Prognostic impact of beta-blocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019; 83: 410–417. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0662>
44. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 2021; 42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
45. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357(9266): 1385–390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04560-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04560-8)

Fix kombinációk a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek kezelésében: ACE-gátlók, statinok és amlodipin

Nemes Attila

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Nemes Attila. Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, 6725, Szeged, Semmelweis utca 8. E-mail: nemes.attila@med.u-szeged.hu

A stabil koszorúér-betegség vagy krónikus koronáriszindróma Magyarországon, de a világon máshol is a morbiditás és mortalitás vezető oka. Bizonyos kórképek, mint a hipertónia és a hyperlipidaemia, a diabetes mellitus mellett ismert és fontos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, amelyek optimális kezelése szintén kiemelt jelentőségű. Sajnos fontos klinikai probléma, hogy betegeink nem szedik regulárisan gyógyszereiket, amelynek fontos szerepe lehet életkilátásaik alakulásában. Ennek a megoldásában jelenthet segítséget a fix kombinációs gyógyszerek használata, amelyek javíthatják betegeink gyógyszereszeni szokásait és az adherenciát. A jelen összefoglaló közlemény célja, hogy kiemeljük az angiotenzin-konvertálóenzim-gátlók, statinok és kalciumcsatorna-blokkolók klinikai jelentőségét, elhagyásuk akár prognózisra kifejtett negatív hatását és a fix kombinációs kezelések fontosságát.

Kulcsszavak: angiotenzin-konvertáz enzim gátló, statin, kalcium-csatorna blokkoló, fix kombináció, adherencia

Fixed combinations in the treatment of patients being in high cardiovascular risk: ACE inhibitors, statins and amlodipine

Stable coronary artery disease or chronic coronary syndrome is the leading cause of morbidity and mortality in Hungary and elsewhere in the world. Certain diseases, such as hypertension and hyperlipidemia, are known and important cardiovascular risk factors in addition to diabetes mellitus, the optimal treatment of which is also of paramount importance. Unfortunately, it is an important clinical problem that our patients do not take their medications regularly, which may play an important role in their life expectancy. The use of fixed combination drugs can help to solve this, which can improve the medication habits of our patients and the adherence. The purpose of this summary publication is to highlight the clinical significance of angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins and calcium channel blockers, the negative effect of their discontinuation, even on the prognosis, and the significance of fixed combination treatments.

Keywords: angiotensin-converting enzyme inhibitor, statin, calcium channel blockers, fix combination, adherence

Bevezetés

A stabil koszorúér-betegség vagy krónikus koronáriszindróma (chronic coronary syndrome, CCS) Magyarországon, de a világon máshol is a morbiditás és mortalitás vezető oka (1). Bizonyos kórképek, mint a hipertónia és a hyperlipidaemia, a diabetes mellitus mellett ismert és fontos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, amelyek optimális kezelése szintén kiemelt jelentőségűek (2, 3). Abban az esetben, ha a kor szakmai szabályai szerint szeretnénk ellátni betegeinket, akkor a prognózis javítása céljából bizonyos gyógyszerek, pl. angiotenzin-konvertázenzim-gátlók (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACE-gátlók) és statinok adása elengedhetetlen, köszönhetően a korábbi évtizedekben igazolást nyert vizsgálati eredményeknek (1, 3, 4). Fontos probléma azonban, hogy betegeink gyógyszereik egy részét „kimazsolázzák”, vagyis valamilyen indokkal elhagyják,

amely jelentősen befolyásolhatja életkilátásaikat. Ennek a problémának a megoldásában jelenthet segítséget a fix kombinációs gyógyszerek használata (5). A jelen összefoglaló közlemény célja, hogy kiemeljük az ACE-gátlók, a statinok és a kalciumcsatorna- (calcium-channel) blokkolók (CCB-k) klinikai jelentőségét, elhagyásuk akár a betegek prognózisára kifejtett negatív hatását és a fix kombinációs kezelések jelentőségét.

ACE-gátlók: perindopril és ramipril

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) alapvető szerepe van a vérnyomás, valamint a folyadék- és elektrolitegyensúly kialakításában. Amennyiben terápiás indikáció áll fenn, a RAAS gátlása révén az esetlegesen fennálló eltérések módosíthatóak. Az

ACE-gátlók gátolják az angiotenzin I-angiotenzin II-átalakulást, amelynek következtében vazodilatáció jön létre, javul a fibrinolitikus egyensúly, de ismert antiremodellációs, antioxidáns és endothelfunkcióra kifejtett kedvező hatásuk is (6). Az ACE-gátló hatásmechanizmusából adódóan az emelkedett bradikininszint hozzájárul a vazodilatációhoz, ennek következtében a vérnyomás csökkenéséhez. Azonban ismert mellékhatás az emelkedett bradikininszintre visszavezethető köhögés, amely az esetek egy részében gyógyszercserét indíthat. Ezen tényeknek megfelelően az ACE-gátlóknak lényeges szerepük van és a klinikumban elfogadott gyógyszerek a hipertónia, a CCS és a szívelégtelenség kezelésében. Jelenleg a perindopril és a ramipril a két leggyakrabban alkalmazott ACE-gátló (6–8).

A közel 20 éve publikált eredmények alapján tudjuk, hogy stabil koronáriabetegekben, mai terminológiával CCS fennállása esetén, akár szívelégtelenség nélkül is, a perindopril alkalmazása lényegesen javíthatja betegeink túlélését. Az EUROPA-tanulmány (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) eredményei alapján 50 beteget kell 4 évig kezelni ahhoz, hogy egy kardiovaszkuláris eseményt megelőzzünk stabil koronáriabetegekben (8). Hasonlóan, a Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial eredményei alapján tudjuk, hogy a magas rizikójú kohorszban a ramipril csökkenti a miokardiális infarktusz és a meglévő angina rosszbodását, új mellkasi panasz kialakulását és a koronária-revaszkularizáció szükségességét (7).

Statinok: atorvastatin és rosuvastatin

A statinok széles körben alkalmazott, a plazmalipid komponenseinek csökkentésére alkalmas, ún. 3-hidroxi-3-metil-glutaril-co-enzim A (HMG-CoA) reduktáz inhibitorok (2). A statinok adása mellett az alacsony denzitású lipoproteinhez kötött koleszterin- (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)- és trigliceridszint csökkenthető, míg a magas denzitású lipoproteinhez kötött koleszterin- (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) szint emelhető. Köszönhetően előnyös koleszterinszint-csökkentő és a túlélésre gyakorolt lényeges hatásuknak, a statinok széles körben alkalmazott gyógyszerek (2,9). Ráadásul a statinok pleiotrop hatásokkal is rendelkeznek, vagyis kedvező hatással vannak az erek endothelfunkciójára, emelik az nitrogénmonoxid-szintet, gyulladásgátlók, antiproliferatív és antioxidáns hatásuk is van, valamint csökkentik a trombocyták és macrophagok aktivációját (10). Néhol fontos kritika éri a statinkezelést, mivel a statinkezeltek egy részében magasabb a diabetes mellitus kialakulásának kockázata, és myopathia, valamint hepatikus és bélpanaszok alakulhatnak ki (2, 9). A klinikumban a legnagyobb hatékonyságú és leggyakrabban alkalmazott statinok az atorvastatin és a rosuvastatin (2).

Egy közel 300, az atorvastatin lipidcsökkentő hatását vizsgáló tanulmány eredményeit összefoglaló közleményből tudjuk, hogy hatásosan és dóziszfüggően képes csökkenteni az LDL-C szintjét, kifejezettebben nőkben és nem familiáris hyperkoleszterinaemiában (11). Az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) Trial eredményei alapján elmondható, hogy atorvastatinkezelés mellett a major kardiovaszkuláris események száma lényegesen csökkenthető hipertóniás betegekben (12). A STELLAR- (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) tanulmányból tudjuk, hogy a rosuvastatinkezelés a leghatékonyabb a statinok közül az LDL-C-szint csökkentésében (13), míg az ASTEROID Trial-ben (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) az intenzív rosuvastatinkezelés mellett nemcsak szignifikáns mértékű LDL-C-szint csökkenés és HDL-C-szint-emelkedés volt igazolható, de a teljes atheromatérfogat csökkenése is detektálható volt intravaszkuláris ultrahanggal hypercholesterinaemiás koszorúérbetegek körében (14). A JUPITER-tanulmány (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) eredményei alapján elmondható, hogy olyan betegekben, akiknél koszorúér-betegség vagy diabetes mellitus nem igazolható és az alap LDL-C-szint kisebb volt mint 130 mg/dl (= 3,4 mmol/l) és a C-reaktív protein nagyobb volt mint 2 mg/l, az LDL-C-szint 50%-os csökkentése a kardiális események 50%-os csökkenésével járt együtt és javította a bármilyen okú halálozást is (9).

Ca-csatorna-blokkolók: amlodipin

A kalciumcsatorna- (Ca-channel) blokkolók (CCB-k), nevüknek megfelelően, a sejtmembrán L-típusú kalciumcsatornájának blokkolásán keresztül fejtik ki hatásukat, ezáltal csökkentve a kalciumsejtbe való bejutását (15). A CCB-knek több típusa ismert, felosztásuk alapján lehetnek nem dihidropiridinek (pl. benzothiazepinek [diltiazem] vagy fenilalkilaminok [verapamil]) és dihidropiridin (DHP)-típusú CCB-k. Utóbbiak közül a klinikumban az amlodipin az egyik legszélesebb körben használt ún. harmadik generációs hosszú hatású DHP-CCB, amelynek kifejezett hatása van az artériás vazodilatációra. Ismert előnyös tulajdonsága, hogy érdemben nem befolyásolja a lipidprofilt, a vércukorszintet és az inzulinérzékenységet. Ismert mellékhatások azonban a boka-ödéma és az értágító hatások, pl. kipirulás (15). Koronáriabetegség fennállása esetén csökkenti a hospitalizációk és kardiovaszkuláris események számát és a carotisatherosclerosis mértékét. Hipertóniás betegekben az amlodipin csökkenti a kardiovaszkuláris események és a bármilyen okú mortalitás rizikóját összehasonlítva más, nem CCB-alapú kezelési módokkal (16).

A fix kombinációk jelentősége

Sajnálatos klinikai tapasztalat, hogy a betegek jelentős része nem tartja be a kezelési irányelveknek megfelelő orvosi utasításokat, néhol szakmai háttér nélkül saját döntést hoznak, akár létfontosságú gyógyszerek alkalmazásáról, illetve annak elhagyásáról. A gyógyszereszedési fegyelmet lényegesen befolyásolhatja betegek kora, iskolázottsága, mentális és fizikális állapota, szociális és lakókörnyezetének állapota. Kiemelt szerepet kell továbbá tulajdonítanunk az orvos betegéhez és betegségéhez való hozzáállásának (és viszont). Ennél prózaibb okok is szerepelhetnek azonban a nem adherens gyógyszereszedési szokásokhoz. Igazolást nyert, hogy a betegek döntéseit gyakorta nem a mellékhatások alapján hozzák meg, hanem egyszerűen elfelejtik bevenni a gyógyszerüket. Ez a probléma jelentős gondot okoz nemcsak a beteg állapotának, sőt akár a túlélésének alakításában, de társadalmi szinten is nagy terhet jelent az egészségügyi ellátórendszernek. A betegek terápiahűsége a preventív célból alkalmazott gyógyszerekhez alacsony, és kevésbé függ a gyógyszer fajtájától. Ez olyan szintű probléma, hogy pl. az ACE-gátlókhoz és statinokhoz köthető alacsony adherencia együtt jár a major vaszkuláris események kedvezőtlen alakulásával. A fenti tényeknek megfelelően szükséges lenne a betegek terápiahűségének javítása, amelyre alternatívát jelenthet a megfelelő orvostájékoztató mellett az ún. fix dózisú kombinációk („single-pill”) használata. Bizonyítást nyert, hogy a szabad kombinációkhoz képest a fix kombinációk lényegesen jobb adherenciával, a mortalitás és a kardiovaszkuláris események javulásával, valamint költségek csökkenésével jár együtt (5, 17–19).

A hipertónia ellátásában ajánlott kombinációk közül az ACE-gátlók és a CCB-k kombinációja kiemelt jelentőségű, nagy előnye a megbízható hatékonyság mellett a mellékhatások csökkenése is. Az ACCOMPLISH-tanulmányból tudjuk, hogy az ACE-gátló/CCB-kombináció előnyösebb a kardiovaszkuláris események számának csökkentésében hipertóniás rizikófaktorokkal terhelt betegekben az ACE-gátló/hydrochlorothiazid-kombinációhoz képest (20). Hasonlóan, az ASCOT-BPLA- (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) tanulmány eredményei alapján elmondható, hogy a perindopril amlodipinnel kombinálva mérsékli a kardiovaszkuláris események számát hipertóniás betegekben (21). A vizsgálat során a perindopril, az amlodipin és az atorvastatin együttes alkalmazása a szinergista hatásoknak köszönhetően 53%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményezett a koszorúér-események vonatkozásában a béta-blokkolót és diuretikumot szedő ághoz viszonyítva (12).

Összefoglalás

A fent részletezett eredmények igazolják az ACE-gátlók és statinok kettős, vagy akár CCB-vel kiegészített

hármás kombinációjának létjogosultságát fix kombinációban. Mind hipertóniában, mind CCS fennállása esetén az ismert gyógyszerhatásokon túl lényeges szerepük lehet a kardiovaszkuláris kimenetel javításában, valamint akár pleiotróp hatásaik is érvényesülhetnek. A fentiekben túl a tabletták számának csökkentése javíthatja betegek gyógyszereszedési szokásait.

Nyilatkozat

A kézirat az Egis Gyógyszergyár szakmai és anyagi támogatásával készült. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Kerneis M, Cosentino F, Ferrari R, et al. CICC investigators group. Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CICC-LT registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 1945–1954.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
3. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. *Hypertension* 2022; 79: 293–301.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477.
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
6. Nemes A. A bizoprolol/perindopril fix kombinációs kezelés előnyei. *Háziorv Továbbképző Szemle* 2022; 27: 45–47.
7. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104: 522–526.
8. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
10. Paragh G, Fülöp P. A lipidcsökkentők hatása a máj működésére. *Orv Hetil* 2009; 150: 1205–1212.
11. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD008226.
12. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 Suppl 2: 43–60.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–160.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
15. Gyires K, Fürst Zs (eds): *Farmakológia és Farmakoterápia I. Medicina*, 2007. pp 193–196.
16. Lee SA, Choi HM, Park HJ, et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 315–324.
17. Bailey JE, Wan JY, Tang J, Ghani MA, Cushman WC. Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 495–503.
18. McHorney CA, Peterson ED, Ashton V, et al. Modeling the impact of real-world adherence to once-daily (QD) versus twice-daily (BID) non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 653–660.
19. Nemes A. Napi egyszer vagy kétszer? Terápiahűség nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsal kezelt pitvarfibrilláló betegekben. *Háziorv Továbbképző Szemle* 2019; 24: 277–279.
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
21. Campbell DJ. A Review of Perindopril in the Reduction of Cardiovascular Events. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 117–124.

Transznacionális és innovációs fejlesztés a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézetben

Bálint Olga Hajnalka, Ablonczy László, Fontos Géza, Andréka Péter

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

Levelezési cím: titkarsag@gokvi.hu

A Széchenyi 2020 „Országos Intézetek transznacionális és innovációs fejlesztései” című konstrukciója keretében 1,245 milliárd forint vissza nem térítendő uniós támogatást nyert el a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet. A „CT/MR vezérelt innovatív magzati és felnőttkori katéteres és sebészeti eljárások külföldről történő hazahozatala és bevezetése a bal és jobb szívkamra működésének felszabadítása érdekében” című EFOP-5.2.6-20-2020-00007 azonosítójú projekt célja a Magyarországon még nem elérhető beavatkozások hazai bevezetése. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap és Magyarország költségvetése társfinanszírozásával valósul meg.

