



NEJČASTĚJŠÍ CHYBY A OMYLY PŘI LÉČBĚ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ S KARDIOVASKULÁRNÍMI KOMPLIKACEMI

Pudil Radek

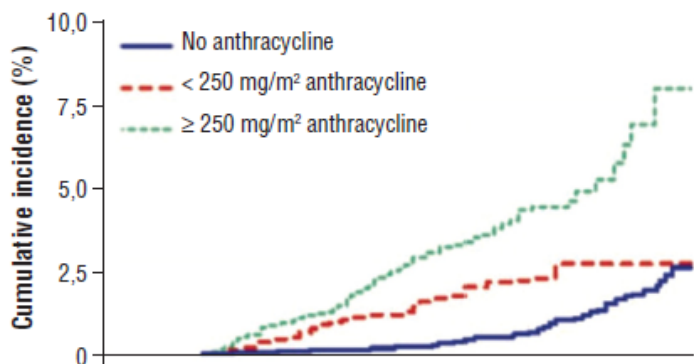
1.interní KA klinika LFUK a FN Hradec Králové



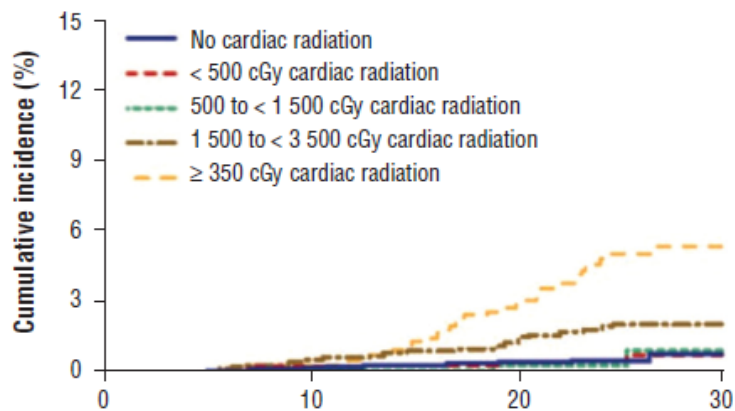
Klinická manifestace kardiotoxicity - pozdní

Pozdní kardiotoxicita chemoterapie a radioterapie

A Congestive heart failure 15x vyšší riziko



B Myocardial infarction 7x vyšší riziko



Chow EJ et al. Cardiovascular Research 2019;115:922–934

Rizikové faktory ICHS u onkologických pacientů

15x vyšší kardiovaskulární mortalita
15x vyšší incidence srdečního selhání
10x vyšší prevalence ICHS
9x vyšší výskyt COM
Srovnání k neonkologické populaci

Coviello JS et al. J Adv Pract Oncol 2018;9(2):160–176

Mortalita na KV nemoci
7,31x vyšší u Hodgkinovy nemoci
5,35x vyšší u Non-Hodgkinských lymfomů
Srovnání k neonkologické populaci

Boyne DJ et al. Cancer Medicine 2018;7:4801–4813

ICHS – ischemická choroba srdeční
COM – cévní onemocnění mozku
KV – kardiovaskulární

Současná strategie managementu kardiotoxicity

Aktivní přístup prevence rozvoje kardiotoxicity

= prevence vzniku, detekce časných forem a jejich léčba.

Základní prvky:

- iniciální stratifikace rizika kardiotoxicity
- pravidelné sledování nemocných s cílem zachycení již iniciálních forem kardiotoxicity
- terapie projevů kardiotoxicity a úprava protinádorové terapie
- dlouhodobé sledování rizikových nemocných s cílem včas detegovat a léčit pozdní projevy kardiotoxicity



Současná strategie managementu kardiotoxicity

Iniciální stratifikace rizika

ještě před zahájením protinádorové terapie
založena na vyhodnocení:

- **klinických dat:** anamnézy kardiovaskulárních onemocnění, přítomnosti rizikových faktorů KV onemocnění, anamnézy předchozí protinádorové terapie
- **fyzikálního nálezu:** krevního tlaku, tepové frekvence, výšky, váhy a určení BMI, fyzikálního vyšetření srdce a plic
- **komplementárních vyšetření:** 12ti svodového ekg, stanovení kardiomarkerů (BNP/NT-proBNP, srdeční troponiny), glykemie nalačno, HbA1C, funkce ledvin, lipidogramu a transtorakální echokardiografie



Dysfunkce myokardu

(cancer therapy related cardiac dysfunction, CTRCD)

