

Sanna Laurila, Kalle Mattila, Otso Arponen ja Tanja Skyttä

Immuuniaktivaation vapauttajien, kaksoisspesifisten vasta-aineiden ja CAR-T-soluhoidojen sydänhaitat

Immuuniaktivaation vapauttajia, kaksoisspesifisiä vasta-aineita ja CAR-T-soluhoidoja käytetään syöpäpotilaiden hoidossa yhä enemmän. Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamat sydänhaitat, kuten myokardiitti, perikardiitti, sydäninfarkti, rytmihäiriöt ja sydämen vajaatoiminta ovat harvinaisia. Diabetes, tupakointi, aiemmat sydäntoksiset syöpähoidot sekä sydän- ja verisuonitaudit saattavat lisätä immuuniaktivaation vapauttajilla hoidettavien potilaiden sydänhaittariskiä. Kaksoisspesifiset vasta-aineet ja CAR-T-soluhoidot aiheuttavat antamisen jälkeen yleisesti elimistöön sytokiini-myrskyä. Se voi aiheuttaa verenpaineen laskua, rytmihäiriöitä, sydämen vajaatoimintaa ja sydänperäisiä äkkikuolemia. Kaksoisspesifisiä vasta-aineita ja CAR-T-soluhoidoja saaneita potilaita seurataan tiiviisti sairaalassa hoidon jälkeen. Haittavaikutusten varhainen tunnistaminen voi pelastaa potilaan hengen.

Jotta syöpäsolut pystyisivät lisääntymään ja leviämään, niiden pitää onnistua välttelemään ja torjumaan elimistön immuunipuolustusta. Jo 1980-luvun lopulta lähtien on käytetty immuunijärjestelmää aktivoivia sytokiineja, mutta vuoden 2015 jälkeen immuuniaktivaation vapauttajat (immune checkpoint inhibitors) ovat nousseet merkittäväksi osaksi monien kiinteiden ja hematologisten syöpien hoitoa solunsalpaajien ja täsmälääkkeiden rinnalle. CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) ja PD-1 (programmed cell death protein 1) -reseptori ja -ligandi vähentävät T-solureseptorin välittämää T-solujen proliferaatiota, sytokiinin tuotantoa ja sytotoksisuutta (1,2). Immuuniaktivaation vapauttajat estävät näiden immuunijärjestelmän jarrujen toimintaa.

Nykyisin immuuniaktivaation vapauttajia käytetään myös yhdistettynä muihin lääkkeisiin (TAULUKKO 1) tai sädehoitoon, ja niiden käyttö on lisääntynyt huomattavasti. Yliopistollisten keskussairaaloiden (HUS, Tays, Tyks, KYS ja OYS) sairaala-apteekkeihin tekemämme kyselyn perusteella toimitettujen CTLA-4-, PD-

1- ja PD-L1-vasta-aineannosten vuosittainen määrä oli 14,6-kertainen vuonna 2020 (3 152 hoitoannosta) verrattuna vuoteen 2015 (216 hoitoannosta). Hematologisten ja kiinteiden kasvainten hoitoon on kehitetty myös kaksoisspesifisiä vasta-aineita (bispecific T-cell engagers), jotka sitovat T-solut ja syöpäsolut yhteen, sekä syöpäsoluja tunnistavia ja tuhoavia CAR-T-soluhoidoja (chimeric antigen receptor T-cell therapies).

Tulehdushaittavaikutukset

Immuunipuolustusta tehostamalla voidaan saavuttaa pitkäkestoisia ja jopa parantavia hoitovasteita osalle levinnyttä syöpää sairastavista potilaista. Haittavaikutuksena voi kuitenkin ilmaantua minkä tahansa terveen elimen tulehduksia sekä ensimmäisten hoitokuukausien aikana että viiveellä hoidon lopettamisen jälkeen (3–5). Tulehdushaittoja hoidetaan ensisijaisesti glukokortikoideilla (prednisoloni ja metyyliprednisoloni). Hoitoon reagoimattomissa tai nopeasti uusiutuviissa tapauksissa käytetään toissijaisia immunosuppressiivisia lääkkeitä,

TAULUKKO 1. Immuuniaktivaation vapauttajien, kaksoisspesifisten vasta-aineiden ja CAR-T-soluhoidojen käyttöaiheet Suomessa vuonna 2021.