A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia komprehenzív kezelése

A krónikus tromboembóliás pulmonalis hipertónia (CTEPH) a pulmonális embólia ritka, hosszú távú szövődménye, amely Magyarországon évente 50 új beteget érint. A betegség korai tünetei a gyors kimerülés, palpáció, később a jobb szívfél elégtelensége. Panaszos betegnél, ha echokardiográfia alapján pulmonális hipertóniát, jobbkamra-tágulatot és/vagy -diszfunkciót látunk, akkor a következő vizsgálatokat kell elvégezni: V/Q scan; mellkas CT, pulmonális angiográfiával; katéteres pulmonális angiográfia; jobbszívfél-katéterezés. A PAH hemodinamikai kritériumai: mPAP ≥ 20 Hgmm, PVR > 2 WE és PCWP < 15 WE.

A potenciálisan gyógyítható CTEPH kezelésére hazánkban jelenleg kizárólag a gyógyszeres kezelés érhető el, amelytől végleges gyógyulás nem várható; a pulmonális endarterectomia (PEA) és ballonos pulmonális angioplasztika (BPA) célzott gyógyszeres kezeléssel együtt sokkal eredményesebb. Az elsődlegesen választandó kezelés a PEA, de a betegek közel fele nem kerülhet műtetre komorbiditások vagy a lézió elhelyezkedése miatt. A BPA technikája mára kiforrott, eredményei egyre biztatóbbak, és a szövődmények egyre kisebb arányban fordulnak elő. Ha a beavatkozások nem jönnek szóba, illetve PAH alakul ki PEA után, a gyógyszeres terápia marad az egyetlen kezelési lehetőség, riociquattal, illetve treprostinillel.

A CTEPH-program

A GOKVI PAH centruma 160-180 aktív PAH beteget lát el, akik közel egyharmada CTEPH-beteg. A PAH gyógyszerei elérhetőek, de a nem gyógyszeres kezelés eddig a bécsi Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien kórházban zajlott. A magyarországi CTEPH-team felállításának és továbbképzésének célja, hogy a műtét és a katéteres intervenció itthon is elvégezhető legyen. A CTEPH-team magában foglalja a PAH-, az intervenció- és a sebészeti csapatot. A PAH-team szűri a betegeket, szervezi a kezelési stratégiáról döntő megbeszéléseket, és vállalja a követést. A sebészeti team részét képezi a PEA sebész és az ECMO-kezelésben is jártas aneszteziológus-intenzív orvos, a BPA-kat pedig a strukturális intervenciókban járatos team végzi.

Katéteres beavatkozások veleszületett vitiumok terápiájában

Magyarországon évente 850-900 gyermek születik vitiummal. A katéterintervenciók beavatkozásokat nemcsak önmagukban, de szívsebészeti megoldás részeként is egyre gyakrabban alkalmazunk, mivel kisebb műtéti terheléssel, rövidebb ápolási idővel járnak, a mellkas megnyitása nélkül. A legtöbb esetben intenzív osztályos megfigyelés sem szükséges a beavatkozást követően, a szülő végig a gyermekével lehet, és jelentősen lerövidül a kórházi tartózkodás.

Korai katéteres beavatkozások magzati korban felismert billentyűszűkületben

A kritikus billentyűszűkület intrauterin felismerése és korai kezelése megakadályozhatja a komplex szívfejlődési rendellenesség kialakulását. A beavatkozás során, direkt ultrahangvezérelt szűrást követően, speciális ballonkatéterrel a billentyű tágítására kerül sor, amivel az érintett újszülöttek közel 40%-ában sikerülhet megelőzni a szívelégtelenség kialakulását és elkerülni a szívműtétet.

A kamrai sövényhiány korai katéteres terápiája

A kamrai sövényhiány a leggyakoribb szívfejlődési rendellenesség. Már csecsemőkorban indokolt lehet a sövényhiány zárása, amely korábban mellkasnyitással járó műtéttel történt. A pitvari sövényhiány kezeléséhez hasonlóan itt is felmerült a katéterterápiás megoldás, de a kezdetben alkalmazott technika nem elhanyagolható szövődménnyá válhatott. Újabb záróeszközök megjelenésével azonban lehetőség nyílt transzkatéteres megoldásra is; a hazai megvalósítást az EFOP-2.2.6-2020-00007-es projekt tette lehetővé.

Miután a nagy gyakorlattal bíró gdański egyetemen a hazai orvos-nővér csoport több beavatkozást is megtekintett, a GOKVI-ban is elindultak a beavatkozások, első lépcsőben 15 kg feletti gyermekeknél. A gyermekek az altatást követő 24 óra múlva hazamehettek. A beavatkozások során szövődmény nem alakult ki, a kontrollvizsgálatok teljes gyógyulást mutattak.

A program kezdeti sikere bizakodásra ad okot: a katéterterápiás megoldások csökkentik a kórházi tartózkodás idejét, az intenzív osztályos terhelést és a költségeket.

További információ kérhető:

Erdélyi Kata

kata.erdelyi@gokvi.hu

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE



Tisztelt Orvoscolléga!

A lapunk hasábjain zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk aktuálisan 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 12 kreditpont szerezhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint:

1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont,

2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont,

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, csecsemő és gyermek kardiológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-örvostan (üzemörvostan), geriátria, háziorvostan, kardiológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (kardiológia), sportörvostan. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az orvosikreditpont.hu internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az oftex.hu internetes oldalon tájékozódhat a kitöltési határidő után.

Beküldési határidő: 2023. 06. 30.

VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁS SZÖVŐDMÉNYEK MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSE DAGANATOS BETEGEKBEN – ÁROKSZÁLLÁSI ANITA

1. Emésztőrendszeri tumorban szenvedő betegek esetében melyik DOAC gyógyszer mellett a legkisebb a vérzés kockázata?

- A: Rivaroxaban.
- B: Apixaban.
- C: Edoxaban.
- D: Dabigatran.

2. Melyik igaz a daganatsebészeti beavatkozások perioperatív trombózisprofilaxisára?

- A: Az ajánlások nem nyilatkoznak a témáról.
- B: Minden esetben javasolt gyógyszeres profilaxis első-sorban kis molekulású heparinnal, ha a vérzés kockázata nem haladja meg a trombózisrizikót.
- C: Warfarint indítunk a műtét utáni második napon.
- D: Nem szükséges.

AZ IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓ ONKOLÓGIAI TERÁPIÁK KARDIOVASZKULÁRIS MELLÉKHATÁSAI – DROBNI ZSÓFIA

3. Melyik daganattípusra engedélyezték először az immunellenőrzőpont-gátló gyógyszereket?

- A: Melanoma.
- B: Tüdődaganat.

- C: Limfóma.
- D: Vastagbél-daganat.

4. Növelik-e az immunellenőrzőpont-gátló gyógyszerek az ateroszklerózis progressziót?

- A: Igen, jelentősen emelik.
- B: Nem, az ateroszklerózisban nincs szerepe az immunrendszernek.
- C: Nem, ezek a gyógyszerek csak a daganatos sejtekre hatnak.
- D: Ilyen jellegű adat nem áll rendelkezésre.

5. A legújabb ESC irányelv alapján immunellenőrzőpont-gátló terápia megkezdése előtt mit javasolt elvégezni?

- A: Rizikóbecslés és kardiovaszkuláris státusz felmérése.
- B: EKG.
- C: Lipid-panel, HbA_{1c}, NP- és troponinszint-mérés.
- D: Mindhárom fenti válasz igaz.

A BALKAMRA-DISZFUNKCIÓ VIZSGÁLATÁNAK GYAKORLATI KÉRDÉSEI DAGANATOS BETEGEKBEN – FOGARASSY GYÖRGY

6. Melyik igaz az antraciklin okozta szívizomkárosodásra?

- A: Általában az onkológiai kezelés megkezdése utáni fél éven belül alakul ki.
- B: A bal kamrai ejekciós frakció közepes fokú csökkenése

általában még jól reagál az onkológiai kezelés megszakítása mellett végzett gyógyszeres kezelésre.

C: A bal kamrai globális longitudinális strain kiindulási értékhez viszonyított 15%-ot meghaladó csökkenése utal rá.

D: Kezdeti stádiumában könnyen kimutatható az M-mód technikával, a Teichholz-módszerrel végzett balkamra-funkció vizsgálattal.

7. Melyik igaz a daganat elleni kezeléshez kapcsolódó kardiovaszkuláris toxicitás miatt kialakult bal kamrai diszfunkcióra?

A: Csak az onkológiai kezelés alatt, vagy közvetlenül utána alakulhat ki.

B: Kimutatásában elsőként választandó módszer a csúcsi négyregi nézetből végzett szisztolés funkció vizsgálata Simpson-módszerrel.

C: Már enyhe esetben is az onkológiai kezelés felfüggesztését teszi szükségessé.

D: Súlyos fokú toxicitás esetén, az onkológiai kezelés felfüggesztése és a szívelégtelenség kezelése mellett észlelt jelentős regresszió esetén mérlegelhető az onkológiai kezelés újakezdése.

GONDOLATOK A PLAKKOKRÓL ÉS AZ ÉLETHOSSZIG TARTÓ LIPIDCSÖKKENTÉSÉRŐL – MÁRK LÁSZLÓ

8. Melyik nem igaz a mendeli randomizációs vizsgálatokra?

A: A követési időre vonatkozó hátrányokat egyenlítik ki.

B: Sok genetikai vizsgálattal nagy betegszámot lehet elérni.

C: Akár fél évszázados követési idő is van.

D: Az elfogadottsági szintjüknek még erősödnie kell.

9. Mit állapítottak meg Khera és munkatársai négy, sok évtizedes követéses vizsgálat 55 685 személyének genetikai kockázata vizsgálatával?

A: A magas koleszterinszint és a magas vérnyomás együt-

tes kezelése 46%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris események gyakoriságát.

B: Kedvező életmóddal a genetikai kockázat 46%-ban legyőzhető.

C: A 25 ezer nem ismert svéd érbeteg koronária-CT-vizsgálata a férfiak és nők eseményeinek gyakoriságát hasonlóan találta.

D: Az 50–64 éves svédeken végzett koronária-CT-vizsgálat 46%-ban talált koszorúér-eltérést.

FÓKUSZÁLT ÖSSZEFOGLALÓ AZ ESC 2022-ES ONKO-KARDIOLÓGIAI IRÁNYELVÉRŐL – SÁNDOR ZSÓFIA

10. A potenciálisan kardiotoxikus kemoterápia megkezdése előtt melyik az elsőként elvégzendő képalkotó eljárás?

A: Echokardiográfia.

B: Perfúziós szívmágnesesrezonancia-vizsgálat.

C: A koronária komputertomográfiás vizsgálata.

D: Egyik sem.

11. Mi képezi a kardiovaszkuláris kockázatbecslés részét a tervezett antraciklinkezelés előtt?

A: Életkor, nem, troponinszint.

B: Bal kamrai ejekciós frakció meghatározása.

C: Korábbi kardiovaszkuláris anamnézis felvétele.

D: Mindegyik.

12. Az ESC onko-kardiológiai ajánlása a betegek kockázatbesorolása során a daganatellenes kezelések mely fő csoportjait tárgyalja részletesen?

A: Antraciklinek és HER2-ellenes célzott kemoterápia.

B: VEGF-inhibitorok és BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorok.

C: Proteaszóma-inhibitorok és immunchekpoint-gátló szerek.

D: Mindegyik.



Látogasson el weboldalunkra, ahol sok szakmai aktualitás mellett további kardiológiai témájú szakmai anyagokat talál:

- összefoglaló közlemények, szakkikkek,
- hazai és kongresszusi beszámolók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekintélyekkel,
- videoutadások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.kardiologiaonline.hu



Tisztelt Orvostársak!

A lapunk hasábjain zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk aktuálisan 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 12 kreditpont szerezhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint:

1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont, 2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont,

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, csecsemő és gyermek kardiológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan), geriátria, háziorvostan, kardiológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (kardiológia), sportorvostan. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az orvosikreditpont.hu internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az oftex.hu internetes oldalon tájékozódhat a kitöltési határidő után.

Beküldési határidő: 2023. 06. 30.

A FOURIER-OLE – EVIDENCIA A HOSSZÚ TÁVON FENNÁLLÓ IGEN ALACSONY LDL-KOLESZTERIN-SZINT KEDVEZŐ HATÁSÁRÓL – MÁRK LÁSZLÓ

1. A lipidcsökkentők közül melyikre nincs teljes értékű evidencia az ateroszklerózis regressziója és a kardiovaszkuláris események csökkenése terén?

A: Statinok. **B:** PCSK9-gátlók. **C:** Inclisiran. **D:** Ezetimib.

2. Melyik nem tartozik a 2022-ben, a European Heart Journal-ban megjelent európai szakértői állásfoglaláshoz az igen nagy kockázatú betegek lipidcsökkentésére vonatkozóan?

A: 1,4 mmol/l LDL-C elérése.
B: Legalább 50%-os LDL-C-csökkenés.
C: Statin és ezetimib elsővonalbeli együttes adása.
D: PCSK9-gátló elsővonalbeli adása.

3. Melyik(melyek) a FOURIER-OLE-vizsgálat tanulsága(i)?

A: Az evolocumab hatására tartósan alacsony (átlagban 0,75 mmol/l) LDL-C kedvezően hat a kardiovaszkuláris eseményekre.
B: Az evolocumab a halálozást is csökkenti.
C: Igazolta, hogy itt is érvényes a „metabolikus memória”.
D: Mindegyik.

4. Az első, nagy betegszámon, PCSK9-gátlóval végzett klinikai végpontú tanulmányban, a FOURIER-alapvizsgálatban 2669 betegben volt 0,5 mmol/l alatti az LDL-C-szint. Mi volt jellemző erre a csoportra?

A: Szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris esemény fordult elő, de több volt a nemkívánatos esemény.
B: Szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris esemény fordult elő, és nem volt több nemkívánatos esemény.
C: Szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris esemény volt, de több izompanasz és gyakoribb HbA_{1c}-szint-emelkedés fordult elő.
D: Szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris eseményt találtak, de több cukorbetegség és izompanasz fordult elő.

5. Mi igaz a metabolikus memóriára a FOURIER-OLE kapcsán?

A: Az első, lipidcsökkentővel igazolt „emlékező” hatás.
B: A nyílt fázisú extenzióban is „emlékeztek” az erek a 2,2 év jó lipid-szintjeire, és ezzel az éresemények számában szignifikáns különbség volt a két csoport között.
C: A nyílt vizsgálat végére már csökkent az éresemények különbsége a két csoport között, a meglévő metabolikus memória, ahogy a memóriák általában, gyengült.

D: A lipidológiában a metabolikus memória a statinokra jellemző, nagy meglepetés volt, hogy a PCSK9-gátló is kiválthatja.

6. Melyik NEM igaz a mendeli randomizációs vizsgálatokra?

A: A követési időre vonatkozó hátrányokat egyenlítik ki.
B: Sok genetikai vizsgálattal nagy betegszámot lehet elérni.
C: Akár fél évszázados követési idő is van.
D: Az epidemiológiában még nem elfogadottak.

RADIÁLISARTÉRIA-HEMOSZTÁZIS: KORÁBBI GYAKORLAT, AKTUALITÁSOK – KÜLYASSA PÉTER MÁRTON

7. Mi a behatolási kapuk választandó sorrendje koszorúérfestés esetén?

A: Femoralis – brachialis – radialis. **B:** Radialis – brachialis – femoralis.
C: Femoralis – radialis – brachialis. **D:** Radialis – femoralis – brachialis.

