



Myocarditis

door checkpointremmers in de behandeling van kanker

Henk Mallo, MSc verpleegkundig specialist Medische Oncologie



Casus: ziektegeschiedenis

- 1997-2010: diverse huidmelanomen, behandeld middels radicale excisies
- 2013: oppervlakkige liesklierdissectie links
 - 1/7 klieren positief voor melanoom (stadium III ziekte)
- 2015: bij follow-up controle met PET-scan: longlaesie links (stadium IV ziekte)

waarvoor thoracoscopische wigresectie

- PA: metastase melanoom, lokaal radicaal verwijderd
- BRAF V600E-mutatie positief



Casus: ziektegeschiedenis (vervolg)

- Mei – november 2020: nieuwe metastase long, rechter bovenkwab, < 6 mm, behandeld met stereotactische radiotherapie
- Juli 2021: uitgebreide, gemetastaseerde ziekte:
 - longmetastasen, metastase in de bijnier en een hersenmetastase
 - Performance status 0
 - Lab: S-100 en LDH licht verhoogd
- Conclusie: gemetastaseerd melanoom, sluimerend verloop tot juli 2020, nu uitgebreide metastasering



Casus: behandeling immuuntherapie

- Juli 2021: start immuuntherapie ipilimumab en nivolumab
 - 4 cycli 3-wekelijks ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg ('capped doses') gevolgd door 4-wekelijks nivolumab 480 mg tot 2 jaar behandeling;
 - keuze combinatie immuuntherapie: hersenmetastase, toename ziekte met beperkte tumorload en weinig tot geen klachten;
 - Stereotactische radiotherapie hersenmetastase;
 - (BRAF-MEK-remmers zijn een alternatief indien snelle progressie tijdens immuuntherapie)



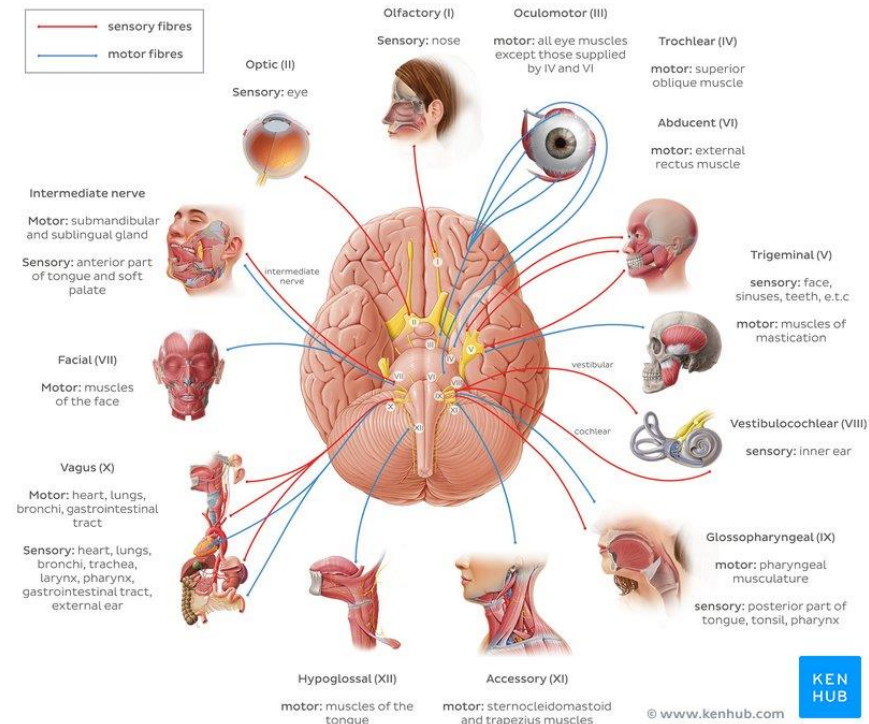
Casus: toxiciteit

- Vooraf aan haar derde kuur:
 - Klachten linkerzijde hoofd: moeite met slikken, afhankelijk ooglid (ptosis);
 - verslikken in dun vloeibaar voedsel;
 - moeite met articuleren en schorre stem;
 - minder kracht linker been;
 - geen coördinatiestoornissen, geen hoofdpijn.
- Opname: differentiaal diagnoses:
 - leptomeningeale metastasen;
 - nieuwe hersenmetastase(n);
 - immuungerelateerde hersenzenuwuitval.

