

Toxicita imuno-onkologické léčby – myokarditida

Immunotherapy-Associated Myocarditis

Spisarová M.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Checkpoint inhibitory významně ovlivňují křehkou rovnováhu mezi aktivací a inhibicí T lymfocytů v celém organismu. Právě tímto mechanismem se mohou nejen uplatnit v léčbě celé řady nádorových onemocnění, ale také mohou usnadňovat autoimunitní reakce. Léky této skupiny mohou způsobit exacerbaci již přítomného autoimunitního onemocnění nebo jej spustit u pacienta, který dosud autoimunitním onemocněním vůbec netrpěl. Protilátky cílené na kontrolní body cyklu imunitní odpovědi, ať už anti-CTLA4, či anti-PD-1/PD-L1, jsou obecně dobře tolerovanými léky, avšak je nutno mít na paměti jejich širokou škálu nežádoucích účinků spojených s mechanismem jejich působení, mezi které se mimo jiné řadí i kardiotoxické nežádoucí účinky. Lymfocytární myokarditida je považována za hlavní mechanismus, který je následně zodpovědný za různé spektrum kardiovaskulárních nežádoucích účinků – od asymptomatické elevace kardiomarkerů přes projevy srdečního selhání, arytmie až po kardiogenní šok. Mezi další nežádoucí účinky se řadí postižení perikardu či Tako-tsubo kardiomyopatie.

Klíčová slova

imunoterapie – checkpoint inhibitory – nežádoucí účinky – kardiotoxicita – myokarditida

Summary

The influence of checkpoint inhibitors on the balance between activation and inhibition of T-lymphocytes is strong. The development of checkpoint inhibitors has led to treatments for many malignancies but has also facilitated auto-immune disease. These immunotherapeutic agents could exacerbate already present autoimmune disease or could cause new complications in patients with no prior history of autoimmunity. Monoclonal antibodies targeting immune check points, namely anti-CTLA4 or anti-PD-1/PD-L1, are generally well tolerated; however, treatment with these drugs is associated with a variety of adverse events, such as cardiotoxicity, among others. The main mechanism of cardiac damage is lymphocytic myocarditis, which can consequently cause many symptoms of cardiovascular disease – from asymptomatic elevation of cardiac markers, heart failure, and arrhythmias to cardiogenic shock. Other adverse events include pericardium damage or Tako-tsubo cardiomyopathy.

Key words

immunotherapy – checkpoint inhibitors – adverse events – cardiotoxicity – myocarditis

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Martina Spisarová

Onkologická klinika

LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 185/6

779 00 Olomouc

e-mail: martina.spisarova@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 31. 10. 2019

Přijato/Accepted: 31. 12. 2019

doi: 10.14735/amko202020

Úvod

Checkpoint inhibitory významně ovlivňují křehkou rovnováhu mezi aktivací a inhibicí T lymfocytů v celém organismu. Právě tímto mechanismem se mohou nejen uplatnit v léčbě celé řady nádorových onemocnění, ale také mohou usnadňovat autoimunitní reakce. Léky této skupiny mohou způsobit exacerbaci již přítomného autoimunitního onemocnění nebo jej spustit u pacienta, který dosud autoimunitním onemocněním vůbec netrpěl [1]. Protilátky cílené na kontrolní body cyklu imunitní odpovědi, ať už anti-CTLA4 (T-lymphocyte-associated protein 4), či anti-PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein 1 / programmed cell death protein 1 ligand), jsou obecně dobře tolerovanými léky, avšak je nutno mít na paměti jejich širokou škálu nežádoucích účinků spojených s mechanismem jejich působení (immune-related adverse events – irAEs), mezi které se mimo jiné řadí i kardiotoxické nežádoucí účinky. Lymfocytární myokarditida je považována za hlavní mechanismus, který je následně zodpovědný za různé spektrum kardiovaskulárních nežádoucích účinků – od asymptomatické elevace kardiomarkerů přes projevy srdečního selhání, arytmie až po kardiogenní šok. Mezi další nežádoucí účinky se řadí postižení perikardu či Tako-tsubo kardiomyopatie [2].

Epidemiologie

Incidence klinicky manifestní myokarditidy spojené s léčbou checkpoint inhibitory se v různých zdrojích pohybuje od 0,09 %, dle analýzy z roku 2016, která hodnotila více než 20 000 pacientů léčených ipilimumabem a/nebo nivolumabem, vyšší incidence je pak pozorována u pacientů léčených kombinací anti-CTLA4 a anti-PD-1 protilátkami, kde dosahuje až 0,27 % [3]. V roce 2018 pak Mahmood et al publikovali výsledky multicentrického registru, kde byla incidence imunoterapií indukované myokarditidy dokonce 1,14 % [4]. Myokarditida se vyvíjí většinou na začátku léčby, s mediánem 17–34 dnů od zahájení terapie [3,5]. Postižení myokardu je bohužel považováno za irAE s nejvyšší mortalitou, která se pohybuje od 27–46 % v zá-

vislosti na typu poškození kardiovaskulárního systému [4,6].