Lääke	Vaikutusmekanismi	Käyttöaiheet
Immuuniaktivaation vapauttaja		
Ipilimumabi	CTLA-4-vasta-aine	Melanooma ¹ , munuaissyöpä ² , ei-pienisolainen keuhkosityöpä ² , mesotelioma ² , mikrosatelliitti-instabiili (dMMR/MSI-H) kolorektaalisyöpä
Nivolumabi	PD-1-vasta-aine	Melanooma ¹ ja melanooman liitännäishoito, ei-pienisolainen keuhkosityöpä ¹ , mesotelioma ² , munuaissyöpä ^{1,3} , klassinen Hodgkinin lymfooma, pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä, uroteelikarsinoma, dMMR/MSI-H-kolorektaalisyöpä, ruokatorven levyepiteelikarsinoma, ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoito
Pembrolitsumabi	PD-1-vasta-aine	Melanooma ja melanooman liitännäishoito, ei-pienisolainen keuhkosityöpä ⁴ , klassinen Hodgkinin lymfooma, uroteelikarsinoma, pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoma ⁴ , munuaissyöpä, dMMR/MSI-H-kolorektaalisyöpä, ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä ⁵
Semiplimabi	PD-1-vasta-aine	Ihon oka- ja tyvisolusyöpä, ei-pienisolainen keuhkosityöpä
Atetsolitsumabi	PD-L1-vasta-aine	Uroteelikarsinoma, ei-pienisolainen keuhkosityöpä ⁴ , pienisolainen keuhkosityöpä ⁴ , kolmoisnegatiivinen rintasyöpä ⁵ , maksasolusyöpä ⁶
Avelumabi	PD-L1-vasta-aine	Merkelinsolusyöpä, uroteelikarsinooman ylläpitohoito, munuaissyöpä ⁷
Durvalumabi	PD-L1-vasta-aine	Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ylläpitohoito, pienisolainen keuhkosityöpä ⁵
Kaksoisspesifinen vasta-aine		
Blinatumomabi	CD3- ja CD19-BiTE	Aikuisten CD19-positiivinen, uusiutunut tai refraktorinen B-solulinjan akuutti lymfaattinen leukemia (pre-B-ALL) Philadelphia-kromosominegatiivinen, CD19-positiivinen, pre-B-ALL Jäännöstauti Lasten refraktorinen tai uusiutunut Lasten ensimmäistä kertaa uusiutuneen suuren riskin taudin vakautushoidon osana
CAR-T-soluhoido		
Tisagenlekleuseeli	CD19-CAR-T	Lasten ja enintään 25-vuotiaiden hoitoresistentti tai uusiutunut B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia ja aikuisten uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBC)
Aksikabtageenisiloleuseeli	CD19-CAR-T	Aikuisten uusiutunut tai refraktorinen DLBC ja primaarinen välikarsinan suurisolainen B-solulymfooma (PMBCL)

¹Myös ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito
²Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito
³Myös yhdessä reseptorityrosiinikinaasin estäjän (TKI) kanssa
⁴Myös yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa
⁵Yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa
⁶Yhdessä bevasitsumabin kanssa
⁷Yhdessä TKI:n kanssa

esimerkiksi infliksimabia tai mykofenolaattia. Immuuniaktivaation vapauttajat annetaan polikliinisesti, mutta potilaat voivat ohjautua haittavaikutusten vuoksi päivystykseen. Kaksoisspesifisten vasta-aineiden ja CAR-T-solujen aiheuttama sytokiini-myrsky (sytokine release syndrome, SRS) kehittyä hoitoa seuraavina päivinä. Potilaat ovatkin sairaalaseurannassa SRS:n aiheuttamien oireiden ja CAR-T-soluhoidojen keskushermostohaittavaikutusten vuoksi (6,7).

Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamat sydänhaitat

Myokardiitti ja perikardiitti. Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamat sydänlihaks- ja sydänpussitulehdukset ovat verrattain harvinaisia, sillä niitä todetaan korkeintaan 5 %:lla potilaista, mutta ne ovat todennäköisesti aliraportoituja (8–12). Rekisteritutkimuksissa on todettu myokardiitteja 0,06–1,33 %:lla ja perikardiitteja 0,16–1,74 %:lla CTLA-4- ja

PD-1-vasta-aineita saaneista syöpäpotilaista (10–12).

Myokardiittiin liittyy merkittävä 26–46 %:n kuolleisuus (11,13,14). Kuolinsyynä voivat olla rytmihäiriöt tai vasemman kammion vaja-toiminta. Mediaaniaika hoitojen aloituksesta myokardiitin toteamiseen oli 34 vuorokautta (kvartiiliväli 21–75 vrk) (9). Myokardiittiin sairastuneilla oli verrokkeihin nähden enemmän diabetesta sekä CTLA-4- ja PD-1-vasta-aineiden yhdistelmähoitoja (9). Myokardiitin yhteydessä voi samanaikaisesti esiintyä luustoli hasten tulehdusta (myosiittia ja rbdomyolyy-sia) tai hermo-lihasliitoksen tulehdusta (myas-thenia gravis) (8,15).

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa löydettiin 60 julkaistua potilastapausta, joissa myokardiitin lisäksi todettiin myosiitti, myas-thenia gravis tai molemmat, ja jopa 58 % näis-tä potilaista menehtyi immunosuppressiivisista hoidoista huolimatta (16). T-soluvälitteisen tulehduksen lisäksi myös autoreaktiiviset vasta-aineet voivat olla osallisina tulehdusreaktiossa (15,17–19). Näiden tapausten diagnosoinnissa ja hoidossa syöpälääkäri tarvitsee kardiologin lisäksi myös neurologin ja reumatologin tukea.

Sydän- ja verisuonihaitat. Immuuniakti-vaation vapauttajia saaneilla potilailla todetaan myokardittien ja perikardiittien lisäksi muitakin sydän- ja verisuonitapahtumia useammin kuin muilla syöpäpotilailla (12). Hoito voi muuttaa verisuonten seinämän immuunivastetta sekä lisätä ateroskleroosia ja alttiutta aterosklerooti-sen plakin repeämiseen (12,20).