Casus: diagnostiek neurologie



- Consult neuroloog
 - Uitval hersenzenuwen nervus oculomotorius (III) en abducens (VI) (ogen), nervus facialis (VII) (gezichtsspieren), waarschijnlijk nervus glossopharyngeus (IX)(tong, spreken, slikken) en nervus vagus (X) (o.a. stembanden) links
- MRI hersenen
- Lumbaalpunctie
- Bepaling creatinekinase (CK)
- LDH en S100 (tumormarker)





Casus: diagnostiek neurologie(vervolg)

- MRI hersenen
 - geen aanwijzingen voor leptomeningeale metastasen; afname van de hersenmetastase na RT
- Bloeduitslagen
 - CK 3800 U/L (ULN: <170 U/L)
- Conclusie → immuungerelateerde myositis
- Staken ipilimumab + nivolumab en starten met prednisolon 1 mg/kg .



Belang bepalen CK

- Bij spierklachten (mild-matig: 2%-12%) is het belangrijk om het CK te bepalen;
- Verreweg de hoogste concentratie in skeletspierweefsel;
 - DD verhoogd na inspanning (spierarbeid);
- Een fors verhoogde waarde is een aanwijzing voor IR myositis;
 - DD bij bijkomende hypothyreoïdie.
- Indien fors verhoogd → hartenzymen bepalen (zoals CK-MB, BNT, pro-NT-BNP, troponine) & consult cardioloog: myocarditis?;

Hartenzymen



CK

➤ Spierschade

CK-MB

➤ Hartspierschade

Myoglobuline

➤ Hartspierschade

Troponine T- of I

➤ Enzym: contractie hartspier

proBNP → BNP, NT-pro-BNP

➤ Hormoon, reactie op verminderen pompfunctie

Myositis



- Myositis → symptomen
 - symptomen van spierzwakte en/of spierpijn
 - typisch zwakte van de oogspieren, leidend tot ptosis (hangend ooglid) of diplopie (dubbelzien);
 - Tevens kortademigheid, spraak- en slikstoornissen bijkomend mogelijk;
 - Oogklachten kunnen ook ontstaan ten gevolge van myasthenia gravis;

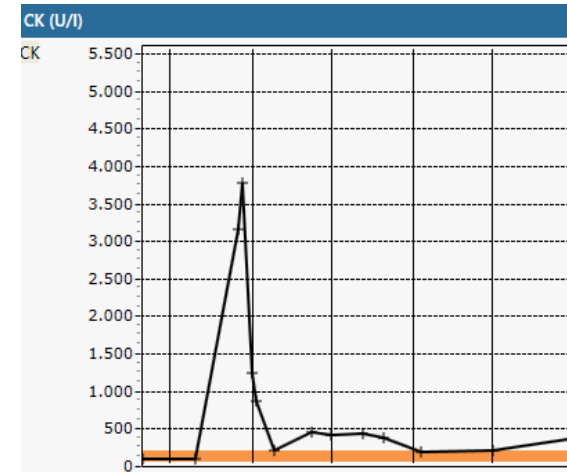


Cardioloog: verhoogd CK, hartenzymen

- Verhoging van troponine-T of troponine-I is een aanwijzing voor betrokkenheid van de hartspier;
- Ook bij asymptomatische patiënten i.v.m. mogelijk myocarditis.

Casus: vervolg

- Consult cardioloog:
 - geen cardiale klachten;
 - verdenking immuungerelateerde myocarditis vanwege verhoogd troponine;
 - ECG en hartfunctie normaal;
- Sinds de start van prednisolon 1mg/kg verbetert het CK;
- De neurologische klachten blijven echter onveranderd, met nu ook dubbelzien en afhangende mondhoek → vermoeden bijkomende myasthenia gravis.