Klinický obraz a diagnostika

Imunoterapií indukovaná myokarditida může probíhat zcela asymptomaticky pouze s laboratorní elevací kardiomarkerů, nebo se klinicky manifestuje celou řadou symptomů od hrudního diskomfortu, palpitací, únavy, projevů srdečního selhání (dušnost, otoky dolních končetin), abnormality srdečního převodu, arytmie až po rychle progresující kardiogenní šok [6]. Zpozorování změny klinického stavu a nových potíží, příp. zhoršení preexistujících potíží je zcela základním krokem k diagnostice irAE. U postižení myokardu je ale tento fakt ještě více umocněn. Kardiotoxicita je totiž relativně vzácnou komplikací léčby a eventuální laboratorní markery, které by mohly na přítomnost postižení kardiovaskulárního systému poukázat, nejsou součástí rutinního laboratorního vyšetření.

Celý vyšetřovací algoritmus začíná elektrokardiogramem a echokardiografií, dvěma bazálními neinvazivními vyšetřovacími metodami. Pro myokarditidu mohou svědčit nespecifické změny vlny T, objevit se mohou i nové poruchy převodu, arytmie či elevace ST úseku, u kterých je pak nutné vyloučit akutní koronární syndrom [7]. Změny elektrokardiografie lze pozorovat u 40 % pacientů a až 70 % pacientů má sníženou ejekční frakci levé komory [6,8]. Dalším krokem ve vyšetřovacím algoritmu jsou laboratorní vyšetření kardiomarkerů, troponinu T, NT-proBNP (N-terminální natriuretický mozkový peptid typu B) a CK-MB (kreatinkináza). Tyto bývají zvýšené ve většině případů postižení myokardu.

Myokarditida je často diagnostikována spolu s imunotoxicitou jiných orgánových soustav, a je proto více než nutné mít na paměti, že potvrzení postižení některé z orgánových soustav nevylučuje další jiné postižení [6]. Indikace k magnetické rezonanci srdce zůstává otázkou. Ačkoli její přínos nebyl jednoznačně prokázán, stále je součástí některých doporučení k vyloučení jiné etiologie kardiální dysfunkce [9]. Vysokou

výpovědní hodnotu má zcela jistě endomyokardiální biopsie. Histologické vyšetření s lymfocytárním infiltrátem srdeční svaloviny může sloužit k potvrzení diagnózy. Toto invazivní vyšetření má však velmi malý klinický význam vzhledem k riziku, které pro pacienta představuje [8].

Management toxicity

Stejně jako u jiných irAE je i u kardiotoxicity základem léčby kortikoterapie. U projevů srdečního selhání je nutné přerušit terapii a zahájit podávání prednisonu v dávce 1–2 mg/kg/den intravenózně či perorálně v závislosti na závažnosti symptomů. U pacientů bez okamžité odpovědi na vysokodávkovanou kortikoterapii je nutné zvážit dávky kortikoidů užívané u potransplantačních rejekcí (methylprednisolon 1 g/den) a přidání dalších imunopresiv (mykofenolát mofetil, infliximab nebo antitymocytní globulin). Samozřejmě součástí léčby je spolupráce kardiologa, který doplní i léčbu symptomů srdečního selhání [10].

Závěr

Kardiotoxicita nepatří mezi irAE, se kterými by se onkolog ve své klinické praxi setkával často. Přesto by ji, vzhledem k její závažnosti, měl mít na paměti, kdykoli se u pacienta objeví symptomatologie, jako je dušnost, bolesti na hrudi, nově vzniklá arytmie, změny elektrokardiografie aj. Spolupráce s kardiologem je neodmyslitelná a pro zvládnutí této často letální komplikace zcela zásadní.

Literatura

1. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. *JAMA* 2018; 320(16): 1702–1703. doi: 10.1001/jama.2018.13995.
2. Zarifa A, Salih M, Juan Lopez-Mattei J et al. Cardiotoxicity of FDA-approved immune checkpoint inhibitors: a rare but serious adverse event. *J Immunother* 2018; 1(2): 68–77.
3. Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749–1755. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
4. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(16): 1755–1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
5. Upadhrasta S, Elias H, Patel K et al. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors.

Chronic Dis Transl Med 2019; 5(1): 6–14. doi: 10.1016/j.cdtm.2019.02.004.

6. Moselehi JJ, Salem JE, Sosman JA et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391(10124): 933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.

7. Escudier M, Cautela J, Malissen N et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint in-

hibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017; 136(21): 2085–2087. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.

8. Yang S, Asnani A. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2018; 42(4): 422–432. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2018.07.002.

9. Semper H, Muehlberg F, Schulz-Menger J et al. Drug-induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1-negative squamous cell carcinoma of the

lung. *Lung Cancer* 2016; 99: 117–119. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.06.025.

10. 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(17): 1714–1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.