- **asymptomatická:**
 - **lehká:**
 - LVEF $\geq 50\%$ a současně relativní pokles GLS od 15% od vstupního vyšetření a/nebo vzestup kardiomarkerů
 - **střední:**
 - LVEF klesá alespoň o 10% a je v rozmezí 40-49% nebo LVEF klesá do 10% od vstupní hodnoty, je v rozmezí 40-49% a současně došlo k poklesu GLS alespoň o 15% nebo je přítomen vzestup biomarkerů
 - **těžká:**
 - LVEF klesá $< 40\%$
- **symptomatická** (lehká, střední, těžká či velmi těžká)



Dysfunkce myokardu - diagnostika

- **detekce založena na:**
 - **symptomech**
 - ↓ tolerance námahy, dušnost, netolerance horizontály, retence tekutin
 - **ekg abnormality**
 - nejsou jasné změny, ale ekg není normální
 - **↑ BNP/NT-proBNP (CAVE: Tn u ICI)**
 - **echokardiografie**
 - nutnost opakovaného vyšetření
- **? přerušení/ukončení protinádorové terapie, změna typu léčby**
 - **kardio-onkologický tým**



Dysfunkce myokardu - terapie

- **podle platných doporučení pro terapii srdečního selhání:**
 - **farmakologická:**
 - **HFrEF (LVEF < 40%):** ACEi/ARNi/SGLT2i, antagonisté mineralokortikoidních receptorů (spironolakton/eplerenon), betablokátory, diuretika)
 - **HFmrEF, HFpEF (LVEF ≥ 40%):** SGLT2i, event. diuretika (US: ARNi/ACEi..)
 - **nefarmakologická (při očekávaném přežití >1 rok):**
 - mechanické srdeční podpory, srdeční resynchronizační terapie

Specifickou problematiku představuje návrat k protinádorové terapii (onkolog-kardiolog)



Dysfunkce myokardu - prevence

primární:

- **eliminace rizikových faktorů** kardiovaskulárních onemocnění
- **zvážit dexrazoxan** u rizikových pacientů před terapií antracykliny, využití **bezpečnější formy** protinádorových léků, **úprava dávkování**
- **preventivní podávání ACEi/ARB a betablokátorů** u rizikových a velmi rizikových pacientů (antracykliny, HER2-terapií a další), nově se objevují data o pozitivním efektu **SGLT2i a ARNi**
- při radioterapii je doporučena ochrana myokardu

sekundární:

- terapie preexistujících KV onemocnění a eliminace rizikových faktorů kardiotoxicity
- častější sledování kardiologem (klinický stav, ekg, kardiomarkery a echokardiografie)



Ischemie myokardu/akutní koronární syndrom

- fluroropyrimidiny, immune-check point inhibitory, taxany, platina, cyklofosfamid, nilotinib a řada dalších

Široké spektrum nálezů:

- asymptomatické ischemické změny ekg, symptomy AP, tako-tsubo KMP, vasospasmy, akutní koronární syndromy (někdy je norm. SKG)
- iradiace: specifické postižení (difúzní ztlustění stěny cév, kalcifikáty)

STEMI a NSTEMI:

- invazivní přístup (přežití nad 6 měsíců)
- způsob revaskularizace (stenting/POBA) a typ stentu se mj. řídí také hodnotou trombocytů:
 - < 50 000/ μ l není doporučen ticagrelor či prasugrel
 - < 30 000/ μ l není doporučen klopidoogrel
 - < 10 000/ μ l není doporučen ani aspirin

Toxicita 5-fluorouracilu

- 5 FU – terapie malignit hlavy, krku a GIT (i.v/p.o.)
- výskyt (celkem):
 - 1-17%
- klinická manifestace:
 - bolest na hrudi
 - infarkt myokardu
 - ekg změny
 - vasospasmy
 - tako-tsubo
 - fibrilace síní/komor
 - myokarditida
 - náhlá smrt

Nejčastější klinické projevy kardiotoxicity 5-FU	Výskyt (%)
Akutní formy ICHS • asymptomatické změny na EKG • angina pectoris • akutní infarkt myokardu	0,6–68,0 1,6–19,0 0,2–4,5
Tako-tsubo syndrom	0,2
Arytmie	0,4–12
Náhlé úmrtí	0,3–8,0
Elevace sérových hodnot kardiomarkerů (TT, BNP)	14–48
Kardiogenní šok	0,4
Srdeční selhání	0,3–0,7
Myokarditida	0,2
Plicní embolie	0,5
Raynaudův syndrom	1–2

Sara JD et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1758835918780140.