8. Hol történik a disztális radiális artéria szűrése?

A: A processus styloideus radii-től 2 cm-re disztálisan.
B: Az os lunatum felett.
C: Snuffbox – fossa Tabatae.
D: Az extensor carpi radialis longus mentén.

9. Ki végezte az első koronarográfiát radiális behatolásból?

A: Kiemenej. **B:** Campeou. **C:** Allen. **D:** Barbeau.

10. A radiális kórtól mely alkotórészeiről van randomizált klinikai vizsgálattal szerzett evidencia, hogy használata csökkenti az arteria radialis okklúzió előfordulását?

A: Heparin. **B:** Nitrát. **C:** Verapamil. **D:** Egyik sem.

11. A facilitált nyomókötések esetében milyen molekula használatára van lehetőség?

A: Kitozán. **B:** Kálium-ferrát. **C:** Mindkettő. **D:** Egyik sem.

12. Patent hemosztázis alkalmazása esetén hogyan szabályozzuk a nyomókötés által kifejtett nyomás erősségét?

A: Mindig el legyen zárva az arteria radialis.
B: Lila legyen a kéz.
C: Fehér legyen a kéz.
D: Hogy a nyomókötés megfelelő kompresszió mellett anterográd áramlást engedjen az arteria radialisra keresztül, amelyet a hüvelykujra helyezett pulzoximéterrel tudunk ellenőrizni.

A magnézium a kardiovaszkuláris prevencióban

Számos vizsgálat igazolta már, hogy a magnézium-szupplementáció segíthet a koszorúér-betegség, az iszkémiás stroke és az aritmiák megelőzésében és kezelésében, és additív antihipertenzív hatást mutat vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel való együttadás esetén. Összességében elmondható, hogy a megfelelő magnéziumbevitel, akár táplálkozás, akár szupplementáció révén, védelmet nyújthat a fő kardiovaszkuláris rizikófaktorok vonatkozásában (1).

A magnézium szerepe a szervezetben

A magnézium a szervezetben bőségesen előforduló ásványi anyag, mivel azonban a raktáraiból nehezen mobilizálható, rendszeres bevitelére van szükség (1). A magnézium, több mint 300 enzim kofaktoraként, szerepet játszik a fehérjeszintézisben, az izom- és idegműködésben, az energiatermelésben, a vércukorszint és a vérnyomás szabályozásában, emellett szükséges a csontok szerkezetének fejlődéséhez (2). Részt vesz a kalcium- és kálium-ionok aktív membrántranszportjában is, ezáltal fontos az ingerület-vezetésben, az izom-összehúzódásban és a normál szívritmusban (1). A magnézium normál vérszintje 0,75 és 0,95 mmol/l, de mivel a vérben a szervezet teljes magnéziumtartalmának csupán 1%-a található, a szérumszint nem igazán tükrözi a magnézium-ellátottságot (3). Az ennek felmérésére szolgáló módszerek (pl. a vörösvértestek Mg-tartalmának mérése) egyelőre nem tekinthetők megbízhatónak (4).

A magnéziumhiány okai és következményei

A magnézium-homeosztázis szabályozója a vese, amely alacsony szint esetén csökkenti a kiválasztást, emiatt egészséges egyénekben a csökkent bevitel csak ritkán okoz hipomagneziémiát (1). Magnéziumhiányhoz vezethetnek azonban pl. krónikus bélgyulladások, felszívódási zavarok, a fokozott kiválasztás miatt a 2-es típusú cukorbetegség. Krónikus alkoholizmusban az alultápláltság, a gyomor-bél rendszeri problémák, a pancreatitistől eredő hasmenés és a májkárosodás következtében kialakuló hiperaldoszteronizmus vezet a magnéziumszint csökkenéséhez (5). Időskorban csökken a magnézium felszívódása és növekszik a vesén keresztüli kiválasztás (1).

A magnéziumhiány korai klinikai jelei közé tartozik az étvágytalanság, a hányinger, a fáradtság, gyengeség (1). A magnéziumhiány súlyosbodásával zsibbadás, izom-összehúzódások, görcsök, szívritmuszavarok és koszorúérgörcsök léphetnek fel (5). A súlyos magnéziumhiány hypokalcaemiát és/vagy hypokalaemiát is eredményezhet (1).

Állatkísérletek és humán vizsgálatok bizonyítják, hogy alacsony magnéziumszint esetén arteriális vazospazmus, fokozott katecholaminfelszabadulás és következményes vérnyomás-növekedés következik be (1). Romlik a szívizom kontraktilitása, és a kardiális energiaraktárak gyors kimerülése negatívan hat a szívélgtelenségre. Jól ismert a magnézium szerepe az aritmiák megelőzésében is szívélgtelen betegekben. A magnéziumhiány az EKG-n a QT-intervallum megnyúlásához és ST-depresszióhoz vezethet, és szerepe lehet aritmiákban is (1).

A magnézium és a kardiovaszkuláris betegségek

A magnéziumhiány és a hipertónia kapcsolatát már számos tanulmányban vizsgálták. Pl. egy metaanalízisben megállapították, hogy 3-24 hetes magnézium-kiegészítés 3-4

Hgmm-rel csökkentette a szisztolés és 2-3 Hgmm-rel a diasztolés vérnyomást (6). A több magnéziumot tartalmazó, ún. DASH-diéta átlagosan 5,5 és 3,0 Hgmm-rel csökkenti a szisztolés és a diasztolés vérnyomást, bár mivel ilyenkor a kálium és kalcium bevitel is növekszik, a magnézium független hozzájárulása nem határozható meg (1).

Az Atherosclerosis Risk in Communities tanulmány szerint 12 éves követés alatt a szérummagnézium normál tartományának legmagasabb kvartilisébe ($\geq 0,88$ mmol/l) tartozó egyéneknél 38%-kal csökkent a hirtelen szívhalál kockázata a legalacsonyabb kvartilisbe ($\leq 0,75$ mmol/l) tartozó egyénekhez képest (6). Prospektív tanulmányok metaanalízise megállapította, hogy a magasabb szérummagnézium-szintek szignifikánsan összefüggenek a szív- és érrendszeri betegségek alacsonyabb kockázatával, és a kb. 250 mg/nap magnéziumbevitel a kardiovaszkuláris betegségek kockázatának szignifikáns csökkenésével jár. Egy másik metaanalízis szerint az étrendhez adott további 100 mg/nap magnézium 8%-kal csökkentette – különösen az iszkémiás – stroke kockázatát (7). A fentiekén kívül a magnéziumhiány kapcsolatba hozható a migrénnel, a premenstruális szindrómával, a szorongással és a depresszióval is (8).

Magnézium-szupplementáció a kardiovaszkuláris prevencióban

A fejlett világban a lakosság magnézium- (és kálium-) bevitel alacsony, miközben a nátriumfogyasztás a szükségesnél 3-4-szer nagyobb (2). Kiemelkedő magnéziumforrások a zöldségek és gyümölcsök, egyes magvak és a tengeri halak (9), de gyakran van szükség extra magnéziumbevitelre. Erre számos magnéziumkészítmény áll rendelkezésre, amelyek között egyre elterjedtebbé váltak a B₆-vitaminnal kiegészített változatok. A magnézium és a B₆-vitamin (piridoxin) kiegészítik egymás hatását, mivel a piridoxin elősegíti a magnézium felszívódását, és növeli annak stresszoldó hatását is (10). A stresszoldó hatás minden bizonnyal hozzájárul a kardiovaszkuláris prevenció eredményességéhez.

Vágvölgyi Ágnes

Irodalom

1. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>
2. http://pharmaonline.hu/kepzes/cikk/kardiovaszkularis_korkepek_a_magnezium_mellett_a_kaliumot_is_potolni_kell
3. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010;23:1-5.
4. Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnesium Res* 2011;24:163-80. [PubMed abstract]
5. Rude RK. Magnesium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010: 527-37.
6. Peacock JM, Ohira T, Post W, Sotoodehnia N, Rosamond W, Folsom AR. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2010; 160: 464-70. [PubMed abstract]
7. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 362-6. [PubMed abstract]
8. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/286839#benefits>
9. Sanofi Magne B6 termékismertető
10. Magne B6 alkalmazási előírat

Rövidített útmutató a Cardiologia Hungarica szerzői számára

A lapról

A Cardiologia Hungarica a Magyar Kardiológus Társaság hivatalos lapja magyar és angol nyelven.

Fő célkitűzései:

- Magas színvonalú kardiológiai témájú eredeti klinikai és experimentális kéziratok közlése.
- A kardiológusok szakmai továbbképzésének segítése összefoglaló jellegű közleményekkel.
- Szakmai útmutatók, irányelvek közlése.
- A belgyógyászok és a háziorvosok kardiológiai ismereteinek bővítése.
- Kardiológia témájú tudományos értekezések rövid összefoglalóinak közlése.

- Magyar kardiológiai kongresszusok legjobb előadásainak illetve poszttereinek bemutatása.
- Fórum: magyarországi aktualitások.
- Levelek a szerkesztőhöz.
- Kongresszusi beszámolók.
- Interjú/Könyvismertetés.

Szerkesztőség:

Szerkesztőség címe: Promenade Medical Communications, 1037 Budapest, Montevideo u. 7.
Főszerkesztő: Prof. dr. Kiss Róbert Gábor
E-mail: cardhung.editor@promenade.hu

1. TÁBLÁZAT. A közlemények fajtái és formai követelményei

	Összterjedele- lem (szöveg- törzs+irodalom)	Absztrakt	Szövegtörzs	Irodalom- jegyzék (DOI számmal)	Tábláza- tok és ábrák	Kulcs- sza- vak	Teszt- kérdések
<i>Eredeti közlemény</i>	Min. 12.000 Max. 20.000 karakter	Max. 2000 kar. 1. Célkitűzés 2. Betegek és módszerek 3. Eredmények 4. Következtetések	1. Bevezetés 2. Betegek és módszerek 3. Eredmények 4. Megbeszélés	Max. 40	Max. 5	5	–
<i>Esetismertetés</i>	Max. 5000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	1. Bevezetés 2. Esetismertetés 3. Megbeszélés	Max. 10	Max. 5	5	–
<i>Kardiológia képekben</i>	Max. 3000 karakter	–	–	Max. 5	Max. 5	5	–
<i>Összefoglaló közlemény</i>	Max. 25000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 60	Max. 5	5	Szükséges
<i>Gyakorlati kardiológia</i>	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 5	5	Szükséges
<i>Szakmai útmutató</i>	Max. 20000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 5	5	Szükséges
<i>Bizonyítékokon alapuló orvoslás</i>	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 4	5	Szükséges
<i>Fórum</i>	Max. 10000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–
<i>Levelek a szerkesztőhöz</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 2	5	–
<i>Kongresszusi beszámolók</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	–	Max. 4	–	–
<i>Interjú/ Könyvismertetés</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4		

Rövidített útmutató a Cardiologia Hungarica szerzői számára

A lapról

A Cardiologia Hungarica a Magyar Kardiológus Társaság hivatalos lapja magyar és angol nyelven.

Fő célkitűzései:

- Magas színvonalú kardiológiai témájú eredeti klinikai és experimentális kéziratok közlése.
- A kardiológusok szakmai továbbképzésének segítése összefoglaló jellegű közleményekkel.
- Szakmai útmutatók, irányelvek közlése.
- A belgyógyászok és a háziorvosok kardiológiai ismereteinek bővítése.
- Kardiológia témájú tudományos értekezések rövid összefoglalóinak közlése.

- Magyar kardiológiai kongresszusok legjobb előadásainak illetve poszttereinek bemutatása.
- Fórum: magyarországi aktualitások.
- Levelek a szerkesztőhöz.
- Kongresszusi beszámolók.
- Interjú/Könyvismertetés.

Szerkesztőség címe:

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Családorvosi Intézet
6720 Szeged, Tisza Lajos körút 109.
Telefon: 06-62 545-553
Fax: 06-62 342-331,
E-mail: agoston.gergely@med.u-szeged.hu

1. TÁBLÁZAT. A közlemények fajtái és formai követelményei

	Összterjedelelem (szövegtörzs+irodalom)	Absztrakt	Szövegtörzs	Irodalomjegyzék (DOI számmal)	Táblázatok és ábrák	Kulcsszavak	Teszt-kérdések
<i>Eredeti közlemény</i>	Min. 12.000 Max. 20.000 karakter	Max. 2000 kar. 1. Célkitűzés 2. Beteg és módszerek 3. Eredmények 4. Következtetések	1. Bevezetés 2. Beteg és módszerek 3. Eredmények 4. Megbeszélés	Max. 40	Max. 5	5	–
<i>Esetismertetés</i>	Max. 5000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	1. Bevezetés 2. Esetismertetés 3. Megbeszélés	Max. 10	Max. 5	5	–
<i>Kardiológia képekben</i>	Max. 3000 karakter	–	–	Max. 5	Max. 5	5	–
<i>Összefoglaló közlemény</i>	Max. 25000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 60	Max. 5	5	Szükséges
<i>Gyakorlati kardiológia</i>	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 5	5	Szükséges
<i>Szakmai útmutató</i>	Max. 20000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 5	5	Szükséges
<i>Bizonyítékokon alapuló orvoslás</i>	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 4	5	Szükséges
<i>Fórum</i>	Max. 10000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–
<i>Levelek a szerkesztőhöz</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 2	5	–
<i>Kongresszusi beszámolók</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	–	Max. 4	–	–
<i>Interjú/Könyvismertetés</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–

A kézirat 2022. -án érkezett a szerkesztőségbe, 2022. -án került elfogadásra.

1. A kéziratok tagolása

1.1. Alapadatok (cím, szerzők, elérhetőség)

A dolgozat tömör címe magyar és angol nyelven (maximum 100 karakter szünetekkel együtt, rövidítés nélkül). A szerzők teljes neve és beosztása (egyetemi doktori fokozat esetén a név utáni dr. jelzéssel). Munkahely (az intézet és osztály elnevezése, a település neve). A levelező szerző címe, telefon- és faxszáma, e-mail címe.

1.2. Absztrakt

A dolgozat legfontosabb megállapításait és a munka számszerű eredményeit tartalmazza. Ne tartalmazzon rövidítéseket! Eredeti közleménynél Max. 2000 karakter, egyéb közleménynél max. 1700 szó magyar és angol nyelven. Külön-külön a számukra fenntartott ablakba kell bemásolni. Közlemények típusa szerinti tagolást lásd a táblázatban!

1.1.1 Kulcsszavak

Magyar és angol nyelven. A kulcsszavak száma legfeljebb 5 lehet.

1.1.2 Szövegtörzs

Eredeti közlemény: összesen max 20.000 karakter lehet.

- **Bevezetés:** Az előzmények rövid összefoglalását tartalmazza, a hosszú történelmi leírásokat mellőzni kell. Meg kell fogalmazni a vizsgálat célját, jelentőségét és a konkrét kérdésfelvetést. A bevezetésben csak a legfontosabb irodalmi hivatkozásokat kell megemlíteni.

- **Betegek és módszerek:** A felhasznált módszerek és betegcsoportok pontos leírása mellett törekedni kell a tömör, lényegre törő fogalmazásra! Pontosan meg kell adni az alkalmazott berendezések típusát és anyagok nevét, gyártóját! Gyógyszereknél a generikus név használata indokolt. A statisztikai módszereket olyan részletesen kell leírni, hogy a hozzáértő olvasó a vizsgálat tervezését és kivitelezését, továbbá az eredményeket meg tudja ítélni. Ha a tanulmány megtervezéséhez és a statisztikai módszerekhez standard munkát vettek alapul, a részletes leírás helyett elég arra az irodalomban hivatkozni. Állatkísérleteknél meg kell adni az állatok pontos identifikációját, gyógyszerek alkalmazásánál az adagot. Klinikai vizsgálatokban a betegcsoportot jellemző statisztikai adatokat (nem, életkor) és a válogatás módszerét is le kell írni! Embereket érintő kutatási eredmények közlésekor a kéziratban elegendő az etikai engedély kiállítójának és az engedély számának a feltüntetése, azonban az etikai bizottság jóváhagyó írásos engedélyét csatolni kell!