Tutkimusten mukaan hoitoa saaneiden melanooma- ja keuhkosyöpäpotilaiden vuotui-nen sydäntapahtuman riski oli 6,6–9,7 % (12). Immuuniaktivaation vapauttajilla hoidettujen keuhkosyöpä- ja melanoomapotilaiden sydän- ja verisuonitapahtumien (kuten sydäninfarktin, revaskularisaatioimenpiteen tai aivoinfarktin) vaara oli 2–4-kertainen verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet lääkettä saaneet (20,21). Kor-kea verenpaine, tupakointi ja aiemmat sydän-sairaudet lisäsivät lääkettä saaneiden syöpäpo-tilaiden kuolleisuutta (11).

Immuuniaktivaation vapauttajat voivat aiheuttaa sydänoireita myös välillisesti. Kilpi-rauhasen liikatoimintaa esiintyi 0,6–8,0 %:lla,

yleisimmin CTLA-4- ja PD-1-vasta-aineiden yhdistelmähoitossa (22). Hypertyreoosi voi aiheuttaa kammiolisälyöntejä ja takykardiaa tai laukaista eteisvärinän. Sydänoireita voidaan lievittää beetasalpaajilla, ja oireita aiheuttava hypertyreoosi saattaa vaatia glukokortikoidi-hoitoa (3,4).

Sydänhaittojen seuranta ja diagnostiikka.

Ennen immuuniaktivaation vapauttajien aloit-tamista suositellaan tarkastamaan hoitoa edel-tävä troponiini T:n (TnT) tai troponiini I:n (TnI) pitoisuus ja sydänsähkökäyrä (EKG), jot-ta hoidon aikana ilmaantuvat muutokset pys-tytään suhteuttamaan lähtötilanteeseen (**TAU-LUKKO 2**) (4). Sydämen kaikukuvausta voidaan harkita, jos EKG:ssä ilmenee poikkeavuuksia tai potilaalla on tiedossa oleva sydänsairaus. Ennen lääkeinfusioita otettavista verikokeista kannattaa seurata troponiinipitoisuutta ainakin kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan, jos potilailla on sydänsairauksia, niiden riskiteki-jöitä tai he saavat yhdistelmähoitoja.

Hoidon aloituksen jälkeen ilmaantuvat uu-det sydänoireet tulee viivytyksettä selvittää. Potilaita ohjeistetaan ottamaan yhteyttä sairaalaan, mikäli heille ilmaantuu rintakipua, rytmihäiriöitä, hengästymistä tai alaraajaturvotuksia. Näitä oireita myös seulotaan aktiivisesti seuran-tasovellusten kautta lähetettävillä oirekyselyillä. Virka-aikaan potilaat ottavat yhteyttä syöpää hoitavaan yksikköön ja päivystysaikaan päivys-tyspoliklinikkaan. Päivystyksessä on tärkeää osata epäillä sydänoireiden taustalla immuuni-aktivaation vapauttajan aiheuttamaa tulehdus-ta. Tämän vuoksi lääkehoito suositellaan kirjaa-maan potilaan riskitietoihin.

Mikäli oireiden tai troponiinipäästön perus-teella herää epäily myokardiitista, ensisijaisina tutkimuksina tarkistetaan EKG-, keuhkokuva- ja sydämen kaikukuvauslöydökset sekä mita-taan troponiinipitoisuus ja B-tyypin natriureeti-sen peptidin (BNP) pitoisuus (3,4). Tämän jälkeen syöpää hoitava lääkäri ja kardiologi suunnittelevat mahdolliset lisätutkimukset eli sydämen magneettikuvauksen, ¹⁸F-fluorideok-siglukoosi-positroniemissiotomografian yh-distettynä tietokonetomografiaan (FDG-PET-TT), sepelvaltimoiden angiografian ja sydänli-hasbiopsian (**TAULUKKO 2**) (3,4).

TAULUKKO 2. Immuuniaktivaation vapauttajilla hoidettavien potilaiden myokardiittitutkimukset ja -löydökset (8,23,24,29).