Polk A, et al. BMC Pharmacol Toxicol 2014;15:47.

Toxicita 5-fluorouracilu – návrat k terapii?

- obecně není doporučen (alternativní terapie?)
 - recidiva až 90 %; úmrtí až 13%
- v některých případech však jediná možnost
 - posoudit risk/benefit
 - **ICHS s významným postižením - revaskularizovaní:**
 - pečlivá monitorace pacienta, vyhodnocení rizika/benefitu
 - **ICHS – nevýznamné postižení koronárních tepen při sKG:**
 - pokud je to možné – nepodávat 5-FU
 - pokud není jiná alternativa:
 - pobyt na JIP
 - 48h předléčení: ASA, CCB a dlouhodobě působící nitrát
 - opatrně iv. bolus 5-FU
 - okamžité ukončení pokud jakékoliv symptomy

Arteriální hypertenze

- nezávisle/projev terapie (VEGFi, 2. a 3. generace inhibitorů tyrozinkináz, brigatinib, ibrutinib, fluoropyrimidiny, cisplatina)
- vliv ostatní medikace (kortikosteroidy či nesteroidní antirevmatika)

Management:

- cíl: TK < 140/90mmHg (IC)
- systolický TK ≥ 180 mmHg nebo diastolický TK ≥ 110 mmHg:
 - přerušení protinádorové terapie
 - léčba hypertenze:
 - 1.linie: ACEi/ARB
 - 2.linie: dihydropyridinové kalciové blokátory
 - případně kombinace

CAVE! diltiazem a verapamil mají četné interakace – nejsou doporučeny



Fibrilace síní- management antikoagulace

T: Trombembolické riziko:

cancer related risk
CHA2DS2VASC

B: Riziko krvácení:

trombocytopenie
nádor GI/GU
intrakraniální léze
aktivní nebo recentní krvácení
pokles renálních fcí (eGFR <30ml/min)
HAS-BLED skóre

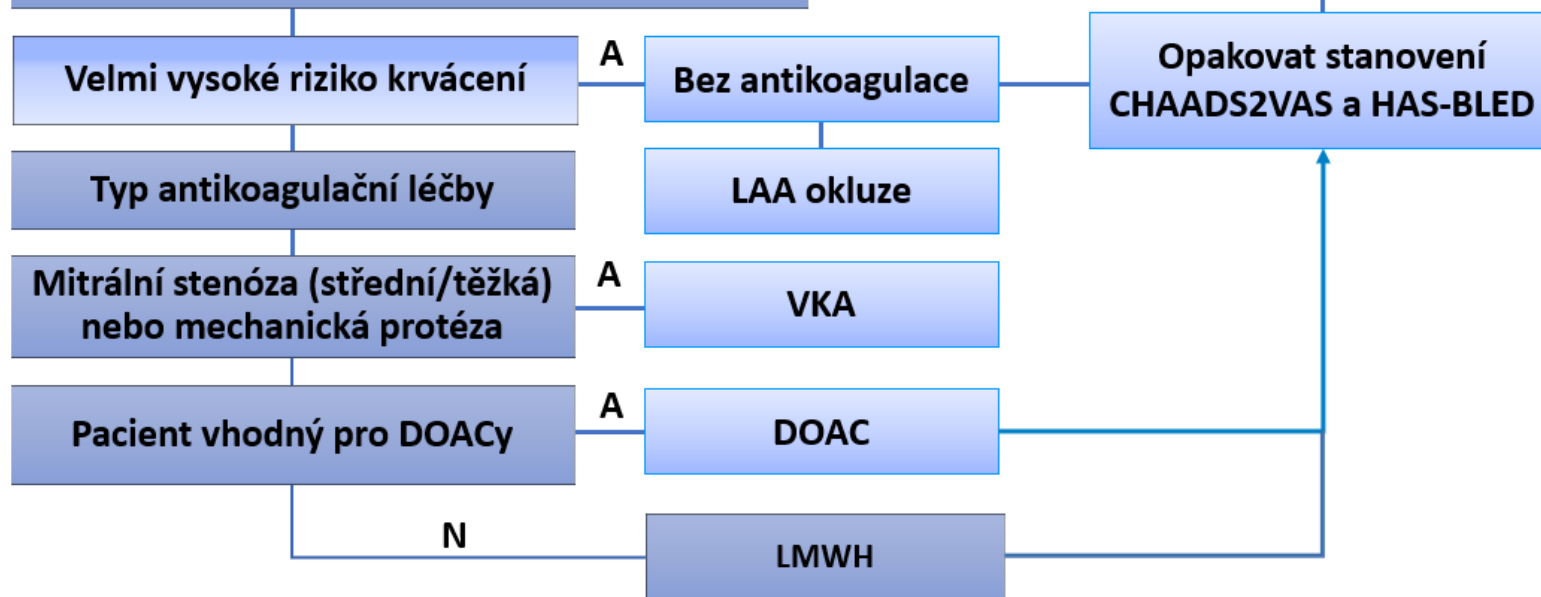
I: mezilékové interakce (P-glp, CYP3A4):

protinádorová i podpůrná terapie (atb)