- **Eredmények:** A tanulmány fő eredményeit kell leírni! Statisztikai feldolgozás esetén a szignifikancia szintjét és lehetőleg a konfidencia intervallumokat is kérjük megadni!

- **Megbeszélés, következtetések:** Az eredmények lehetséges magyarázatát és az irodalmi adatokkal történő összevetését kell megadni! Feltétlenül ki kell térni a célkitűzés és az eredmények kapcsolatára! Szükséges az eredmények klinikai relevanciájának tisztázása is. Kerülni kell a tudományosan még nem megalapozott feltevézéseket, de ugyanakkor jelezni kell a felvetődő, további feldolgozást kívánó kérdéseket, főleg azokban az esetekben, amikor a klinikai alkalmazhatóság eldöntése a tét.

Egyéb közleménytípusok: lásd a táblázatban.

1.1.3. Támogatók, köszönetnyilvánítás: opcionális

1.1.4. IRODALOMJEGYZÉK

Az irodalomjegyzékben csak azok a publikációk szerepelhetnek, amelyekre a szövegben hivatkozás történik. Csak publikált adatokra lehet hivatkozni. Kivétel a közlésre elfogadott cikk, amelyet jelezni kell. A hivatkozásokat a szövegben, táblázatokban, ábramagyarázatokban, a hivatkozás sorrendjében kell számozni. A számozást zárójelben, arab számokkal kell jelölni úgy, hogy a mondat végi írásjeleken belülre kerüljenek, pl.: (1). Az irodalomjegyzéket ennek megfelelően kell rendezni (nem betűrendi sorrendben). Az első három szerző (szerkesztő) nevét kérjük feltüntetni, a többi név helyére et al./és munkatársai rövidítés kerüljön. A citátumok formázása az alábbi példákat alapul véve a Vancouveri Megállapodás („Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals”) szerint történjen. Kérjük a hivatkozott irodalom doi azonosítójának megadását.

Folyóíratcikk szerepeltetése az irodalomjegyzékben:

- Szerző(k), dolgozócím, folyóirat neve, év, kötet, oldal-szám.

Példa: Vega KJ, Krevski B Heart transplantation. Ann Intern Med 1996; 124: 980–983. DOI:.....

példa több mint három szerző esetén: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia. Br J Cancer 1996; 73: 1006–1012. DOI:.....

Könyv szerepeltetésére az irodalomjegyzékben:

- Szerző(k), könyvcím, kiadás száma, helye, kiadó, évszám.

Példa: Ringsven MK, Bond D. Gerontology. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Könyvrészlet szerepeltetésére az irodalomjegyzékben:

- Szerző(k), könyvrészlet címe, szerkesztők neve, könyvcím, kiadás száma, helye, kiadó, évszám, oldal-szám.

Példa: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–478.

Internet alapú hivatkozás:

Példa: <http://cardiologiahungarica.hu/>

Az antihipertenzív kezelés gyakorlata a háziorvosi gyakorlatban – a TELLME-vizsgálat

A TELLME-vizsgálat „ösbemutatóját” az MHT idei siófoki kongresszusán *Járai professzor*, az MHT elnöke és az MKT főtitkára tartotta. A TELLME az antihipertenzív kezelés gyakorlatát, a 2018-as szakmai irányelveknek megfelelő vérnyomáscélértékek elérésének eredményességét vizsgálta telmisartan + amlodipin fix dózisú kombinációs készítmény alkalmazása során a háziorvosi gyakorlatban. Az előadást követő kerekasztal-beszélgetésben háziorvosok vitatták meg a magasvérnyomás-betegség diagnózisánál, terápiájánál és a betegek gondozásánál felmerülő leggyakoribb kérdéseket.

A TELLME-vizsgálatról röviden

A TELLME-vizsgálat azt tűzte ki célul, hogy megvizsgálja a 2018-as szakmai irányelveknek megfelelő vérnyomáscélérték-tartományok elérését Tamloset® (telmisartan + amlodipin fix dózisú kombinációs készítmény) alkalmazásával. A vizsgálatban a készítmény háziorvosi praxisokban, az alkalmazási előírásban szereplőknek megfelelően került alkalmazásra, a bevont betegek pedig valamennyien 18 évnél idősebb, primer jellegű hipertóniások voltak. A betegeket olyan hipertóniások közül válogatták be, akiket a vizsgálat előtt telmisartan- és amlodipintartalmú monokomponens készítményekkel kezeltek, és vérnyomásuk kontrollált volt. A beteg csak akkor került bevonásra, ha az orvos a Tamloset® (fix dózisú) készítmény alkalmazását a vizsgálatról függetlenül javasolta páciensének. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknél fennállt az alkalmazási előírásban szereplő bármely kontraindikáció, a készítmény ható- és segédanyagaival szembeni túlérzékenység, súlyos epeúti vagy májműködési zavar, súlyos hipotónia, bal kamrai kiáramlási pálya szűkülete, AMI utáni instabil szívélégtelenség, fennálló vagy tervezett terhesség.

A vizsgálat céljai

A TELLME elsődleges célja a vérnyomáscélérték-tartományt elérők arányának meghatározása volt 12 hetes Tamloset® kezelési periódus végén, rendelői vérnyomásértékek alapján. A másodlagos célok között olyan tényezőket határoztak meg, mint pl. a kezelt betegek jellemzőinek meghatározása, a hipertónia diagnosztikus módszerei, alcsoportelemzések, a terápiahűség és a biztonságosság vizsgálata, a nemkívánatos események előfordulásának gyakorisága. A 729 bevont beteg közül 690 esetben volt meghatározható az elsődleges végpont. A betegek között nagyjából azonos volt a nők és férfiak aránya, az átlagéletkor 62 év volt, és 22%-uk dohányzott. A betegek nagyobb hányada nem vezetett otthoni vérnyomásnaplót.

A vizsgálat elsődleges eredményei

Az első viziten, vagyis a vizsgálatba történő bevonáskor a betegeknél az átlagos szisztolés vérnyomás 150 Hgmm, a diasztolés pedig 88 Hgmm volt, és ezek az értékek a 12 hetes fix kombinációs kezelés után 130 Hgmm-re, illetve 78 Hgmm-re csökkentek. Érdekes megismételni, hogy a betegek már az elsőnek nevezett viziten kezelve voltak a két hatóanyaggal, utána csak a két hatóanyag összevonása történt meg fix kombinációban. Ha a 140 Hgmm-es szisztolés vérnyomást tekintjük célértéknek, akkor azt látjuk, hogy a kiinduláskor ezt a betegeknél csak töredéke érte el, 12 hét után viszont a túlnyomó többsége. A szisztolés és diasztolés célértéket egyaránt elérők aránya az első vizitnél 5,5% volt, ami 12 hét után 33%-ra emelkedett. Ha külön vizsgáljuk a szisztolés és diasztolés értéket elérők arányát, a célértéket elérők aránya közel ötször annyi volt, mint a vizsgálat indulásakor.

Az első viziten a betegeket score érték alapján különböző CV kockázati kategóriákba sorolták. Ha ezt korrigálták meglévő kockázatot jelentő betegségekkel, a nagy és igen nagy kockázatú betegek száma jelentősen megemelkedett. A vizsgálat alatt kiemelkedően jó volt az adherencia, és alig fordult elő nemkívánatos esemény. A vizsgálat részletes eredményeit a jövő év elején publikálják majd.

A TELLME-vizsgálat során felvetődött kérdések – kerekasztal-beszélgetés

A vizsgálat által felvetett kérdéseket *Járai professzor* előadását követően egy kerekasztal-beszélgetés keretében vitatta meg *Járai Zoltán professzor*, valamint *Ádám Ágnes*, *Farkas Zoltán* és *Nemcsik János* háziorvosok. A diskuszió során a résztvevők megvitatták a vérnyomásmérés és a diagnózis felállításának módszereit, vitatkoztak az ABPM-vizsgálatok szükségességéről, a kontrollvizsgálatok elvárható gyakoriságáról, a terápia intenzifikálásáról, a betegadherencia javításának lehetőségeiről, valamint a társbetegségek, illetve célszervkárosodások keresésének módszereiről.

A hipertónia diagnózisa, a vérnyomásmegfigyelés alkalmazásának gyakorlata

Nemcsik János doktor már az első magas érték mérésekor ellátja a beteget vérnyomásmegfigyeléssel, különösen, ha gyanú van fehérvérnyomás-hipertóniára. Rákérdez a horkolásra, és ilyenkor mindenképp javasol ABPM-et. Ezzel párhuzamosan nagyritka labor-, EKG- és szemfenékvizsgálatra ad a betegnek beutalót. *Ádám Ágnes* szerint minden, a rendelőben megfordult betegnél meg kell mérni a vérnyomást, de ez nagy betegforgalomnál nem mindig sikerül, amit jól mutatnak a Magyar Hypertonia Regiszter adatai is. Ezért nagy szerepe van, és talán informatívabb is az otthoni vérnyomásmegfigyelés. Szakellátóhelyek nagy segítséget tudnak adni a háziorvosoknak, hiszen ellátják a nehezen beállítható eseteket, illetve átveszik a kezelést, ha felmerül a szekunder hipertónia gyanúja. Ezekre a speciális ellátóhelyeken szinte rutinszerű az ABPM. Sajnos a háziorvosi rendelőben a betegek edukációjára sem jut mindig idő, de *Nemcsik doktor* hangsúlyozta, hogy frissen diagnosztizált eseteknél mindenképpen szánjunk 15-20 percet a betegre. *Ádám Ágnes* jó módszernek tartja, hogy minden betegnek a saját vérnyomásmérőjén mutassa be a helyes módszert. Öröndöztök, hogy a hallgatóságot megszavaztatva, a döntő többség a betegek több mint 80%-ának ajánlja a vérnyomásmegfigyelést.

Az ABPM-vizsgálatok kérdése

A TELLME-vizsgálat nem mutatott kedvező számokat: A 700 beteg közül mindössze tíznél történt ABPM, amit természetesen az is magyarázhat, hogy ezek már diagnosztizáltak, kezelt, követett betegek voltak. A résztvevők egyetértettek abban, hogy nagyon nehéz a mindennapi munkába beilleszteni az ABPM-vizsgálatot, pedig bizonyos esetekben (pl. horkoló betegnél, terhesség) kötelező lenne az elvégzése, de hasznos eszköz a szűrésben és a gondozásban is. Fontos szempont a vizsgálat kellemetlensége is: nagyon magas értékeknél jelentős fájdalmat tudnak okozni a sorozatos mérések, ezért inkább már csak előkezelés után érdemes használni. Az MHT már régebben felvetette azt az ötletet, hogy a háziorvosokat – egy tanfolyam elvégzése után – megfelelő finanszírozással ösztönözzék több ABPM elrendelésére, de sajnos ez azóta sem került megvalósításra.

Az antihipertenzív terápia kontrollja

Milyen gyakori visszarendelésre lenne szükség egy gyógyszeres terápia megkezdése után? – tették fel a kérdést a kerekasztal résztvevői. Általános egyetértés volt abban, hogy a terápia elindítása után egy héttel célszerű a beteget visszarendelni (ekkor már laboreredményei is elkészültek), és mindaddig hetente kontrollálni, míg el nem értük a célértéket. Emellett azonban hangsúlyozták, hogy fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy önkényesen ne változtasson a terápián. A vérnyomás beállítása

türelmjáték – fogalmazott *Ádám Ágnes*, de általában 2-3 hét alatt kívánatos elérni az első eredményeket. Fontos a beteg megnyugtatása, aki sokszor türelmetlen, és kérné a terápia módosítását.

A betegadherencia ellenőrzése

Az orvos-beteg kapcsolat egy bizalmi viszony – hangsúlyozta *Ádám Ágnes*. Az orvosnak el kell hinnie, amit a beteg mond akár a vérnyomásértékeiről, akár a beszedett gyógyszereiről, hiszen a betegnek sem érdeke, hogy valótlan állítson. A gyógyszerfogyasztás egyébként követhető a receptkiváltás ellenőrzésével. A könnyen mérhető hatás miatt az antihipertenzív gyógyszerekre nézve az adherencia általában megfelelő, rosszabb a helyzet a statinokkal. Ezért is célszerű alkalmazni olyan gyógyszer-kombinációkat, amelyek az antihipertenzív szer mellett statint is tartalmaznak.

Járai professzor – tapasztalatai alapján – felvetette azt a problémát, hogy a beteg kórházban történő beállítását követően a háziorvos megváltoztatja-e a beteg gyógyszerét. Félő, hogy a háziorvos olyannyira elfogadja a kórházi beállítást, hogy akkor sem eszkalálja a kezelést, ha arra szükség lenne, vagy éppen ellenkezőleg, a kórházi kezelés során megváltoztatott kezelést a beteg otthon visszacserele a korábbi, a háziorvos által előírt terápiára. Ezzel kapcsolatban *Ádám doktor* megjegyezte, hogy kórházi körülmények között vérnyomást jól beállítani nem mindig lehet, a kezelésnek alkalmazkodnia kell a beteg mindennapi életéhez.

Társbetegségek, célszervkárosodások keresése

Egy körkérdésből kiderült, hogy frissen felfedezett hipertónia esetén a háziorvosok többsége kér laborvizsgálatot, végez(tet) EKG-t, méri a boka-kar indexet és elküldi a beteget szemfenékvizsgálatra. Van, aki emellett ajánlja az ABPM-et, illetve vannak olyanok is, akik egyből kérnek kardiológusi szakvizsgálatot is. Ez utóbbival kapcsolatban megoszlanak a vélemények. Az a tapasztalat, hogy a betegek igénylik a kardiológus véleményét. Az orvosok nagy része el is küldi betegét, de csak miután beállította a vérnyomását. A rendelői EKG természetesen kimutathat egy iszkémiát, vagy szívmegegyesülést, ilyenkor sürgős lehet a kardiológus véleménye. *Járai professzor* felhívta a figyelmet arra, hogy a kardiológiai hálózat nem bírja el valamennyi hipertóniás beteg vizsgálatát. Fontos tehát, hogy az alapellátásban dolgozó orvos mérje fel, hogy milyen a beteg kardiovaszkuláris kockázata: Vannak-e a betegnek egyéb kardiológiai panaszai, illetve aggodalmi, milyen az EKG-ja, milyen a beteg családi anamnézise, dohányzik-e, vannak-e egyéb rizikófaktorai, milyen munkakörben dolgozik, milyenek a szokásai stb. – hangzott el számos észrevétel a hallgatóság soraiból is.

Vágvölgyi Ágnes



Látogasson el weboldalunkra, ahol sok szakmai aktualitás mellett további kardiológiai témájú szakmai anyagokat talál:

- összefoglaló közlemények, szakcikk,ek,
- hazai és kongresszusi beszámolók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekin-télyekkel,
- videotudósítások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.kardiologiaonline.hu



Látogasson el weboldalunkra, ahol sok szakmai aktualitás mellett további kardiológiai témájú szakmai anyagokat talál:

- összefoglaló közlemények, szakcikk,ek,
- hazai és kongresszusi beszámolók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekin-télyekkel,
- videotudósítások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.hipertonia.olo.hu

Ateroszklerózis mint terápiaválasztási szempont 2-es típusú diabéteszben

Az MKT idei kongresszusán a Novo Nordisk támogatásával megrendezésre került szimpózium témája a 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek ateroszklerózisa volt. Az előadásokból képet kaptunk a kérdés jelentőségéről, megismerhettük az érlelmeszesedés folyamatok rejtett rizikófaktorait és azokat az újabb antidiabetikumokat, amelyek lehetővé teszik a kardiovaszkuláris betegséggel, illetve kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező diabéteszes betegek személyre szabott terápiáját.