Tutkimus	Löydökset
Ennen hoidon aloitusta	
EKG ja troponiinipitoisuus	Alkutilanteen arvio
Sydämen kaikukuvausten harkinta, jos EKG:ssä tai troponiinipitoisuudessa on poikkeavuuksia tai potilaalla on tiedossa oleva sydänsairaus	Alkutilanteen arvio
Hoidon aikana, jos epäillään myokardiittia	
Ensisijaiset tutkimukset	
EKG	Takykardia, AV-katkokset, ST-muutokset, T-aallon muutokset, Q-aallot, QT-ajan pidentyminen, eteis- ja kammioarytmiat
Laboratoriotutkimukset: troponiini-, CK-, CK-MB- ja proBNP-pitoisuus	Troponiiniarvo on yleensä suurentunut, ja pitoisuus ennustaa myokardiitin vaikeusastetta ProBNP-arvo saattaa olla suurentunut
Sydämen kaikukuvaus	Lokerokojen muutos, toiminnalliset läppävuodot, sydämen muovautuvuuden ¹ väheneminen, ejektiofraktio on usein normaali ja vaikea systolinen vajaatoiminta on harvinainen, diastolisen toiminnan häiriö, perikardiumneste on mahdollinen
Keuhkokuva, harkinnan mukaan keuhkovaltimo- tai koronaariangiografia	Muiden syiden poissulkeminen
Toissijaiset tutkimukset	
Sydämen magneettikuvaus	Sydänlihastulehdusten diagnosointiin käytetyt tekniikat: esimerkiksi T2-painotettu kuvaus, gadolinium-myöhäistehostumakuvaus, T1- ja T2-mapping, "extracellular volume fraction" ja Lake Louise -kriteerit (24)
Sydämen FDG-PET-TT	Vaihtoehto magneettikuvaus tulehduksen osoittamiseksi
Kolmannen linjan tutkimukset	
Sydänlihasbiopsia	Lymfosyytti-infiltraatio, jossa T-solut vallitsevana (CD3-, CD4- ja CD8-positiivisia T-lymfosyyttejä, joskus CD68-positiivisia makrofageja ja harvoin CD20-positiivisia B-lymfosyyttejä), nekroosia ja fibroosia, eosinofiilit ovat mahdollisia, kun taas granuloomat ja jättiläsolut eivät ole tyypillisiä (8,23,29)

¹global longitudinal strain, GLS

Samalla on tärkeää muistaa, että syöpäpotilaan sydänoireet (rintakivut, rytmihäiriöt, hengästymisen tai hengenahdistus) ja -löydökset (troponiinipäästö ja EKG-muutokset) voivat aiheutua monesta muustakin syystä. Troponiinipitoisuuden suurenemisen, rintakipujen ja hengenahdistuksen erotusdiagnostisena selvitäksenä tehdään tarvittaessa sepelvaltimoiden varjoainekuvaus sydäninfarktia epäiltäessä tai rintakehän varjoainetehosteinen TT muiden vaihtoehtojen, kuten keuhkoembolian, vena cava -oireyhtymän, syövän etenemisen, pleura- tai perikardiumnesteen ja infektioiden tai immunologisen hoidon aiheuttaman pneumoniitin poissulkemiseksi.

Myokardiitille tyypilliset löydökset. EKG-poikkeavuudet ovat myokardiitin yhteydessä yleisiä, mutta mikään niistä ei ole im-

muuniaktivaation vapauttajien aiheuttamalle myokardiitille spesifinen (8). Uusi takykardia, eteis- tai kammioarytmia, AV-johtumisen häiriö, ST- ja T-aallon muutokset, Q-aallot tai QT-ajan pidentyminen voivat vahvistaa myokardiittiepäilyä (23). Jos myokardiittia epäillään, suositellaan telemetriaseurantaa, koska taky- ja bradyarytmiat ovat yleisiä (23).

Troponiinipitoisuus suurenee lähes aina immuuniaktivaation vapauttajiin liittyvän myokardiitin yhteydessä ja kertoo myös sairauden vaikeudesta. TnT ei kuitenkaan ole yhtä spesifinen sydänlihaskuvauksen kuvaaja kuin TnI. Myosiitti on myokardiittia yleisempi haitta, ja TnT-päästö voi olla peräisin luustolihaksesta. Kreatiiniкинаasin (CK) ja sen MB-alaysyksikön (CK-MB) pitoisuuksien mittaaminen saattaa auttaa sydänlihas- ja luustolihasperäisen tro-

Asteen 1 sydänhaitta (oireeton troponiini-päästö tai EKG-muutos)



Jos kliinisesti merkittäviä oireita tai löydöksiä ei ilmaannu, voidaan troponiinipitoisuutta seurata 1–2 vrk:n välein.
Jos troponiinipitoisuus suurenee, aloitetaan glukokortikoidihoito, vaikka potilas olisikin oireeton. Immuuniaktivaation vapauttajahoitoa voidaan jatkaa, jos potilas on oireeton ja troponiinipitoisuus pienenee viitealueelle tai lähelle hoitoa edeltävää pitoisuutta (3,4,28).

Asteen 2 sydänhaitta (oireita rasituksessa)



Immuuniaktivaation vapauttajat lopetetaan.
P.o. tai i.v. glukokortikoidihoito (1–2 mg/kg) ja annoksen pienentäminen 1 kk:n kuluessa, kun oireet lievenevät
Jos epäillään myokardiittia, aloitetaan i.v. glukokortikoidihoito ja potilas otetaan telemetriaseurantaan.
Jos oireet pahenevat tai troponiinipitoisuus suurenee glukokortikoidihoidon aikana, aloitetaan toissijainen immunosuppressiivinen hoito.
Tarvittaessa aloitetaan sydäntä tukevat lääkehoidot (ACE:n estäjä, beetasalpaaja, diureetti jne.) (3,4,30)

Asteen 3–4 sydänhaitta (oireita levossa tai vähäisessä rasituksessa tai sairaalahoitoa vaativaa sydämen toimintahäiriö)



Immuuniaktivaation vapauttajat lopetetaan ja potilas otetaan telemetriaseurantaan.
I.v. metyyliprednisoloni 1 g (3–5 vrk) ja annoksen pienentäminen 1 kk:n kuluessa, kun oireet lievenevät (24,30)
Mikäli oireet eivät lieydy 24–48 tunnin kuluessa, lisäksi mykofenolaatti (500–1 000 mg x 2 p.o.), IVIG, abatasepti, infliksimabi (varoen, jos vasemman kammion vajaatoiminta), ATG
Sydäntä tukevat lääkehoidot (tarvittaessa inotroppi), sekä johtumis- ja rytmihäiriöiden hoito

ATG = antitymosyyttiglobuliini, i.v. = laskimoon, IVIG = suonensisäinen immunoglobuliini, p.o. = suun kautta

KUVA 1. Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamien sydänhaittojen hoito (3,4,24,28,30).

poniini-päästön erotusdiagnostiikassa.