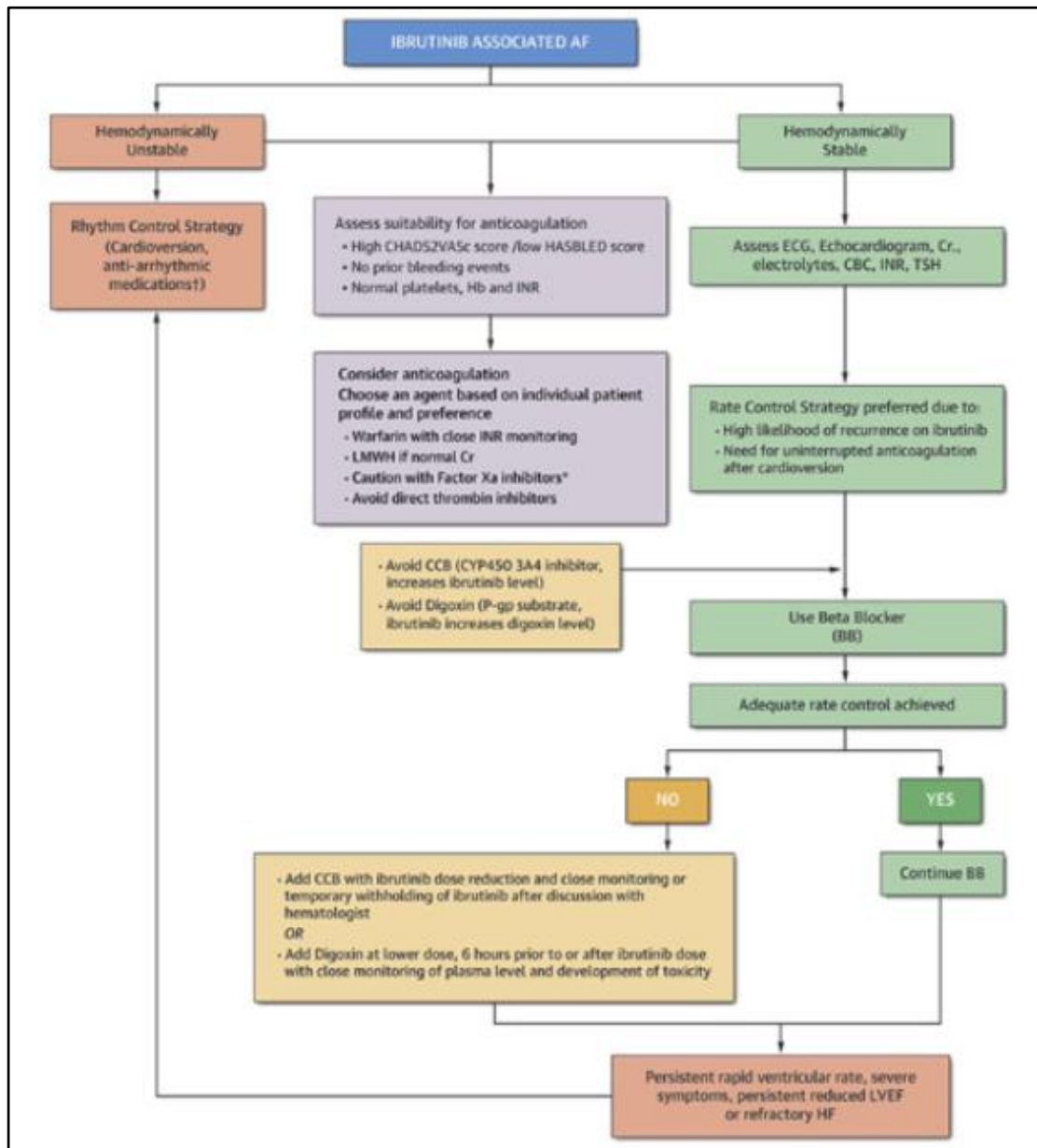
P: preference pacienta

Antikoagulace podle CHA2DS2VASC skóre

≥2 (muži) nebo ≥3 (ženy) (tř. I)
1 (muži) nebo 2 (ženy) (tř. IIa)
0 (muži) nebo 1 (ženy) (tř. IIb)