Akcelerált ateroszklerózis 2-es típusú diabéteszes betegekben

„Az orvos könnyen elfelejti, hogy a beteg fordult hozzá kezelésért és nem a diabétesz” – *E. P. Joslinnak* ezzel a gondolatával kezdte előadását *Járai Zoltán professzor*. Mint megtudtuk, már 1933-ban megállapították, hogy a diabéteszes betegek haláláért döntően a kardiovaszkuláris (CV) megbetegedések a felelősek. Diabéteszes betegekben a CV-rizikótényezők előfordulása a duplája a nem cukorbetegének. Egy metaanalízis szerint a cukorbeteg több mint harmadában kimutatható valamilyen CV-betegség, amelyek nagy része ateroszklerotikus jellegű. A CALIBER-program úgy találta, hogy a koronáriabetegségek 42%-ban, a PAD 16%-ban, a stroke 14%-ban, az ateroszklerotikus betegség tehát összesen 72%-ban jellemzi a diabéteszes betegeket.

Cukorbetegben jellemző a rizikótényezők halmozott előfordulása, és a hagyományos rizikófaktorok fokozottabb mortalitáskockázatot jelentenek a nem diabéteszes betegekhez képest. Egy nagyszámú beteg bevonásával folytatott vizsgálat megállapításai szerint hosszú távon rosszabbul jár a diabéteszes stabil koronáriabeteg, mint a nem diabéteszes ACS-beteg. Ha az anamnézisben 60 éves korban meglévő diabétesz, stroke és AMI szerepét vizsgáljuk, e betegségek közül 2 megléte esetén 12 évvel, 3 megléte esetén 15 évvel rövidebb élettartam várható. Cukorbeteg vonatkozásában meg kell említeni az amputációkat is: 2013 és 2019 között volt egy 20%-os csökkenés az amputációk számában, ugyanakkor nagyon magas a comb/lábszár-szintű amputációs arány, és 70-74% az ún. primer amputációk aránya, amely azt jelenti, hogy előzőleg semmilyen revaszkularizációs beavatkozás nem történt. Az amputációra kerülő betegek 50%-a volt cukorbeteg.

Rövidítések:

2TDM: 2-es típusú diabetes mellitus; ACS: akut koronáriszindróma; AMI: akut miokardiális infarktus; ASCVD: ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség; PAD: perifériás artériás betegség

A megfelelő antiaterogén kontroll jelentősége

Járai professzor megemlítette a 2003-ban publikált STENO-2-vizsgálatot, amelyben arra voltak kíváncsiak, hogy diabéteszes betegpopulációban az intenzív, komplex rizikófaktor-kontroll milyen előnnyel jár. Ennek 2016-os utánkövetésében azt találták, hogy a korán elkezdett szigorú komplex antiaterogén kezelés kb. 8 évvel hosszabbítja meg a betegek életét.

A GLP-1-receptor-agonista gyógyszerek különösen ajánlottak olyan betegeknek, akiknél manifeszt ateroszklerózis áll fenn. A subcutan semaglutid-terápiára vonatkozó SUSTAIN 6-vizsgálat adatai szerint mind a glikémiás kontroll, mind a vérnyomás és a testsúly vonatkozásában a semaglutidagon lévő betegek jártak jobban. A PIONEER 6-vizsgálatban orálisan adott semaglutidról mutatták ki ugyanezen tényezők javulását, és jótékony hatást fejtett ki a vérzsírokra is. A LEADER-vizsgálat pedig kimutatta, hogy liraglutid – egy másik GLP-1-RA – alkalmazásával 35%-kal csökken a diabéteszes lábamputációk aránya. A semaglutid adásának a perifériás érbetegségekre kifejtett hatását tanulmányozza a most induló STRIDE-vizsgálat. *Járai professzor* végezetül hangsúlyozta a terápia időben történő elkezdésének fontosságát.

A gyulladáscsökkentés jelentősége a CV-kockázat csökkentésében

Dr. Aradi Dániel, a Balatonfüredi Szívkórház főorvosa, a SE docense a reziduális vaszkuláris gyulladásos kockázatot állította előadásának középpontjába. Az ateroszklerotikus szövödmények olyan kockázati tényezők egymásra hatásaként jönnek létre, amelyekre vannak jó biomarkereink és hatékony terápiás lehetőségeink. Vannak azonban pl. olyan AMI-esetek, amikor a betegnek nem magasabb a koleszterinértéke, nem magasabb a vérnyomása, nem

dohányzik, és ilyenkor nehéz megtalálni azt a tényezőt, amely az eseményt magyarázná. Vannak tehát eddig még nem feltárt rizikófaktorok, amelyek reziduális kockázatot hordoznak, és ezek közé tartozhat a reziduális vaszkuláris gyulladásos kockázat is. Ennek biomarkere a CRP lehet, háttérben pedig olyan tényezők is állhatnak, mint pl. egy elhanyagolt szájhigiéne következtében kialakuló periodontitis. Érdekes módon már végeztek olyan vizsgálatokat, amelyek a statinterápiának a periodontitisre kifejtett hatását vizsgálták, és kimutatták, hogy nagy dózisú statin hatására drámaian csökkent a fog körüli szövetek gyulladása. Ez bizonyítékkal szolgálhat arra, hogy a statinterápia nemcsak a koleszterinszint-csökkentés, hanem a gyulladáscsökkentés révén is kifejtethet CV-kockázat-csökkentő hatást.

Statinterápia a vaszkuláris gyulladás csökkentésére

A 2000-es években folytatott JUPITER-vizsgálatban tünetmentes, normális ($<3,36$ mmol/l) LDL-koleszterin-szinttel, de >2 mg/l hsCRP-vel rendelkező egyéneknél primer prevenció céljából statinterápia (20 mg rosuvastatin) hatékonyságát vizsgálták, placebóval összehasonlítva. A statinkezelés nemcsak az LDL-koleszterin-szinteket, hanem a hsCRP-értékeket is csökkentette, és 44%-os rizikócsökkentést lehetett elérni az elsődleges végpontban, amely az AMI, a stroke és a CV-halálozás előfordulását foglalta magában.

Ha megnézzük annak a bontását, hogy kik profitáltak a lipidcsökkentésből és a hsCRP csökkenéséből, természetesen azok járnak legjobban, akiknél mindkét kockázati tényezőt a célérték alá sikerült csökkenteni, és azok a legrosszabbul, akik nem érik el az LDL-célértéket és magas marad a CRP-értékük. Ha a statinokkal sikerül az LDL-koleszterin-szintet célértékre csökkenteni, de a gyulladásos markert nem, ilyenkor beszélhetünk reziduális gyulladásos kockázatról, ami a betegek 30-40%-ában állhat fenn.

A vaszkuláris gyulladás csökkentésének egyéb lehetőségei

Az aterogén partikulumok lerakódása a subendotheliumban aktiválja a makrofágokat, amelyek kulcsszerepet játszanak az ún. inflammaszóma képződésében, ezáltal a pro-IL-1 β – IL-1 β , illetve a pro-IL-18 – IL-18 átalakulásban. Ezt követően képződik IL-1, majd IL-6, amely CRP-emelkedést eredményez, és a plakkok progressziójához vezet. Ezekben a folyamatokban tudnak kedvező hatást kifejteni a statinok, a PCSK9-gátlók, a colchicin és canakinumab. Ez utóbbi egy IL-1 β elleni antitest, a colchicint pedig a köszvény terápiájából ismerjük. A CANTOS-vizsgálatban a canakinumab jelentősen csökkentette a 3 pontos MACE előfordulását, és hasonló eredmények mutathatók ki colchicinterápia mellett is. A gyulladáscsökkentő terápia a prevenció guideline-ban egyelőre IIb-szintű ajánlással bír. Meg kell azonban említeni a GLP-1-receptor-agonistákat, amelyekről legalább 4 vizsgálat igazolta, hogy jelentős

CRP-csökkentő hatással bírnak, amellett, hogy jól csökkentik a HbA_{1c}-t és a testsúlyt is. Minden magas CV-kockázatú diabéteszes betegnél ígéretes kombináció statin + GLP-1-RA adása az ASCVD megelőzésére.

GLP-1-receptor-agonista mint diabetes/disease modifying drug

Bármennyire javult a STEMI korai halálozása a modern terápiáknak köszönhetően, a diabéteszes betegek hátránya a nem diabéteszesekéhez képest változatlanul megmaradt – mondta előadása bevezetéseként *Becker Dávid professzor*. A 2000-es évekig nem tudtunk olyan antidiabetikumokról beszélni, amelyek CV szempontokból kedvező hatást mutattak volna. A DPP4-gátlókról annyit el lehetett mondani, hogy legalább nem rendelkeznek negatív CV-hatásokkal, de az új érárt a GLP-1-RA-k és az SGLT2-gátlók jelentették. Ezen gyógyszercsoportokkal kapcsolatban született meg a betegségmodifikáló gyógyszer fogalma. A vércukorszint-csökkentéssel természetesen lehetett csökkenteni a szövödmények számát, de a hypoglykaemia veszélyének felismerése kapcsán lazuló glikémiás-kontroll miatt a szövödmények aránya újra emelkedni kezdett. Ezért is nagy jelentőségű ezeknek a betegségmodifikáló szereknek a megjelenése, hiszen számos vizsgálat kimutatta a MACE-végpontokra és az összhálozásra kifejtett kedvező hatásukat. A PIONEER-vizsgálatban pl. a napi egyszeri orális semaglutid mind a CV, mind az összhálozás tekintetében csökkenést eredményezett.

Személyre szabott antidiabetikus terápia

Az európai és amerikai ajánlásokban már három éve szerepel, hogy ha a diabéteszes betegnek ateroszklerotikus betegsége van vagy magas CV-rizikóval rendelkezik, igazoltan CV előnnyel bíró antidiabetikumok, GLP-1-RA-k és SGLT2-gátlók adása preferált. A GLP-1-receptor-agonisták az ateroszklerotikus eseményeket, az SGLT2-gátlók pedig a szívelégtelenség előfordulását csökkentik. A GLP-1-RA-k számos protektív hatással rendelkeznek: gátolják a thromocytaaggregációt, gyulladáscsökkentő hatással bírnak, javítják az endothelfunkciókat. A Braunwald-féle kardiovaszkuláris kontinuumban a GLP-1-RA-k nagyon sok ponton be tudnak avatkozni a negatív ördögi körbe. Az eredmények tükrében nem csoda, hogy a gyógyszer-csoport az ESC irányelveiben IA-szintű ajánlást kapott. Sajnos, ma 10-ből csupán két 2TDM beteg kap igazoltan CV-előnnyel bíró antidiabetikumot.

Becker professzor reményét fejezte ki, hogy ezek a készítmények széles körben elterjednek, és alkalmazásukkal lényegesebb hosszabb távú túlélést tudunk a betegeknél elérni. Felhívta a figyelmet arra, hogy megfelelő indikáció esetén nagyon fontos a terápia mielőbbi elindítása, és kiemelte azt is, hogy az orálisan adható semaglutid kifejlesztése segítheti a gyógyszer elfogadását.

Vágvölgyi Ágnes

A Magyar Hypertonia Regiszter 2018–2023 eddig eredményei – valós tükör a hazai helyzetről

A Magyar Hypertonia Társaság 2022-es kongresszusán egy önálló szimpózium foglalkozott a társaság által koordinált szakmai projektek és adatgyűjtések aktuális eredményeivel, illetve jövőjével. *Dr. Járai Zoltán professzor*, az MHT elnöke ezen szakmai projektek közül a Magyar Hypertonia Regiszter adatait mutatta be, akivel a szimpóziumot követően beszélgettünk.



Milyen adatokat szolgáltatott eddig a projekt?

A Magyar Hypertonia Társaság több, párhuzamos projektje közül az egyik legnagyobb a Magyar Hypertonia Regiszter. Célja az volt, a rendelői vérnyomásmérés gyakoriságát növeljük, és kimutassuk: minél több vérnyomásmérés történik a rendelőkben, annál jobb lesz a betegek ellátása, tehát több olyan betegünk lesz, akinek

a vérnyomása jól kontrollált.

A program 2018-ban indult, és 2023-ig fog tartani. Ez idáig már közel 4 millió mérési adat gyűlt össze, amelyeknek most zajlik az analízise, elemzése. Az már látható, hogy komoly összefüggésekre derít fényt, pl. arra, hogy a vérnyomásmérés gyakorisága és a vérnyomáscélérték elérési aránya között összefüggés van. Vannak olyan adatok, amelyek arra utalnak, hogy a praxis mérete is fontos szempont lehet: kisebb praxisokban az átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomáérték alacsonyabb. Ez nyilván összefüggésben lehet az alapellátást végző orvos és szakdolgozók leterheltségével. Emellett fontos még kiemelni, hogy ezek a mérések úgy történnek, hogy a vérnyomásmérő készülékből egy mobil adatátviteli egységből közvetlenül a rendszer adatbázisába kerülnek az értékek, tehát egyenesen a betegek karjáról kapjuk az eredményeket.

A COVID-19-pandémia, illetve a telemedicinális betegellátás elterjedése, amely nagymértékben csökkentette a rendelői orvos-beteg találkozások számát, hogyan befolyásolta a projektet?

Járai professzor szerint egyértelműen hatással volt rá. A projekt elején, tehát a COVID-19 előtti időszakban napról napra növekedett a napi mérésszám, de a pandémia beindulásával egy hirtelen törés volt megfigyelhető. Ezt követően attól függően, hogy a járványnak éppen milyen hullámát éltük, alakultak a mérésszámok.

Ezen időszak alatt az EESZT-fejlesztéseknek köszönhetően a telemedicinális ellátás is egyre nagyobb teret nyert, hiszen rájöttünk, hogy a vérnyomásmérés, a hipertóniagondozás egy jelentős szelete telemedicinális módszerekkel is kontrollálható, és a betegek ez alapján konzultálnak orvosukkal.

Azonban úgy látszik, ha nagyon hosszú időn keresztül nincs orvos-beteg találkozó, annak lehetnek negatív következményei. Ezért már vannak állásfoglalások arra vonatkozóan,

hogy a telemedicinális kapcsolatok ellenére milyen gyakoriságúnak kell lennie a személyes orvos-beteg találkozásoknak. Nyilván ez a beteg állapotától és társbetegségeitől is függ, illetve attól is, hogy mennyire van jól kontrollálva a beteg vérnyomása.

Milyen tanulságot tudott az eddigi adatokból levonni a vezetőség?

A rendelőkben mért vérnyomásértékek szerint a betegek 55%-ánál a vérnyomás magasabb a 140/90 Hgmm-es határértéknél. Még ha le is számítjuk azokat, akiknek fehérköpeny-hipertóniája van, azt lehet mondani, hogy a rendelőkben megforduló betegeknek – akiknél vérnyomásmérés történik – 50%-ban nincs kontrollálva a vérnyomás. Vagy azért, mert nem is szednek vérnyomáscsökkentőt, vagy pedig nincs jól beállítva a terápia. Ez nagyjából beleilleszkedik a nemzetközi adatsorokba, amelyek szerint a betegek 30-60%-a nincs jól kontrollálva. Ezek nagyon kedvezőtlen adatok, hiszen Magyarországon a felnőtt lakosság egyharmada hipertóniás. Ha annak fele nincs kontrollálva, az egy nagyon nagy populáció. Ennek nyilván van lenyomata a súlyos szövődményeket illetően! Kb. 15-20%-ra tehető azon betegek száma, akiknek a vérnyomása a normálérték felső határán van, vagyis az emelkedett-normális vérnyomás-kategóriába tartoznak. A jelenlegi irányelvek azt mondják, hogy az ebbe a kategóriába eső betegeknek ambuláns vérnyomás-monitorozást kell alkalmazni, ez pedig már átvezet a másik nagy projekthez, az ABPM-projekthez.