Sydämen magneettikuvaus on käyttökelpoinen myös immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttaman myokardiitin diagnostiikassa (24). Kuvantamislöydökset voivat kuitenkin olla vähäisiä tai tuoreen myokardiitin yhteydessä puuttua kokonaan (27). FDG-PET-TT:stä voi olla apua tulehduksen osoittamisessa samoin kuin Ga-DOTATOC-PET-TT:stä, mutta laajempia tutkimuksia tarvitaan (25,26). PET-TT:n asema myokardiitin diagnostiikassa ei ole kuitenkaan vakiintunut, koska myokardiittia käsittelevät tutkimukset ovat rekisteritutkimuksia ja diagnosointiin on käytetty pääosin magneettikuvausta. Yleisimmin PET-TT:tä suositellaan magneettikuvauksen vaihtoehtoksi, jos jälkimmäinen on vasta-aiheinen (27,28).

Sydänlihaskiopsiaa voidaan harkita, kun kliininen epäily myokardiitista on vahva, kuvantamistutkimukset eivät vahvista diagnoosia ja diagnoosin varmistaminen vaikuttaa merkittävästi syövän jatkohoitoon. Tutkimus on kajoava, mutta kokeneissa käsissä komplikaatiot, kuten tamponaatio, eteis-kammiokatkos ja kolmiliuskaläpän vaurioituminen, ovat harvinaisia

(24). Histologiset löydökset ovat usein samankaltaisia kuin sydänsiirteen hyljinnässä (23). Vaikka näytteidenotto onnistuisi hyvin, voi histologinen diagnoosi olla vaativa, etenkin jos myokardiitti on läiskäinen. Patologilla tulisikin olla kokemusta myokardiittidiagnostiikasta (24,29).

Sydäntulehdusten hoito. Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamien sydänhaittojen hoidosta päättää syöpä hoitava lääkäri yhdessä kardiologin kanssa. TnT-pitoisuuden oireettoman suurenemisen jälkeen lääkityksen jatkaminen saattaa olla mahdollista, mutta oireita aiheuttavien sydäntulehdusten (vähintään asteen 2 myokardiitti) jälkeen suositellaan immuuniaktivaation vapauttajien pysyvää lopettamista.

KUVASSA 1 esitetään kansainvälisistä hoito-ohjeista koostettu hoitoalgoritmi (3,4,30). Jos potilaalla esiintyy rasituksen yhteydessä tai levossa oireita, kuten rintakipuja, rytmihäiriöitä tai hengenahdistusta, ja epäillään myokardiittia (vähintään asteen 2 myokardiitti), tulee glukokortikoidihoito aloittaa jo oireiden perusteella ja ottaa potilas sairaalaan telemetriaseurantaan.

Ydinasiat

- ▶ Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttama myokardiitti on harvinainen mutta hengenvaarallinen haittavaikutus.
- ▶ Epäile myokardiittia, jos hoidon aikana ilmenee sydänoireita tai troponiinipitoisuus suurenee.
- ▶ Myokardiittia epäiltäessä potilas otetaan telemetriaseurantaan, aloitetaan glukokortikoidihoito ja konsultoidaan syöpälääkäreitä.
- ▶ Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ovat muun muassa sydäninfarkti, keuhkoembolia, rytmihäiriöt, tulehdukset ja syövän eteneminen.
- ▶ Kaksoisspesifisten vasta-aineiden ja CAR-T-soluhoidojen aiheuttamaan sytokiinimyrskyyn voi liittyä vakavia mutta ohittuvia sydänoireita

Ensisijaiset tutkimukset tehdään päivystyksellisesti tai seuraavana päivänä ja toissijaiset kuvantamistutkimukset (sydämen magneettikuvaus ja FDG-PET-TT tai magneettikuvaus) saatavuuden mukaisesti. Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamien sydäntulehdusten hoitosuosituksen eivät perustu tutkimusnäyttöön vaan asiantuntijanäkemyksiin ja tapauselostuksiin myokardiittipotilaiden hoidosta (3,4,30).

CAR-T-soluhoidojen ja kaksoisspesifisten vasta-aineiden aiheuttamat sydän- ja verisuonihaitat

CAR-T-solujen nopea jakautuminen ja niiden aiheuttama syöpäsolutuho käynnistävät sytokiinimyrskyn, jossa verenkiertoon vapautuu muun muassa interleukiini 2:ta (IL-2), IL-6:ta, näiden liukoisia reseptoreja ja gammainterferonia. SRS:n oireena ilmenee yleisesti muun muassa kuumetta, happeutumishäiriöitä, sydämen tiheilyöntisyttä ja verenpaineen laskua, ja sitä esiintyy jopa 58–93 %:lla potilaista (vakavia asteen 3–4 SRS-tapauksia 13–22 %:lla) (31,32).