Inhibitory Brutonovy kinázy – management FiS



Poznámky:

- preference rate-control přístupu
 - vysoké riziko recidiv
- preference betablokátorů
 - amiodaron, dronedaron, Ca blokátory a digitalis mají řadu interakcí s protinádorovou terapií
- antikoagulace s ohledem na CHADSVASC a riziko krvácení u onkologického pacienta
- DOACy mohou interagovat (↑ hladin)
 - preference warfarinu/LMWH
 - kontroly hladin DOACů (silná/střední interakce s ibrutinibem)

Trombembolismus - management antikoagulace

T: Trombembolické riziko:

nádor + pacient + „therapy“ related risk

B: Riziko krvácení:

trombocytopenie

nádor GI/GU

intrakraniální léze

aktivní nebo recentní krvácení

pokles renálních fcí (eGFR <30ml/min)

I: mezilékové interakce (P-glp, CYP3A4):

protinádorová i podpůrná terapie (atb)

P: preference pacienta

Opětovné stanovení rizika
VTE a krvácení

Velmi vysoké riziko krvácení:

aktivní/recentní k. (1 měsíc), riziko intrakraniálního k.

trombo < 20 000 / μ l

velké krvácení: $\downarrow$ Hb 20g/l, substituce: $\geq$ 2 EBR

krvácení do kritických oblastí (intrakraniální, intraspinální,
perikard, oči, klouby, kompartment sy~,
retroperitoneální)

A

Bez antikoagulace

Ne

Preference LMWH:

neoperovaný GI/GU, GI komorbidity, CrCl $\leq$ 15 ml/min,

trombo < 50 000/ μ l, interakce DOAC

A

LMWH

Ne

Preference pacienta

DOAC nebo LMWH

Trombembolismus - management antikoagulace

Symptomatická nebo incidentální VTE:

- **DOACs** (apixaban, edoxaban nebo rivaroxaban) pokud nejsou kontraindikace
- **Ize také LMWH** (preferenčně při $\text{plt} < 50\,000/\mu\text{l}$)

Trombocytopenie ($25\,000 - 50\,000/\mu\text{l}$):

- zvážit redukci dávky LMWH na polovinu
- u nemocných s vysokým rizikem recidivy a nízkým rizikem krvácení: zvážit prodloužení terapie > 6 měsíců

Katétrová trombóza

- antikoagulace alespoň 3 měsíce
- pokud je katétr ponechán, v antikoagulaci se pokračuje déle



Prodloužení QTc intervalu - management

- monitorace ekg před a v průběhu terapie (QTcF!)
- omezit či vysadit konkomitující terapii potenciálně prodlužující QTc
- normalizovat minerály (K, Mg, Ca)
- 12ti svodové ekg po každém podání léku potenciálně ovlivňujícího ekg
- **QTc 480-500ms:**
 - opakovat ekg vyšetření každý týden
- **QTc $\geq$ 500ms:**
 - okamžité vysazení medikace a korekce elektrolytů a dalších rizikových faktorů, současně se doporučují denní kontroly ekg až do normalizace délky QTc intervalu
- **každá změna terapie v multidisciplinárním týmu**
- **po obnově terapie:**
 - ekg každý týden po dobu 4-6 týdnů, následně jednou za měsíc
- **preference medikace betablokátory**



Prodloužení QTc intervalu

- **prodloužení QTc - nežádoucí účinek protinádorové léčby**
- **silné ovlivnění QTc + vysoké riziko VT**
 - aklarubicin, trioxidy
arzénu, glasdegib, nilotinib, oxaliplatina, pazopanib, ribociclib, sunitinib, toremifen
a vandetanib
- **prodloužení QTc:**
 - široké spektrum dalších
dysbalance



Immune-checkpoint blocking antibodies

(anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti PD-L1)