Myasthenia Gravis

- Myasthenia gravis
 - auto-immuunziekte met gestoorde signaaloverdracht van de zenuw naar de spier;
 - antistoffen aantoonbaar tegen acetylcholinereceptoren, MusK of LRP4;
 - kenmerkend is de sterk wisselende spierzwakte;
- Behandeling
 - versterking van de werking van acetylcholine (pyridostigmine: Mestinon®) en/of
 - onderdrukken van het immuunsysteem (immuunglobulines).
- Start pyridostigmine + immuunglobulines



Incidentie myocarditis

- Incidentie
 - 0,04% - 1.14 % → mogelijk onderrapportage;
 - Anti-PD(L)-1 > anti-CTLA-4;
 - Combinatie versus monotherapie → OR 4.31 (95% CI: 2.86-6.38);
 - Comorbiditeit: diabetes, slaapapneu, obesitas, combinatie met TKI, preexistente cardiotoxiciteit of preexistente autoimmuunziekte
- Mortaliteit
 - 25% - 50%
 - i.c.m. myasthenia gravis mortaliteit tot 62.5%
- Mediane tijd tot event
 - 30 dagen (IQR 18-60 dagen) → vrij snel na starten behandeling



Signs & symptoms

- Asymptomatische tot ernstige afwijkingen
- Gradering op basis van:
 - Symptomen (bv. kortademigheid: primaire symptoom) en
 - Benodigde interventies
- Ernstig, fulminant verloop gaat gepaard met:
 - Aritmieën (19%)
 - Geleidingsstoornissen
 - Myositis
 - Myasthenia Gravis

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017



Cardiac disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Myocarditis	-	Symptoms with moderate activity or exertion	Severe with symptoms at rest or with minimal activity or exertion; intervention indicated; new onset of symptoms	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., continuous IV therapy or mechanical hemodynamic support)	Death

Definition: A disorder characterized by inflammation of the muscle tissue of the heart.



Diagnostiek

- Biomarkers hart
 - troponine (sensitiviteit 94%-100%)
 - asymptomatisch: te herhalen na 24 uur, verdere stijging is suggestief voor myocarditis
- ECG: aritmieën
- X-thorax
- Echo cor
 - LVEF daling $< 50\%$ (in 49%-79%) of regionale wandbewegingsstoornissen
- MRI cor
 - voorkeur diagnostische beeldvorming $\rightarrow$ inflammatie en oedeem myocard
- Biopsie('gouden standaard') $\rightarrow$ infiltratie lymfocyten, macrofagen; fibrose myocard



Behandeling

- Corticosteroïden
 - Methylprednisolon 1000 mg i.v. gedurende 3 dagen;
 - Prednisolon 1 - 2 mg/kg in afbouw in 4-6 weken op geleide van symptomen en diagnostische tests cardioloog.
- Indien ineffectief
 - andere immunosuppressiva bv. MMF, infliximab;
 - ondersteunende medicatie bv. diuretica.



Verhoogde troponine: pitfalls

- Meting herhalen na 24 uur:
 - verdere stijging suggestief voor myocarditis;
- Progressieve ziekte kan gepaard gaan met verhoogde waarden;
- Bijkomende cardiale ziekte;
- Behandeling met cardiotoxische behandeling in VG:
 - AC;
 - RT thorax.
- Anemie, sepsis, hemodynamische instabiliteit.



Associatie: myositis en myasthenia gravis

- Myocarditis
 - 23% - 33% myositis
 - 11 % myasthenia gravis
- Myositis
 - 16% myocarditis



Casus: vervolg

- Verbetering klachten en afbouwen prednisolon
- Switch naar andere systemische behandeling, maar geen immuuntherapie meer



Conclusies:

- Verhoogd CK → cave myocarditis: hartenzymen, ECG, consult cardiologie
- Ondergerapporteerde bijwerking immunotherapie:
 - Incidentie hoger bij combinatie immunotherapie;
 - Mediane tijd tot event ca. 2-5 weken → vroeg in de behandeling;
 - Meest voorkomende en meest fatale IR cardiovasculaire bijwerking.
- Consult cardiologie;
 - Cardiologische work-up;
 - MRI cor;
 - biopsie is de 'gouden standaard'.
- Behandeling
 - Hoge doses methylprednisolon: 3 dagen 1000 mg i.v., daarna prednisolon 1 mg/kg en afbouwschema in 4-6 weken op geleide van symptomen en diagnostische tests cardioloog