Rekisteritutkimuksessa, jossa CAR-T-solu-

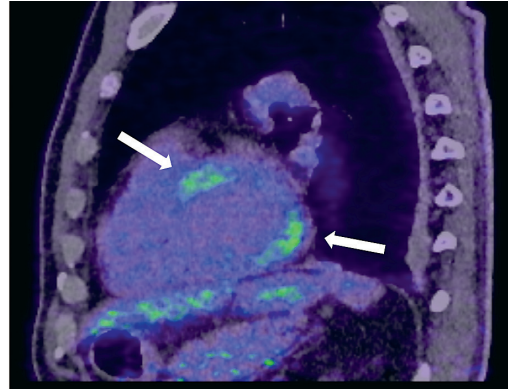
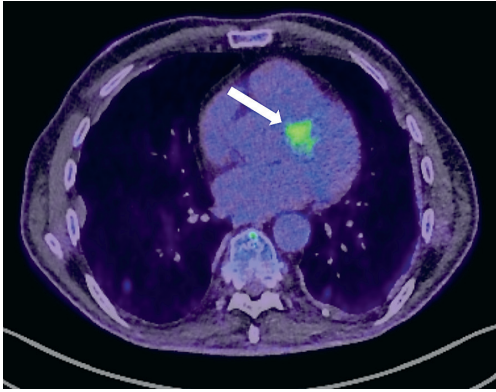
hoitoa sai 137 potilasta, 39 %:lla todettiin vähintään asteen 2 SRS. Se ilmaantui keskimäärin viidentenä päivänä hoidosta (kvartiiliväli 2–7 vrk), ja näistä potilaista kolmannes sairasti myös sydäntapahtuman (kuusi sydänperäistä kuolemaa, kuusi sydämen vajaatoimintaa ja viisi rytmihäiriötapausta) (33). Sydänhaittavaikutuksia havaittiin 24–36 %:lla CAR-T-soluja saaneista, ja ne liittyivät samanaikaiseen SRS:ään (34,35). Sytokiinimyrskyjä ilmaantuu vähemmässä määrin myös kaksoisspesifisiä vasta-aineita, kuten blinatumomabia saaneille potilaille (vähintään asteen 3 SRS kehittyä 4,9 %:lle) (36,37).

Potilaiden elintoimintoja seurataan sairaalassa hoidon antamisen jälkeen. SRS-oireiden hoidoksi käytetään parasetamolia, ibuprofeenia, nesteytystä ja tarvittaessa vasopressoreita. Tosilitsumabi on suoneen annettava IL-6-reseptoriin sitoutuva vasta-aine, jota käytetään vähintään asteen 2 SRS:n hoitona, mikäli potilaan verenpaine ei korjaannu nestehoidolla ja vasopressoreilla, tarvitaan lisähapetta tai kehittyä elinvaurioita. Jopa 41 %:lle CAR-T-hoitoja saaneista potilaista annettiin tosilitsumabia (33). Myös deksametasonia tai metyyliiprednisolonia voidaan tarvita, mikäli oireet eivät lieviy (38).

Omat potilaat

Potilas 1. Perusterveelle 55-vuotiaalle miehelle aloitettiin nivolumabi BRAF-mutaationegatiivisen ihomelanooman maksametastasoinnin hoidoksi. Kaksi viikkoa myöhemmin potilas hakeutui päivystykseen muutaman päivän kestäneen yskän ja nopeasti kohonneen korkean kuumeen vuoksi. Selvää rintakipua potilaalla ei ollut.

TnT-pitoisuus oli ennen hoidon aloitusta ollut 6 ng/l (viitearvon yläraja 15 ng/l). Päivystyksessä EKG:ssä todettiin etuseinässä T-aaltojen inversiota ja lievää ST-nousua. TnT-pitoisuus oli toistetusti noin 300 ng/l. Sydämen kaikukuvauksessa todettiin normaali iänmukainen löydös. Sekundaarista, infektiosta johtuvaa troponiinipäästöä pidettiin epätodennäköisenä. Myokardiittiepäilyyn vuoksi aloitettiin vielä samana päivänä metyyliiprednisoloni annoksella 1 000 mg kerran vuorokaudessa suoneen.



KUVA 2. Myokardiittiin sopivat merkkiainekertymät (nuolet) potilaan 1 sydämen FDG-PET-TT:ssä. Merkkiaineottoa kuvaava SUVmax-arvo (standardised uptake value) sydämen väliseinän tyvialueella oli 6,1 ja laterobasaalisesti 4,5.

Seuraavana päivänä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa ei todettu sepelvaltimotautia ja TnT-pitoisuus oli pienentynyt arvoon 87 ng/l. Kolmantena päivänä tehdyssä magneettikuvauksessa sydämen kärjen alueella todettiin jälkitechostumasarjoissa anteriorisesti ja anteroseptaalisesti jatkuvaa hentoa runsas-signaalisuutta sekä T2-kartassa turvotukseen viittaavia lievästi suurentuneita lukemia, jotka herättivät epäilyn tulehduksesta. Metyyliprednisolonista siirryttiin nopeasti prednisolonianokseen 60 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta, ja annosta pienennettiin seuraavien kuukausien aikana.