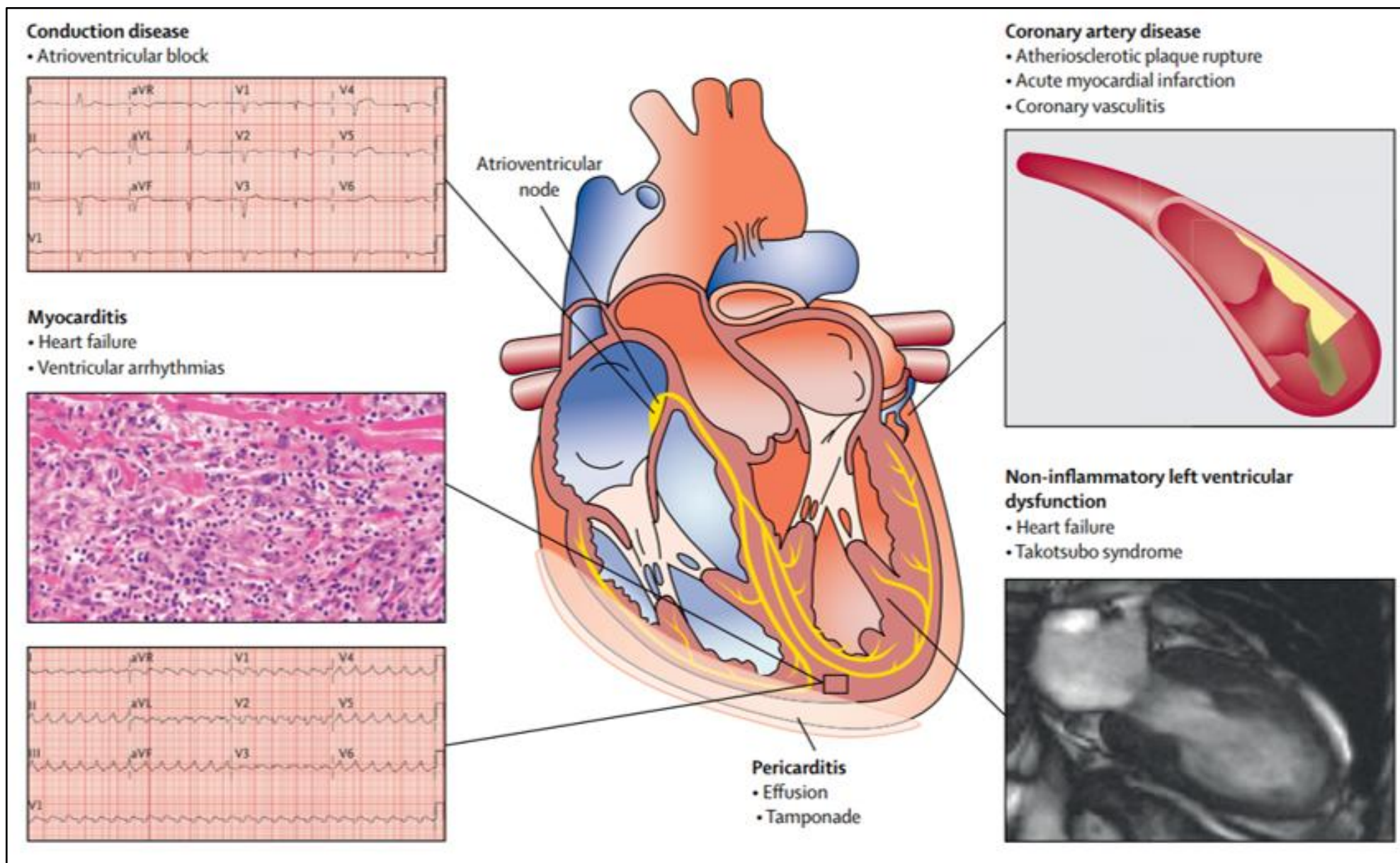
- ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab a pembrolizumab (PD-1), atezolizumab, durvalumab, avelumab (PD-L1)
- terapie nemalobb. Ca plic, Hodgkinovy choroby, maligního melanomu

Široké spektrum nežádoucích efektů, kardiovaskulární:

- myokarditida (vysoká mortalita) – častěji sublinická
- tako-tsubo
- poruchy rytmu (raménkové blokády, FiS, VT/VF)
- perikarditida
- Výskyt KV komplikací:
- 1-2% - ale vysoká mortalita (až 50%)



Immune-checkpoint blocking antibodies



Srdeční selhání v důsledku terapie ICI

- nejčastěji do 20. týdne od zahájení léčby

Myokarditida

- **fulminantní**
 - hemodynamicky nestabilní, arytmie (AV blokády, komorové arytmie)
- **nefulminantní**
 - symptomatická, ale hemodynamicky stabilní
 - incidentální

Management

- příznaky (selhání, arytmie, troponin): přerušení/ukončení léčby
- ihned diagnostika: MR srdce/endomyokardiální biopsie