Jövőre lejár az első 5 éves adatgyűjtési ciklus, mi várható a projekt jövőjét illetően?

Most kezdődik el az adatok feldolgozása, különböző szakemberek különféle szemüvegen keresztül, de közösen fogják áttekinteni az adatbázist. A Magyar Hypertonia Társaság szeretne külföldön is megjelentetni publikációkat, bemutatni a projektet és a magyarországi helyzetet, de természetesen a hazai rendezvényeken is bemutatásra kerülnek majd az eredmények. A hazai szakemberek számára tehát egy tükört tartunk a hazai hipertóniaellátás helyzetéről, hogy látható legyen, milyen tartalékaink vannak még a lehetőségek között. A projekt folytatását illetően én azt gondolom, hogy ebben az időszakban, amikor jelentős átalakuláson megy át a hazai egészségügy, illetve azon belül is az alapellátás, érdemes lenne továbbra is látnunk a rendelői vérnyomásmérések számát és értékeit, így valószínűleg egy újabb 5-10 éves adatfelvételi periódus mellett fogunk dönteni.

Vágvölgyi Ágnes

Rendszeres magnéziumpótlás

**a kardiovaszkuláris kórképek
megelőzése és kezelése során**

A magnézium létfontosságú ásványi anyag, amelynek szervezetbeni raktárai nehezen mobilizálhatóak, ezért fontos a rendszeres magnézium-bevitel.¹⁻³ Rendszeres magnéziumpótlás javasolható az egyszeri nagy dózís helyett.^{2,3}

A megfelelő magnéziumbevitel, akár táplálkozás, akár szupplementáció révén, fokozottabb védelmet nyújt a fő kardiovaszkuláris rizikófaktorok vonatkozásában.⁵

A magnéziumpótlás elősegítheti a koronáriás szívbetegség, az ischémiás stroke és az aritmiák megelőzését, kezelését. Additív antihipertenzív hatást mutat valamennyi vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel való együttes adagolás esetén.⁴

A Magne B₆ Extra filmtablettaként 100 mg magnéziumot és 10 mg B₆-vitamint tartalmaz. A Magne B₆ Extra filmtabletta nagyon jól felszívódó szerves magnézium-citrátot foglal magába⁶, a hasznosulást pedig a B₆-vitamin segíti.

2x
**HATÓANYAG-
TARTALOMMAL****



**BŐVEBB INFORMÁCIÓKÉRT OLVASSA EL
A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!**

Vény nélkül kapható gyógyszer. Javallat: magnéziumhiány kezelésére.



sanofi

Opella Healthcare Commercial Kft.
1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet, Telefon: (+36 1) 505 0050
Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.magneb6.hu
MAT-HU-2201691 (2023.01.09.)

* IQVIA Pharmatrend Sell-out adatok alapján, a magnéziumpiaci eladásokat tekintve, 2021. január - december időszakban a Magne B₆ (a teljes Magne B₆ termékcsaládra vonatkozóan) a legtöbbet eladott magnéziummárka. **A Magne B₆ bevont tablettához képest, elemi magnéziumra és B₆-vitaminra vonatkoztatva.

[1] <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-healthProfessional/>; 2022. jan. 11. [2] Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium-An Update. *Curr Nutr Food Sci.* 2017;13(4):260-278. [3] Wilhelm-Jahnen-Dechent, Markus Ketteler. Magnesium basics. *Clinical Kidney Journal* 2012;5(1):3-14. [4] Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens.* 2011;13:943-7. [5] Rosique-Esteban, Nuria, Marta Guasch-Ferré, Pablo Hernández-Alonso, and Jordi Salas-Salvado. 2018. "Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies." *Nutrients* 10 (2): 168. [6] Blancquaert L, Veraet C, Derave W. Predicting and testing bioavailability of magnesium supplements. *Nutrients* 2019;11:1663.

Amikor a **DUPLA ERŐ** a **CÉLRAVEZETŐ**



Az emelkedett glükóz és a koleszterin káros párosa diabéteszben fokozott kardiovaszkuláris kockázatot jelent*^{1,2}

Az **ezetimib és az atorvasztatin** kombinációban:

- hatékonyabban csökkenti az LDL-C-szintjét, mint a sztatin monoterápia^{3,4}
- hatékonyabban gátolja a plakk-képződést, mint az atorvasztatin önmagában⁴
- hatékonyabban csökkenti a plakkok térfogatát a monoterápiában adott sztatinhoz képest¹⁵



* Különbösen magas plazma glükóz és koleszterinszint esetén.

¹ 24 hetes megfigyelhető akut koronária szindrómában szenvedő betegek körében. A diabéteszes betegek alcsoportjában további LDL-C csökkenés szignifikánsan nagyobb plakk volumen csökkenéssel járt együtt¹

Irodalomjegyzék:

1. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5).
2. Beckwith S. The relationship between diabetes and atherosclerosis. *Br J Cardiac Nursing* 2014;9(5):237-42.
3. Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz alkalmazási előírás. www.ogyei.gov.hu
4. Ferreira AM, Marques da Silva P. Defining the place of ezetimibe/atorvastatin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(3):169-81.
5. Nakajima N, Miyachi K, Yokoyama T, et al. Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (ezetimibe Ultra-sound Study). *IJC Metabolic & Endocrine.* 2014;3:8-13.

2022. november 1-től érvényes árak alapján**	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Emelt támogatási összeg (Ft) EU90 1/e,f	Térítési díj emelt támogatás esetén (Ft) EU90 1/e,f	Közfgyógyon kiváltható-e
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz® 10 mg/40 mg filmtabletta, 30x	5 567 Ft	5 010 Ft	557 Ft	Igen

** Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat! Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyse/grógy-füzdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszerforgó; végleges; Publikus gyógyszer-törzs – lakossági tájékoztató.

Bővebb információért kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

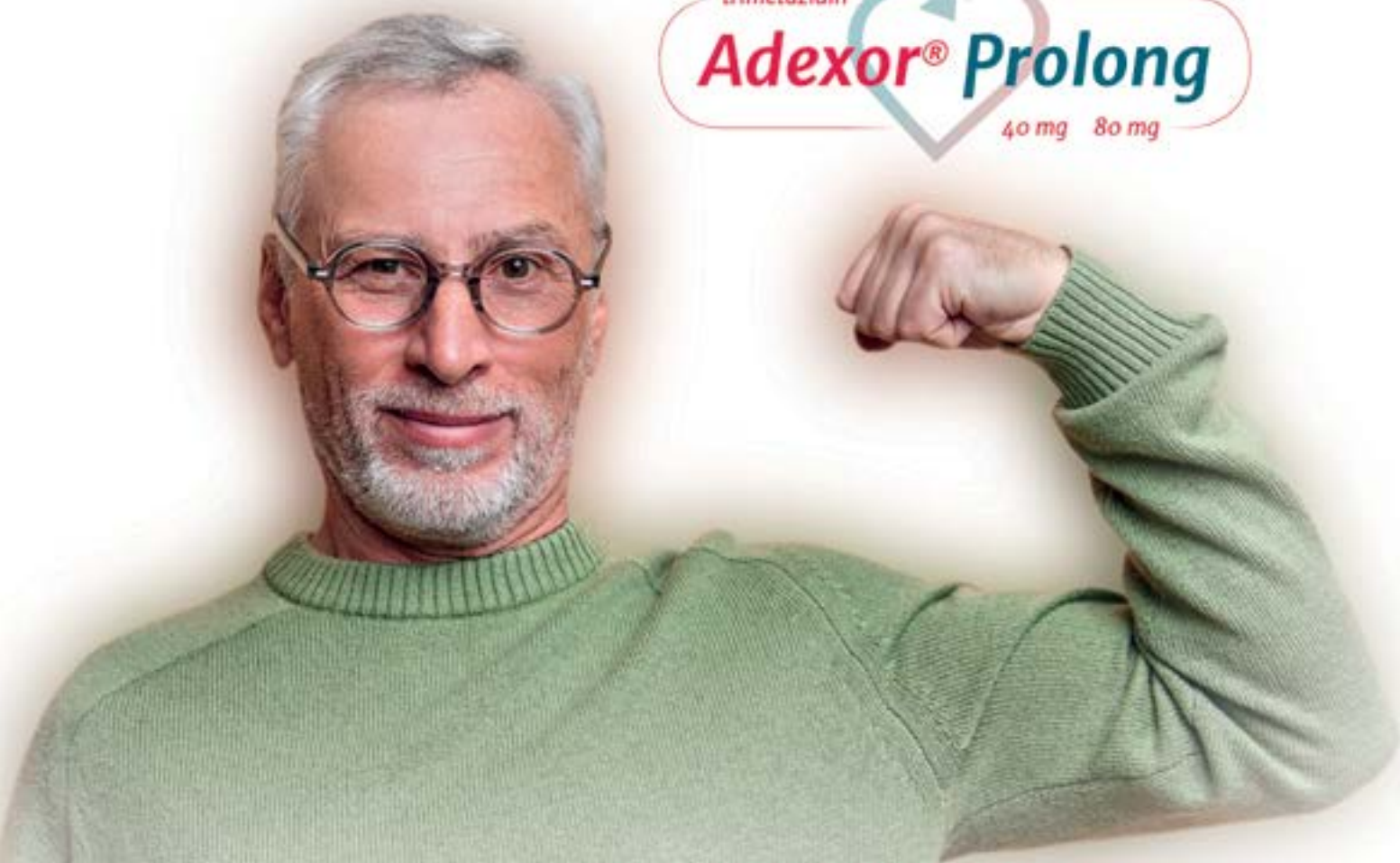
A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradattbazis/) honlapon. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adattárak; nyilvántartások; Gyógyszer-adattár; Gyógyszer neve: Eze-

mibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg filmtabletta, 30x; Keresés indítása; Alkalmazási előírás hiperlink.

Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció. Kérjük, ne tegye a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá.

Sandoz Hungária Kft. - 1114 Budapest, Bartók Béla ut. 43-47. - Tel.: +36 1 430 2890 - www.sandoz.hu

REZA3435/07.22. - Léptetés dátuma: 2022. november 22.



GYORS ANTIANGINÁS HATÁS

közvetlenül a β -blokkolót bázisterápiát követően adva már a kezelés 2. hetében, jelentősen csökkentette az anginas rohamok előfordulását¹

TARTÓS ANTIANGINÁS HATÁS

még a terápia 6. hónapjában is, a kiindulási értékhez viszonyított szignifikáns heti anginaszám csökkenés¹

JAVULÓ ÉLETMINŐSÉG

jelentősen kevesebb, enyhébb anginas panasz, magasabb, az angina megjelenése nélküli terhelhetőség¹

Referencia: *\"Szív- és Értérbetegségek\" 2023. 04. 01. 072*

Adexor® Prolong 40 mg, 80 mg retard kemény kapszula [40, illetve 80 mg trimetazidin-dihidroklorid retard kemény kapszulánként]



BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

https://fogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=138611

https://fogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=138612

ÁRINFORMÁCIÓ (PUPHA: Publikus gyógyszerárak, közzététel dátuma: 2023. 03. 23.)

Adexor® Prolong 80 mg kapszula 30x: fogy.ár: 2255,- Ft; támogatás (EU50%, 13.): 1128,- Ft; térítési díj: 1127,- Ft.

Adexor® Prolong 40 mg kapszula 30x: fogy.ár: 1342,- Ft; támogatás (EU50%, 13.): 301,- Ft; térítési díj: 1039,- Ft.

Termékek iránt érdeklődő és rendelhetőséggel kapcsolatos információkért forduljon orvosátogató kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu

Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a 06-1-883-2222-es telefonszámon!

Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. A termékkel további tájékoztatás kapható az orvosátogató / key account manager kollégáinktól kérésre.

További információk:
Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus üzletág
1134 Budapest, Lehel u. 15. • telefon: 06-1-803-2222
e-mail: marketing@egis.hu • honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2023. 04. 12.

EGIS Egészség. Élet. Minőség.

NSAID-k által okozott
gastroduodenalis fekélyek
megelőzésére!

Noacid®

pantoprazol 20 mg, 40 mg

**NO REFLUX
NO PROBLEM**



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

ÁRINFORMÁCIÓ (PUPHA: Publikus gyógyszerlista, közzététel dátuma: 2022.10.24.)



Noacid® 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta
<https://egis.gov.hu/gyogyszeriadatbazs>
#action-show_detailitem=27148
Árinformáció: Noacid® 20 mg 28x: fogyasztói ár: 573 Ft,
TB támogatás: 196 Ft, térítési díj: 377 Ft



Noacid® 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta
<https://egis.gov.hu/gyogyszeriadatbazs>
#action-show_detailitem=27149
Árinformáció: Noacid® 40 mg 28x: fogyasztói ár:
1 095 Ft, TB támogatás: 392 Ft, térítési díj: 703 Ft

Termékeink átváltoztatásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvosátogató kollégánkhoz / klinikaiátogató kollégánkhoz illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu. Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszereszek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. A termékrel további tájékoztatás kapható az orvosátogatótól / vagy klinikaiátogató kollégánknál található információk anyagokból. Amennyiben termékeink alkalmazása során, Nemkívánatos eseményt észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

További információk:

Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletág,
1134 Budapest, Lehel u. 15. tel: 06-1-803-2222,
e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2023. 03. 20.



TALLITON®

C A R V E D I L O L

Komplex $\alpha_1 + \beta_{1-2}$
adrenerg receptor blokáda*



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!



**Talliton®
6,25 mg tabletta**

https://gygyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_detail&item=17935



**Talliton®
12,5 mg tabletta**

https://gygyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_detail&item=17936



**Talliton®
25 mg tabletta**

https://gygyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_detail&item=17937

Árinformáció - PUPHA: Publikus Gyógyszerszámítás és Közzététel dátuma: 2022. november 01.

Talliton® 6,25 mg 30x ill. 60x: fogyasztói ár: 368 Ft ill. 744 Ft, normatív támogatás összege: 159 Ft ill. 318 Ft, térítési díj: 209 Ft ill. 426 Ft

Talliton® 12,5 mg 30x ill. 60x: fogyasztói ár: 559 Ft ill. 1.118 Ft, normatív támogatás összege: 232 Ft ill. 463 Ft, térítési díj: 327 Ft ill. 655 Ft

Talliton® 25 mg 30x ill. 60x: fogyasztói ár: 994 Ft ill. 1.886 Ft, normatív támogatás összege: 422 Ft ill. 844 Ft, térítési díj: 572 Ft ill. 1.042 Ft

Termékeink dróvtárolásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvosátogató kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu. Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. A termékéről további tájékoztatás kapható az orvosátogatótól/től található információk anyagokból. Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

* Talliton® alkalmazási előírás

 **MAGYAR
GYÓGYSZER**

További információ:
Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiomatolikus üzletág,
1134 Budapest, Lehel u. 15., tel.: 06-1-803-2222,
e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Terjesztés dátuma: 2022. 11. 01.

 **Egység. Élet. Minőség.**

CO-XETER®

PÁRATLAN ÖSSZHATÁS



RICHTER GEDEON



Richter Gedeon Nyrt., székhely: 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., www.gedeonrichter.com
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Mellékhatás / nemkívánatos esemény bejelentése és orvosszakmai kérdés esetén elérhetőség: +36 1 505 7032; medinfo@richter.hu.
A termék alkalmazásával kapcsolatos információkról a termekinformacio@richter.hu címen érdeklődhet. Document ID: KEDP/DAD8IE, Lezárás dátuma: 2023.04.05.

Co-Xeter® 10 mg/10 mg tabletta

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=158320

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2022.02.25.