Potilas kotiutui viisi vuorokautta päivystykseen hakeutumisen jälkeen. Myokardiitti-diagnosi vahvistui kymmenen vuorokautta päivystykseen hakeutumisen jälkeen tehdyssä FDG-PET-TT:ssä, jossa todettiin tulehdukseen sopivat muutokset sydämen väliseinän tyvi-alueella ja laterobasaalisesti (**KUVA 2**). TnT-arvo oli normalistunut (9 ng/l) 13 vuorokautta päivystykseen hakeutumisen jälkeen. Melanooman hoitoa jatkettiin solunsalpaajilla.

Potilas 2. Noin 65-vuotiaalle naiselle aloitettiin etäpesäkkeitä lähettäneen kirkassoluisen munuaissyövän hoidoksi ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito.

Neljän yhdistelmähoidon jälkeen toista nivolumabi-infuusiota edeltävissä laboratoriotutkimuksissa oireettoman potilaan TnT-pitoisuus oli 21 ng/l (toistomittauksessa 26 ng/l, ennen hoidon aloitusta 6 ng/l, viitearvo alle 15 ng/l).

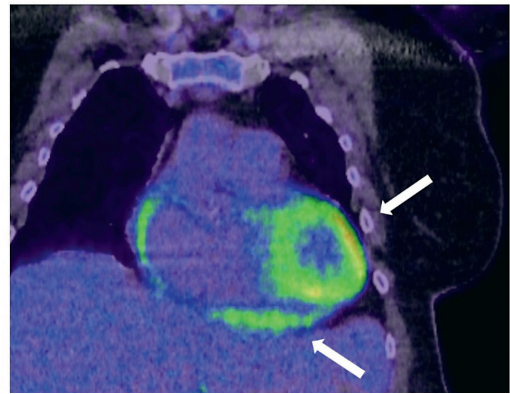
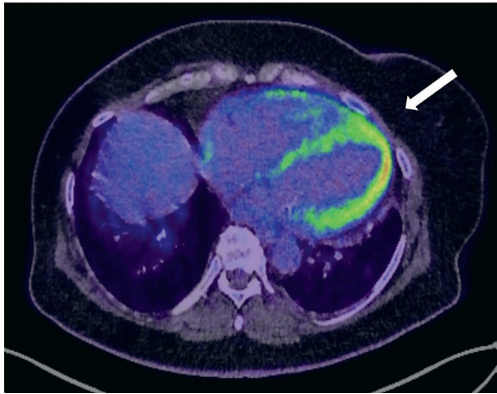
EKG:ssä todettiin ensimmäisen asteen haarakatkos ja sydämen kaikukuvauksessa perikardiumnestettä. Ejektiofraktio oli ennallaan, mutta sydämen muovautumista kuvaava globaali pitkittäinen muovautuminen (global longitudinal strain, GLS) oli vähentynyt.

Seurannassa TnT-pitoisuus oli 20–30 ng/l. Noin kahden viikon kuluttua TnT-pitoisuuden suurenemisen jälkeen tehdyssä magneettikuvauksessa todettiin mahdollisesti myokardiittiin viittaavana löydöksenä T1-relaksaatioaikojen pidentymistä ja myös hentoa jälkivaiheen tehostumaa, joka painottui sydämen väliseinän alueelle. Prednisolonihoito aloitettiin annoksella 80 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.

Noin kolme viikkoa TnT-pitoisuuden suurenemisen jälkeen tehdyssä FDG-PET-TT:ssä todettiin aktiivisuutta molempien kammioiden seinämissä, mikä sopi mahdolliseen myokardiittiin (**KUVA 3**). Prednisoloniannosta ryhdyttiin pienentämään asteittain, kun TnT-pitoisuus oli pienentynyt alle arvon 20 ng/l. Prednisolonihoito jatkuu yhä, nivolumabihoitoa ei jatkettu.

Lopuksi

Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamat vakavat, oireiset sydäntulehdukset ovat hengenvaarallisia mutta onneksi harvinaisia. Lievempiä oireettomia troponiinipäästöjä voi esiintyä yleisemmin, ja syöpäläkityksen jatkoa suunniteltaessa punnitaan tarkoin hoidon hyödyt ja riskit. Kaksoisspesifiset vasta-aineet



KUVA 3. Myokardiittiin sopivat merkkiainekertymät (nuolet) potilaan 2 sydämen FDG-PET-TT:ssä. Molempien kammioiden seinämissä SUVmax oli 9,1.

ja CAR-T-soluhoidot aiheuttavat yleisesti syto-kiiniimyrskyjä, ja hoidon jälkeen potilaita seurataan sairaalassa muun muassa sydän- ja keskushermostohaittojen varalta. Haittavaikutusten vuoksi potilas saattaa ajautua tehohoitoon, mutta toisaalta immunologisilla syöpälääkkeillä voidaan saavuttaa pitkäkestoisia ja jopa parantavia hoitovasteita.