Srdeční selhání v důsledku terapie ICI

Management myokarditidy:

- příznaky (selhání, arytmie, troponin): přerušení/ukončení léčby
- ihned diagnostika: MR srdce/biopsie
- terapie:
 - terapie srdečního selhání
 - **+ specifická terapie:**
 - **500–1 000 mg metylprednisolonu bolusově i.v. po 3-5 dnů**
 - při poklesu TnT/I o $\geq 50\%$, vymizení selhání – přechod na p.o. terapii metylprednisolonu v dávce 1 mg/kg (až 80 mg/den)
 - po stabilizaci stavu velmi pomalu snižovat (10 mg/týden, po dosažení dávky 20 mg/den kontrolní vyšetření, dále snižování 5 mg metylpr./týden, od dávky 5 mg/den pak rychlostí 1 mg za týden)



Srdeční selhání v důsledku terapie ICI

Management myokarditidy:

- není-li pokles troponinu ($< 50\%$ vrcholové hodnoty), perzistují arytmie (AVB, KT), trvá srdeční selhání - **tzv. steroid-rezistentní myokarditida**
 - indikována imunosupresivní terapie 2. linie (antitymocytární globulin, i.v. imunoglobuliny, dále mykofenolát mofetil nebo infliximab, tocilizumab, abatacept, alemtuzumab či tofacitinib)
- fulminantní typ – hosp. na kardiologické JIP (arteficiální ventilace, MSP)

Nezánětlivé srdeční selhání jako komplikace terapie ICI:

- přichází později
- terapie se neliší od terapie srdečního selhání
- cave: často je příčinou tyreotoxikóza jako nežádoucí efekt terapie ICI



ICIs kardiotoxicita - management

Arytmie

- stop/↓ dávky ICI (ve vztahu k tíži projevů) – znovu nasazení – při absenci myokarditidy
- kortikoidy/mykofenolát/antothymocytární globulin nejsou indikovány
- th. arytmii, korekce vyvolávajících faktorů (QTc, kalemie...)



CAR T-cell terapie a kardiotoxicita

Cytokine release syndrome (CRS)

- vyplavení IL-6, TNF- α , IL-10 a IFN- γ → teplota, hypotenze, hypoxie
- KV projevy: arytmie, DCM, HF a náhlá smrt
- výskyt: CRS 5-6 dnů po infúzi, KV příhody 11-21 dnů
- výskyt asociován s tíží: CRS $\geq$ 2.st. (hypotenze bez nutnosti vazopresorů, hypoxie vyžadující podání O₂): 11% srdeční selhání, arytmie 12%, náhlá smrt 6%

Prevence?:

- před zahájením terapie: stratifikace rizika, echokardiografie, zátěžová echokardiografie (susp. na ICHS), u srdečního selhání – euvolemie
- v průběhu terapie: monitorace/telemetrie
- monitorace některých faktorů (CRP, IL-6, ferritin, kardiomarker?)



CAR T-cell terapie a kardiotoxicita

Cytokine release syndrome (CRS)