Teljes ár/TB támogatás/Térítési díj: 4236 Ft/3812 Ft/424 Ft

Co-Xeter® 20 mg/10 mg tabletta

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=158322

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2022.02.25.

Teljes ár/TB támogatás/Térítési díj: 4489 Ft/4040 Ft/449 Ft

COLTOWAN®

EZETIMIB

AZ IGAZI FEGYVER

A KOLESZTERIN ELLENI HARCBA



RICHTER GEDEON



Richter Gedeon Nyrt., székhely: 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., www.gedeonrichter.com
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Mellékhatás / nemkívánatos esemény bejelentése és orvosszakmai kérdés esetén elérhetőség: +36 1 505 7032; medinfo@richter.hu.
A termék alkalmazásával kapcsolatos információkról a termekinformacio@richter.hu címen érdeklődhet. Document ID: KEDP/DAD791, Lezárás dátuma: 2023.04.05.

COLTOWAN® 10 mg tabletta

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=116077

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2019.11.01.

Teljes ár/Emelt TB támogatás/Térítési díj: 3721 Ft/3331 Ft/390 Ft



ROMUS®

EGYESÜLT ERŐVEL!

Az első rozuvasztatin + ramipril fix kombináció az Egistől!¹



BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=190586

ÁRINFORMÁCIÓ (PUPHA: Publikus gyógyszerterörzs, közzététel dátuma: 2023.03.23.):

ROMUS® 10mg/5mg kemény kapszula 30x: fogy. ár: 2275,-Ft; TB támogatás: 1278,-Ft; térítési díj: 997,-Ft

ROMUS® 10mg/10mg kemény kapszula 30x: fogy. ár: 3300,-Ft; TB támogatás: 1651,-Ft; térítési díj: 1649,-Ft

ROMUS® 20mg/5mg kemény kapszula 30x: fogy. ár: 3246,-Ft; TB támogatás: 2228,-Ft; térítési díj: 1018,-Ft

ROMUS® 20mg/10mg kemény kapszula 30x: fogy. ár: 4111,-Ft; TB támogatás: 2621,-Ft; térítési díj: 1510,-Ft

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz / key account manager kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu.

Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon!

További információ: Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus üzletág,
1134 Budapest, Lehel u. 15. | tel: 06-1-803-22-22 | e-mail: marketing@egis.hu | honlap: hu.egis.health

Referencia: 1. www.neak.gov.hu

Lezárás dátuma: 2023.03.28.



Magyar Kardiológusok Társaságának tudományos kongresszusa

2023. május 10–13.

Hotel Füred Spa & Conference, Flamingó Wellness és Konferencia Hotel,
Hotel Margaréta, Danubius Hotel Marina*** Superior

mkardio.hu/info.aspx?sp=563&web_id=#menu-altalanos

A New Chapter in the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: Cardiac Myosin Inhibitors

Eszter Dalma Pálincás^{1,2,3}, Róbert Sepp², Iacopo Olivetto^{4,5}

¹Doctoral School of Clinical Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary

²Division of Non-Invasive Cardiology, Department of Internal Medicine, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged, Hungary; Member of the European Reference Network for rare, low prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD Heart)

³Cardiomyopathy Unit, Careggi University Hospital, Florence, Italy

⁴Cardiology Unit, IRCSS Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

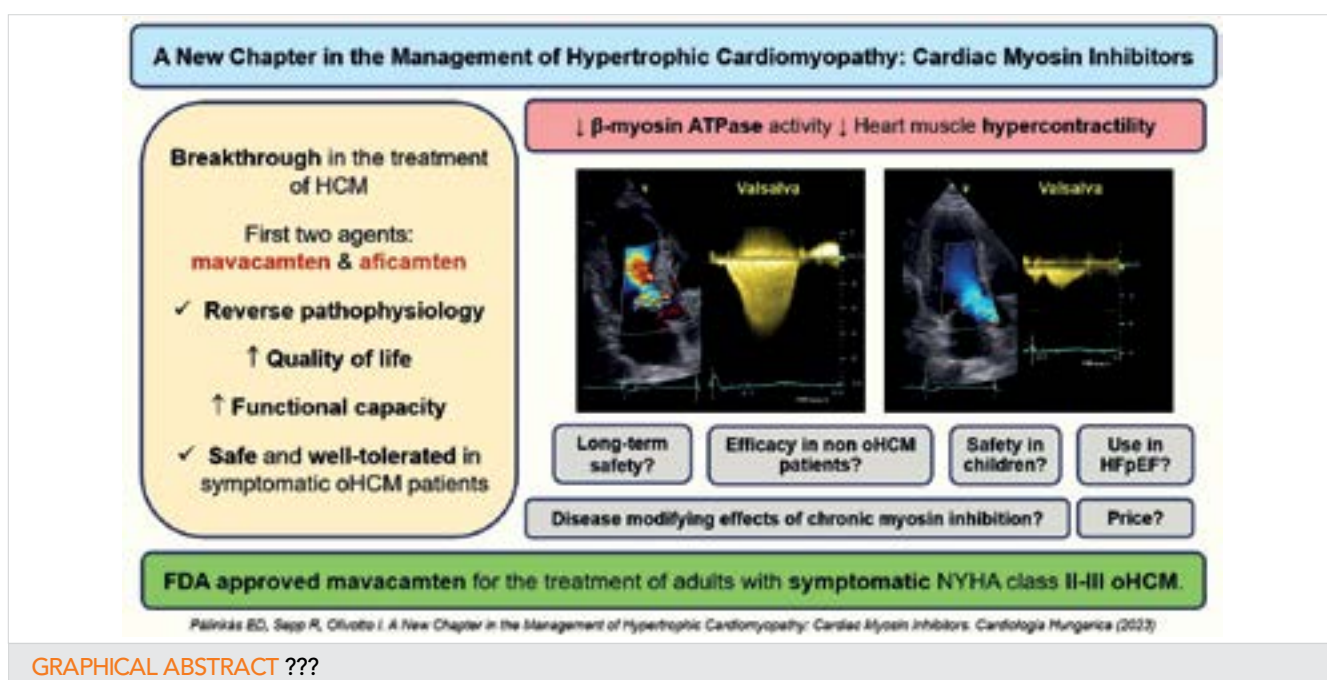
⁵Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy

Correspondent:

Eszter Dalma Pálincás MD, e-mail: palinkaseszti@hotmail.com

In the recent years, there has been a significant breakthrough in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. New precision molecules have been developed and successfully applied in clinical trials. A new class of orally available allosteric inhibitors reduces heart muscle hypercontractility, the core molecular defect of the disease, by selectively inhibiting cardiac beta-myosin. Based on the results obtained with the first two agents developed to date, mavacamten and aficamten, their use is safe and is associated with rapid and unprecedented improvement in quality of life and functional capacity in patients with left ventricular outflow tract obstruction, comparable to an optimal surgical result. This review provides an overview of the latest and most important studies that led to the approval of mavacamten by the U.S. Food and Drug Administration, and the clinical development of aficamten.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, treatment, myosin inhibitors



GRAPHICAL ABSTRACT ???

Received 16 Januar 2022; accepted 14 February 2023

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary disease of the myocardium, usually caused by pathogenic mutations in genes encoding proteins of the cardiac sarcomere. Based on current screening techniques, it is now diagnosed more frequently and has an estimated prevalence of 1:200 globally (1, 2). Symptoms include shortness of breath, chest pain, exercise intolerance and fatigue, with a significant effect on the everyday life of patients. Typical disease-related complications comprise atrial fibrillation, recurrent ventricular arrhythmias, syncope, heart failure and sudden cardiac death (2). In HCM, genetic changes in cardiac sarcomere proteins promote myosin hyperactivation and excess adenosine triphosphate use, which results in excess myosin–actin cross-bridges during both systole and diastole, leading to inefficient hyperdynamic contraction and diastolic dysfunction (3, 4). In a group of HCM patients, these biochemical impairments, in combination with an abnormal left ventricular anatomy, mitral valvular apparatus and intraventricular hemodynamics, favor the systolic anterior motion of the mitral valve and induce an obstruction to blood flow, manifesting in a dynamic pressure gradient in the left ventricular outflow tract (LVOT) (5). Dynamic LVOT obstruction related to systolic anterior motion of the mitral valve is a well-known and distinctive hallmark of the disease. It is a primary driver of symptoms and exercise limitation and is an independent predictor of death, progression of heart failure and stroke in patients with HCM (6, 7). Current pharmacological management of LVOT obstruction concentrates on reducing symptoms by empiric use of beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, and disopyramide. However, these medications provide suboptimal relief of symptoms, have associated side effects, and do not target the core mechanism or modify the natural history of the disease (8). For patients refractory to medical management, septal myectomy or alcohol ablation may be an alternative to ameliorate symptoms. However, both procedures are invasive and require specialized care offered by only a few expert centers (9, 10). The extended knowledge of HCM pathophysiology in the last decades and the necessity for more efficient and less invasive treatments has led to the development of drugs that target the distinct mechanism of HCM.

Cardiac myosin inhibitors are precision molecules that selectively and reversibly inhibit the adenosine triphosphatase activity of cardiac beta-myosin, thus lessening hypercontractility, reducing sarcomere power and improving myocardial energetics in HCM (11). To date, mavacamten and aficamten are the two myosin inhibitors that have been developed and successfully employed in clinical trials. Mavacamten is the first-in-class, allosteric myosin inhibitor approved by the U.S. Food and Drug Administration in April 2022. The approval was based on the groundbreaking phase III, EXPLORER-HCM trial (EXPLORER), which was a ran-

domized, double-blind, placebo-controlled 30-week on-treatment trial of mavacamten in patients with obstructive HCM (oHCM) on standard background therapy, excluding disopyramide. The study revealed that patients who were administered mavacamten had a significant increase in mean peak oxygen consumption (pVO_2), a reduction in left ventricular outflow tract gradients (LVOTG) and a substantial improvement in physical function, symptoms and quality of life (12, 13). In detail, the trial fully met the primary endpoint: 37% of patients receiving mavacamten improved pVO_2 by 3.0 ml/kg per minute without worsening in New York Heart Association (NYHA) class or increased pVO_2 by 1.5 ml/kg per minute with at least one NYHA class reduction compared to 17% of patients on placebo. However, post hoc investigations revealed that the benefit of mavacamten treatment extends far beyond the measures of the primary endpoint. In particular, among those who did not reach the primary endpoint, 85% exhibited improvements in secondary/exploratory endpoints on mavacamten vs. 15% on placebo (14). Mavacamten significantly decreased LVOTG at rest, during Valsalva maneuver and after exercise (from 86 [95% CI: 80 to 92] to 38 [95% CI: 32 to 44] mmHg vs from 84 [95% CI: 78 to 91] to 73 [95% CI: 67 to 80] mmHg, mean inter-group difference [Δ] = –36 mmHg, [95% CI, –43 to –28 mmHg], $p < 0.0001$), improved diastolic function (reduced lateral E/e' and left atrial volume index) and exercise capacity compared to placebo. Systolic anterior motion of the mitral valve disappeared in 81% of patients vs. 34% on placebo after 30 weeks (15). Mavacamten was associated with substantial improvements in physical function, symptom relief, and quality of life. 65% of patients had >1 NYHA class improvement, vs. 31% in the placebo group and approximately 75% of patients in NYHA II became asymptomatic on mavacamten. Additionally, 27% of patients on mavacamten achieved a complete response (rest, Valsalva and stress LVOTG <30 mmHg and NYHA class I, comparable to an optimal surgical result) compared to less than 1% receiving a placebo. The clinical and hemodynamic benefit was independent of age and gender and was associated with a marked reduction in serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high sensitivity cardiac troponin I (12,15). The favorable effects of mavacamten were confirmed by cardiac magnetic resonance imaging in a small sub-study of EXPLORER. The 30-week treatment reduced the absolute intracellular myocardial mass index (Δ = –13 g/m², [95% CI: –19 to –9 g/m²], $p < 0.001$), LV mass index (Δ = –16 g/m², [95% CI: –23 to –9 g/m²], $p < 0.0001$), left ventricular maximal wall thickness (Δ = –2 mm, [95% CI: –4 to –1 mm], $p = 0.008$) and left atrial volume index (16). Longer-term observations ranging up to three years confirm the efficacy and safety of the drug (Figure 1–3) (17).

The recent VALOR-HCM trial (VALOR) directly investigated a more challenging endpoint, testing whether

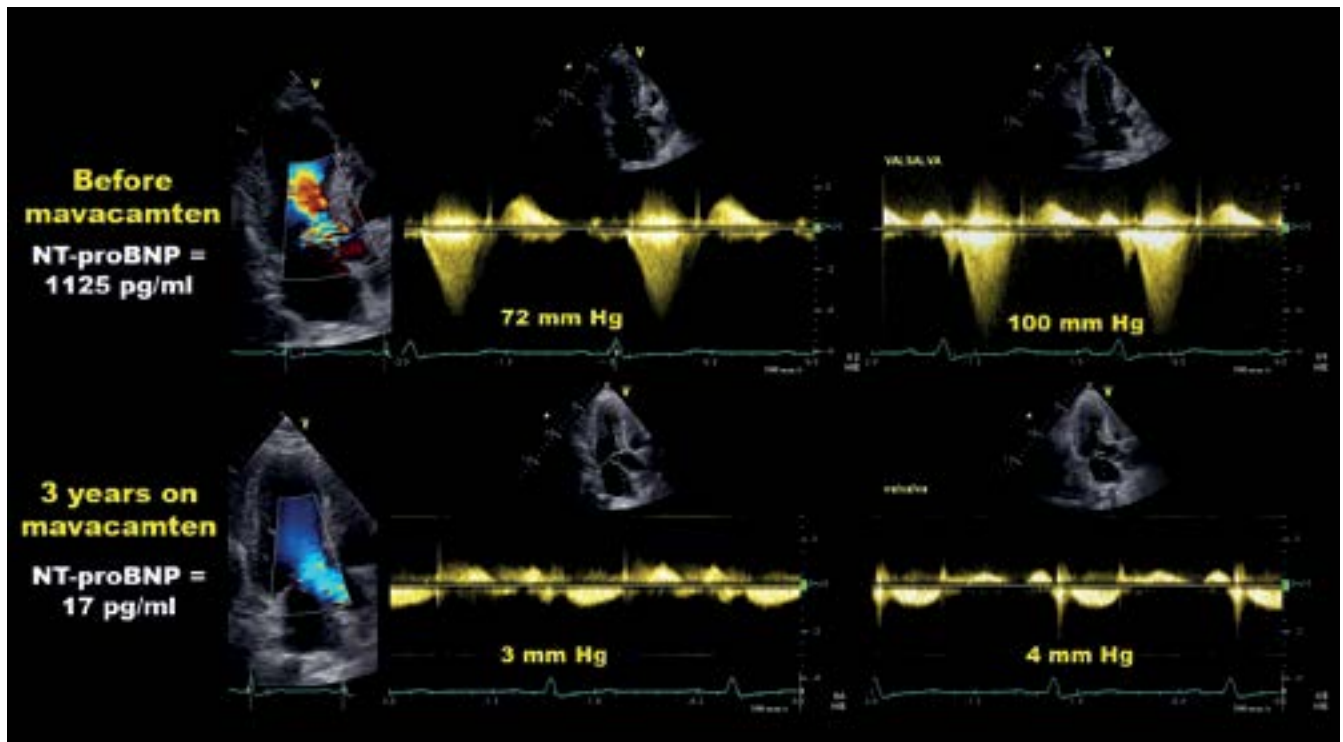


FIGURE 1. Effects of mavacamten on left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Upper panel: echocardiographic features at baseline in a sample subject, presenting with severe LVOT obstruction (resting 72 mmHg, Valsalva 100 mmHg) and left ventricular hypercontractility (left ventricular ejection fraction 75%). Lower panel: At the end of the third year of treatment with mavacamten, there is complete abolition of LVOT gradient (resting 3 mmHg, Valsalva 4 mmHg). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide dropped from 1125 pg/ml at baseline to 17 pg/ml at end of follow-up