Syöpää hoitavaa lääkäriä tulee konsultoida potilaan ennusteesta ennen hoidon rajauksia.

Haittavaikutusten diagnosointi ja hoito suunnitellaan yhdessä syöpää hoitavan lääkärin kanssa. Immunologisten syöpälääkkeiden aiheuttamista sydämeen ja verisuoniin kohdistuvista myöhäishaitoista ei toistaiseksi ole saatavissa julkaistua tietoa. Immuuniaktivaation vapauttajiä liitännäishoitona saaneiden ja hoitojen avulla levinneestä syövästä selvinneiden potilaiden myöhäishaittojen selvittäminen olisi ajankoh- taista. ■

SANNA LAURILA, LT, kardiologian erikoislääkäri
TYKS, Sydänkeskus

KALLE MATTILA, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
TYKS ja Läntinen Syöpäkeskus

OTSO ARPONEN, LT radiologiaan erikoistuva lääkäri
TAYS, Kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitos, radiologian vastuualue

TANJA SKYTTÄ, dosentti, apulaisylilääkäri
TAYS, syövänhoidon vastuualue ja Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJAT
Maija Tarkkanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Sanna Laurila: Apuraha (Instrumentariumin tiedesäätiö, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Paulon Säätiö, TYKS-säätiö, Suomen Lääketieteen Säätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (FICAN West, Roche Oy, Suomen kardiologinen seura, Suomen onkologiyhdistys), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, Pfizer), luottamustoimet (EACVI HIT, ambassador; Suomen kardiologinen seura)

Kalle Mattila: Apuraha (MSD, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, BMS, CRST OY, Ipsen, Janssen, MSD, Merck-Pfizer, Novartis, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Astellas, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry:n varapuheenjohtaja, Suomen Uro-onkologisen ryhmän (FIGUG) jäsen, Suomen Onkologiyhdistyksen jäsen)

Otso Arponen: Luottamustoimet (Lääkäriliitto, Suomen Medisiinariitto)

Tanja Skyttä: Apuraha (BMS, Faron, Merck, Novartis), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca, Faron, BMS, MSD, Novartis, Roche), luottamustoimet (Onkologiyhdistys, Suomen Melanoomaryhmä)

KIRJALLISUUTTA

- Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: Implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54:307–14.
- Grabie N, Lichtman AH, Padera R. T cell checkpoint regulators in the heart. *Cardiovasc Res* 2019;115:869–77.
- Haanen JB, Carbone F, Robert C, ym. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:119–42.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, ym. 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;36:1714–68.
- Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, ym. Immuno-onkologien lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.
- Korhonen M, Keränen M, Vetteranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592–9.
- Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol* 2019;37:48–52.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, ym. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749–55.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, ym. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–64.
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M, ym. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579–89.
- Oren O, Yang EH, Molina JR, ym. Cardiovascular health and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol* 2020;125:1920–6.
- Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Ribas A, ym. Cardiotoxicities of novel cancer immunotherapies. *Heart* 2021;107:1694–703.
- Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, ym. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J Clin Invest*, julkaistu verkossa 1.3.2021. DOI:10.1172/JCI145186.
- Escudier M, Cautela J, Malissen N, ym. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017;136:2085–7.
- Huang YT, Chen YP, Lin WC, ym. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis. *Front Neurol*, julkaistu verkossa 16.7.2020. DOI: 10.3389/fneur.2020.00634.
- Pathak R, Katel A, Massarelli E, ym. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with myositis/myasthenia gravis overlap syndrome: a systematic review of cases. *Oncologist* 2021;26:1052–61.
- Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, ym. Autoimmune dilated cardiomyopathy in Pvd-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001;291:319–22.
- Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, ym. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med* 2003;9:1477–83.
- Kaya Z, Katus HA, Rose NR. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. *Clin Immunol* 2010;134:80–8.
- Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, ym. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020;142:2299–311.
- D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, ym. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide danish study. *Eur Heart J* 2021;42:1621–31.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, ym. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*.2018;4:173–82.
- Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, ym. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity. *JACC CardioOncol* 2021;3:35–47.
- Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, ym. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment. *J Am Heart Assoc*, julkaistu verkossa 21.1.2020. DOI:10.1161/JAHA.119.013757.
- Arponen O, Skytta T. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis not visible with cardiac magnetic resonance imaging but detected with PET-CT: a case report. *Acta Oncol* 2020;59:490–2.
- Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, ym. (68)ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021. DOI:10.1136/jitc-003594.
- Hu JR, Florido R, Lipson EJ, ym. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854–68.
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, ym. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018; 19:447–58.
- Sobol I, Chen CL, Mahmood SS, ym. Histopathologic characterization of myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:1392–6.
- Thompson JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:594–6.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, ym. Axicabtagene ciloleucel CART-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531–44.
- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, ym. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377:2545–54.
- Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, ym. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3099–108.
- Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, ym. Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Crit Care Med* 2017;45:124–31.
- Porter DL, Hwang WT, Frey NV, ym. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*, julkaistu verkossa 2.9.2015. DOI:10.1126/scitranslmed.aac5415.
- Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, ym. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836–47.
- Portell CA, Wenzell CM, Advani AS. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol* 2013;55–11.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, ym. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47–62.