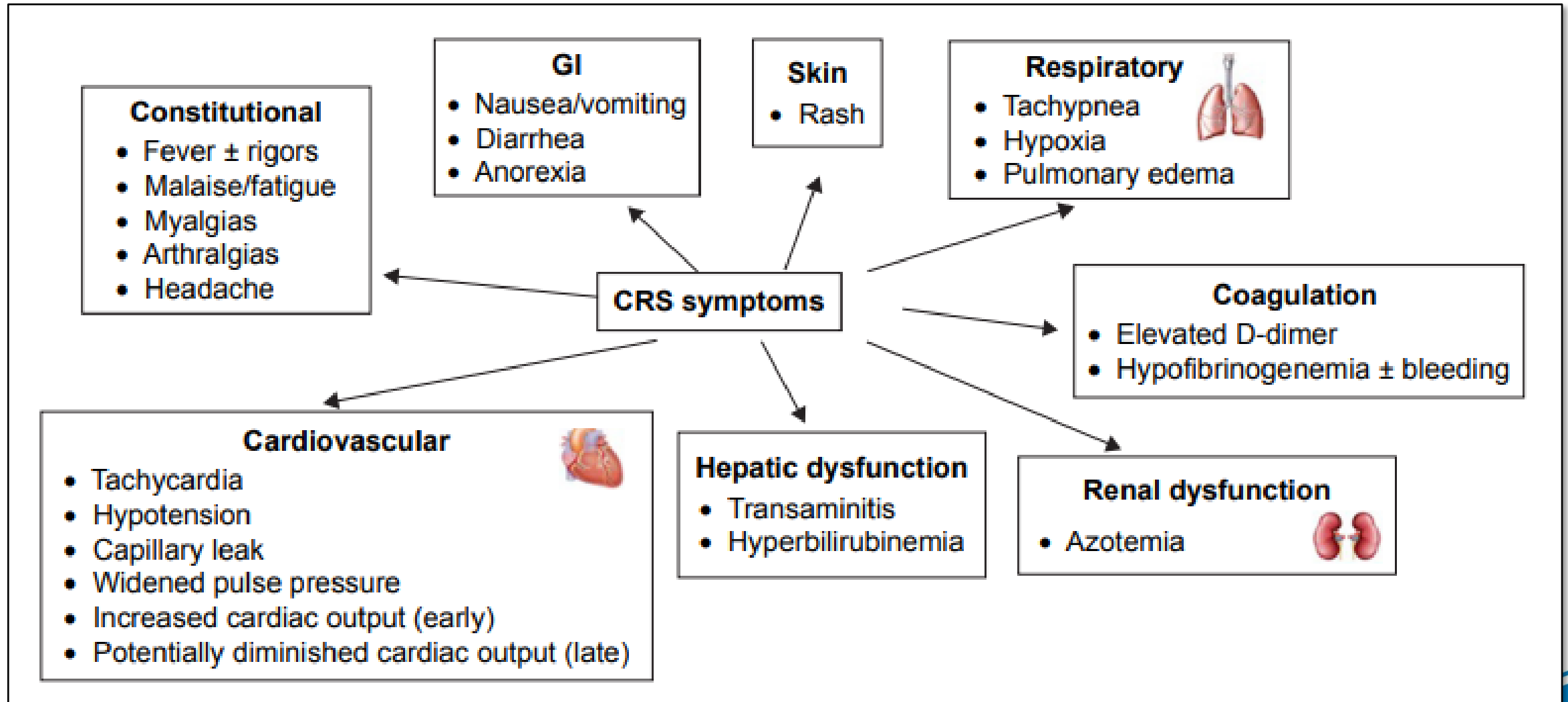
- vyplavení IL-6, TNF- α , IL-10 a IFN- γ → teplota, hypotenze, hypoxie
- KV projevy: arytmie, DCM, HF a náhlá smrt
- výskyt: CRS 5-6 dnů po infúzi, KV příhody 11-21 dnů
- výskyt asociován s tíží: CRS $\geq$ 2.st. (hypotenze bez nutnosti vazopresorů, hypoxie vyžadující podání O₂): 11% srdeční selhání, arytmie 12%, náhlá smrt 6%

Prevence?:

- před zahájením terapie: stratifikace rizika, echokardiografie, zátěžová echokardiografie (susp. na ICHS), u srdečního selhání – euvolemie
- v průběhu terapie: monitorace/telemetrie
- monitorace některých faktorů (CRP, IL-6, ferritin, kardiomarker?)



Cytokine release syndrome



Rieger, Jones, Lee. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2019;15 323–335

Cytokine release syndrome - management

Management CRS po léčbě CAR T-lymfocyty		
Stupeň/grade	Klinická manifestace	Terapie
1	horečka (tělesná teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$) +/- konstituční „flu-like“ symptomy, nevolnost	antipyretika, symptomatická terapie monitorace, lab. kontroly à 12 hod. odběr hemokultur, antimikrobní zajištění
2	grade 1 + hypotenze reagující na volumexpanzi a/nebo hypoxie ≤ 6 l/min nosem	zavedení CŽK, volumexpanze, kontinuální monitorace, lab. à 6 hod. u rizikových (starších, komorbidních) pacientů terapie podle CRS grade 3
3	grade 1 + hypotenze s nutností podání vazopresorické podpory a/nebo nutnost oxygenoterapie maskou k dosažení normosaturace	tocilizumab 8 mg/kg (max. 800 mg) i. v., při nedostatečném efektu opakovat à 8 hod., max. 4 dávky + dexamethason 10 mg i. v. à 6 hod. + volumexpanze/noradrenalin
4	grade 1 + hypotenze s potřebou kombinace vazopresorů a/nebo respirační insuficience vyžadující neinvazivní ventilaci, vysokoprůtokovou nazální oxygenoterapii nebo umělou plicní ventilaci	k tocilizumabu + methylprednisolon 500 mg i. v. à 12 hod. + symptomatická intenzivní/resuscitační péče



...děkuji za pozornost