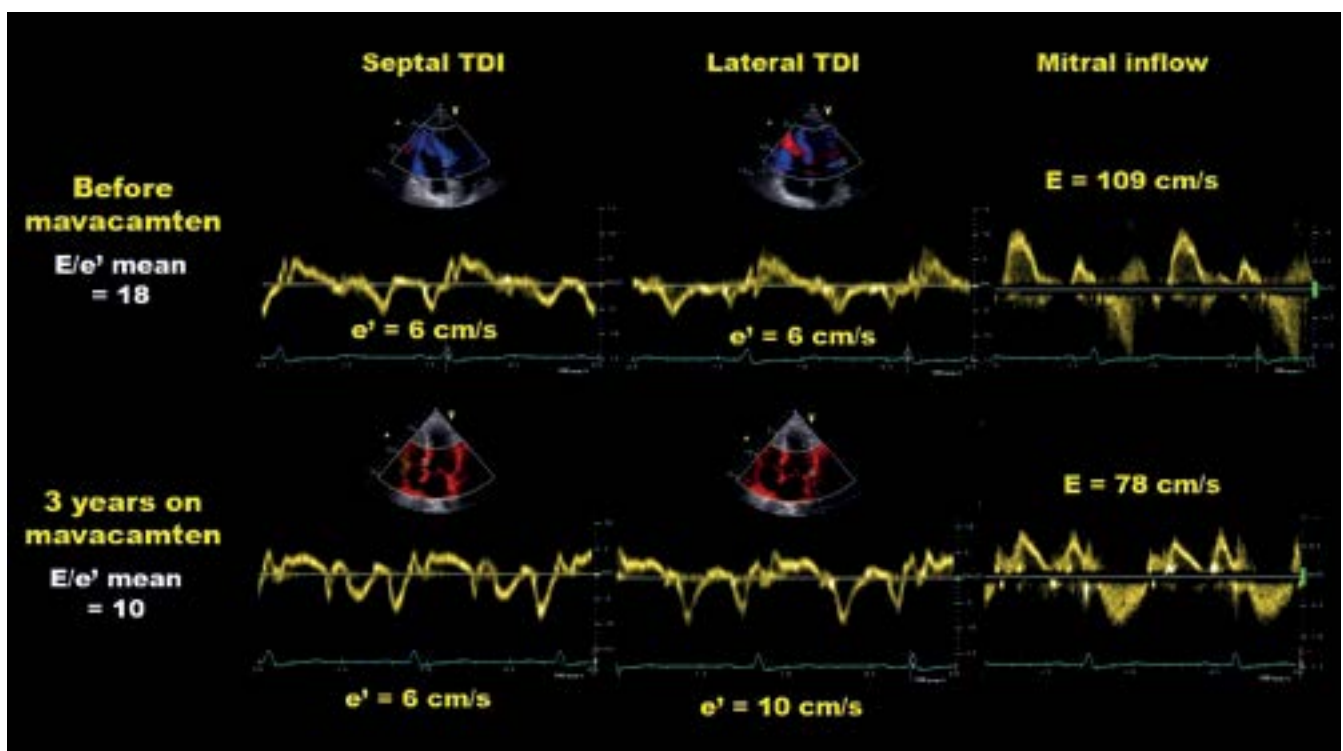


FIGURE 2. Effects of mavacamten on diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Same subject as in Figure 1. E: early mitral inflow velocity; e': early diastolic mitral annular velocity; TDI: tissue Doppler imaging

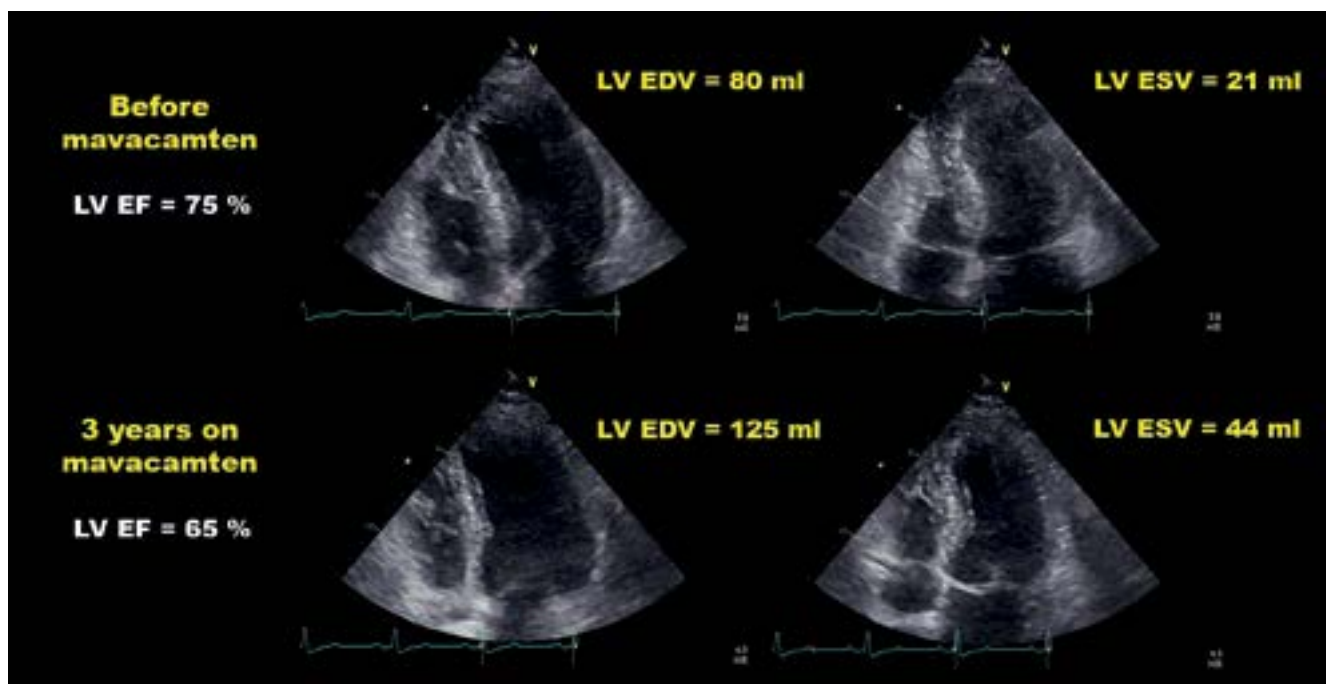


FIGURE 3. Effects of mavacamten on cardiac remodeling in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Same subject as in Figure 1. There is evident left- and right ventricular chamber remodeling and increase in volumes, with reduction in left ventricular ejection fraction (65%), still within the normal range. EDV: end-diastolic volume; EF: ejection fraction; ESV: end-systolic volume; LV: left ventricle

mavacamten may postpone or avoid the need for invasive myocardial reduction therapy in eligible patients according to the 2011 AHA/ACC guidelines (NYHA class III or IV or NYHA class II with exertion-induced syncope or near syncope, and a dynamic LVOTG at rest or with provocation >50 mmHg) (18). After 4 months of treatment with mavacamten, invasive septal reduction was no longer indicated in 82% of patients compared to 23% on placebo. In detail, 63% in the mavacamten group improved >1 NYHA class and 27% showed >2 NYHA class improvement compared to 21% and 2% in the placebo group, respectively. Mavacamten reduced resting ($\Delta = -33$ mmHg, [95% CI: -42 to -25 mmHg], $p < 0.001$), Valsalva ($\Delta = -48$ mmHg, [95% CI: -58 to -37 mmHg], $p < 0.001$) and exercise LVOTG ($\Delta = -37$ mmHg, [95% CI: -48 to -26 mmHg], $p < 0.001$) compared to placebo. Furthermore, among patients treated with mavacamten, 29% demonstrated improvement in diastolic function grade compared to 13% on placebo. Significant decrease occurred also in average E/e' ratio ($-3+5$ vs. $1+4$, $p < 0.001$) and indexed left atrial volumes ($-5+8$ vs. $-1+8$ ml/m², $p = 0.005$) when compared to placebo. Consistent with EXPLORER, correlations between changes in diastolic indices (left atrial volume index, E/e' ratios) and changes in NT-proBNP were also noted. The findings of VALOR extend those of EXPLORER since:

1. a more symptomatic population was studied;
2. patients on disopyramide were also included;
3. mavacamten titration was based on echocardiography rather than pharmacokinetic parameters;

4. the left atrial volume index and average E/e' ratio improvement was independent of changes in LVOTG and mitral regurgitation;
5. changes in average E/e' ratio correlated with NYHA class and quality of life (19). After 8 months of treatment, 89% of patients were no longer candidates for invasive therapy, 90% improved ≥ 1 NYHA class and 30% showed ≥ 2 NYHA class improvement (20).

Mavacamten was tested also in nonobstructive HCM patients, in the rigorous, well-designed phase II, MAVE-RICK-HCM trial (21). Treatment with mavacamten was associated with a significant reduction in NT-proBNP and high-sensitivity cardiac troponin; however, the study was underpowered to detect clinical benefit. Regarding risks associated with the drug, a pooled analysis of currently available safety data from all phase II, phase III and long-term extension HCM studies, demonstrated that mavacamten is safe and generally well tolerated across multiple doses, regardless of the presence of obstruction (22). The most common undesired events were dizziness and fatigue in the pooled population and a similar proportion of patients receiving mavacamten and placebo experienced grade >3 , serious emergent adverse events, largely unrelated to treatment (22). Aficamten is the second in-class oral cardiac myosin inhibitor. It has similar mechanism of action as mavacamten, albeit it binds to a different allosteric location and reaches steady state more rapidly (23). It was recently evaluated in obstructive HCM in the phase II REDWOOD-HCM trial, including 3 cohorts of patients

(24). Symptomatic obstructive patients in Cohort 1 and 2 were randomly assigned to receive aficamten 5 mg titrated up to 15 mg (Cohort 1, n=14), aficamten 10 mg titrated up to 30 mg (Cohort 2, n=14) or placebo. Treatment with aficamten for 10 weeks resulted in a significant reduction in resting and provoked LVOT gradients, improved cardiac structure, mitral valve mechanics and myocardial relaxation with a concomitant reduction of NT-proBNP when compared to placebo (25, 26). Cohort 3 was an open-label study on obstructive HCM patients, symptomatic despite maximal therapy including disopyramide. The addition of 5, 10, and 15 mg of aficamten was well tolerated and provided a substantial decrease in resting and LVOT gradients also in Cohort 3, mirrored by a great improvement in HF symptoms in most patients, and a decrease in NT-proBNP (27).

Based on the recent, rapidly accumulating evidence, cardiac myosin inhibitors can reverse pathophysiology and ameliorate symptoms of HCM (17). Therefore, these successes constitute important proof that addressing specific molecular targets with agents developed on the basis of the scientific rationale, is the correct approach in genetic cardiomyopathies and will hopefully be followed by a host of similar initiatives in other conditions, as the efforts aimed at a definite cure by a genetic therapy still seems far away. Nevertheless, many gaps in knowledge remain: long-term safety, efficacy in nonobstructive HCM patients, disease-modifying properties of chronic myosin inhibition, safety in children, and importantly, a potential expansion of the indication to selected subsets of patients with heart failure with preserved ejection fraction. A relevant factor limiting a broad introduction of myosin inhibitors in clinical practice is likely represented by costs which for the only agent registered to date, mavacamten, reaches 90,000 Dollars/year in the U.S.A. Aficamten is still awaiting approval from the U.S. Food and Drug Administration, while none of these agents have been yet approved by the European Medicines Agency. Despite these uncertainties, the future now looks brighter for patients with HCM.

Declaration of interest

IO has received grants and is a consultant for Bristol Myers Squibb and Cytokinetics. The other authors declare they have no conflict of interest.

Funding: EDP

Supported by the ÚNKP-22-23 New National Excellence Program of the Ministry for Culture and Innovation from the source of the National Research, Development and Innovation Fund.

Acknowledgment

EDP was a recipient of the Erasmus + grant for medical and doctorate students in Florence between September – December 2021 and January – December 2022.

Authors' contributions: EDP: Conceptualization, Investigation, Methodology, Data Curation, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing, Visualization. RS: Supervision, Writing – Review & Editing. IO: Resources, Supervision, Writing – Review & Editing.

References

1. Maron BJ, Maron MS, Olivetto I. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eleventh edition (pp. 1602–1616). Elsevier/Saunders; 2019.
2. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2022; 79(4): 390–414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
3. Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. Pflugers Arch – Eur J Physiol 2019; 471(5): 701–717. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02259-2>
4. Ferrantini C, Belus A, Piroddi N, et al. Mechanical and energetic consequences of HCM-causing mutations. J Cardiovasc Transl Res 2009; 2(4): 441–451. <https://doi.org/10.1007/s12265-009-9131-8>
5. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000; 36(4): 1344–1354. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00830-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00830-5)
6. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation 2006; 114(21): 2232–2239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
7. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003; 348(4): 295–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>
8. Ammirati E, Contri R, Coppini R, et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. Eur J Heart Fail 2016; 18(9): 1106–1118. doi:10.1002/ehf.541
9. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2020; 142(25): e558–e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
10. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, et al. Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003–2011. JAMA Cardiol 2016; 1(3): 324–332. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0252>
11. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. Science 2016; 351(6273): 617–621. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>
12. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 396(10253): 759–769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
13. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021; 397(10293): 2467–2475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7)

14. Abraham T, Sehnert AJ, Anderson W, et al. Mavacamten induces a clinical, hemodynamic, and biomarker response beyond the primary endpoint in EXPLORER-HCM: results from a post hoc machine learning analysis. *European Heart Journal* 2022; 43(Supplement_2): ehac544.1718. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1718>
15. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(25): 2518–2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1381>
16. Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation* 2021; 143(6): 606–608. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359>
17. Edelberg JM, Sehnert AJ, Mealiffe ME, et al. The Impact of Mavacamten on the Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Narrative Review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22(5): 497–510. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00532-x>
18. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(2): 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.048>
19. Cremer PC, Geske JB, Owens A, et al. Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights from the VALOR-HCM Study. *Circ Cardiovasc Imaging* Published online November 6, 2022. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014986>
20. Desai MY, Owens AT, Geske JB, et al. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients with Obstructive HCM Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32-Weeks. *Circulation* Published online November 6, 2022. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534>
21. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(21): 2649–2660. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.064>
22. Fermin D, Saberi S, Abraham TP, et al. Abstract 12690: Mavacamten Treatment in Patients With Obstructive and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Pooled Safety Analysis of 5 Clinical Trials. *Circulation* 2022; 146(Suppl 1): A12690–A12690. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.12690
23. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of Aficamten (CK-274), a Next-Generation Cardiac Myosin Inhibitor for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021; 64(19): 14142–14152. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
24. Morelli C, Ingrassiotta G, Jacoby D, Masri A, Olivotto I. Sarcomere protein modulation: The new frontier in cardiovascular medicine and beyond. *Eur J Intern Med* 2022; 102: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.020>
25. Maron MS, Masri A, Choudhury L, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(1): 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.020>
26. Theodore P. Abraham, Ahmad Masri, Martin Maron, et al. Early Cardiac Structural and Functional Reverse Remodeling in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy After 10 Weeks of Aficamten Therapy: Analyses from REDWOOD-HCM. *J Am Soc Echocardiogr* 35(7): e8–e9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.04.012>
27. Owens Anjali Tiku, Masri Ahmad, Abraham Theodore P, et al. Efficacy and safety of aficamten and disopyramide coadministration in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from REDWOOD-HCM COHORT 3. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 79(9 Supplement): 244. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(22\)01235-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(22)01235-9)