Původní sdělení | Original research article

Czech Inflammatory Cardiomyopathy Immunosuppression Trial (CZECH-ICIT): Randomizovaná, multicentrická studie srovnávající vliv dvou schémat kombinované imunosupresivní terapie v léčbě zánětlivé kardiomyopatie: cíle a design studie

(Czech Inflammatory Cardiomyopathy Immunosuppression Trial (CZECH-ICIT): Randomized, multicentric study comparing the effect of two regimens of combined immunosuppressive therapy in the treatment of inflammatory cardiomyopathy: The aims and design of the trial)

Tomáš Paleček^{a,c}, Jan Krejčí^{b,c}, Ladislav Pecen^c, Hana Kostková^c, Petr Kuchynka^{a,c}, Hana Poloczková^{b,c}, Adam Svobodník^c za kolektiv řešitelů studie CZECH-ICIT

^a II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

^b I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, International Clinical Research Center, Brno, Česká republika

^c International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 30. 7. 2013

Přijat: 4. 8. 2013

Dostupný online: 9. 8. 2013

Klíčová slova:

Imunosupresivní léčba

Srdeční selhání

Zánětlivá kardiomyopatie

Keywords:

Heart failure

Immunosuppressive therapy

Inflammatory cardiomyopathy

SOUHRN

Záměrem tohoto sdělení je seznámit kardiologickou veřejnost s designem a cíli otevřené randomizované multicentrické studie CZECH-ICIT, hodnotící efekt dvou schémat kombinované imunosupresivní léčby prednisonem a azathioprinem v léčbě jedinců se zánětlivou kardiomyopatií s biopsickým průkazem myokardiálního zánětu a negativním PCR nálezem kardiotropního infekčního agens. Autoři studie tímto vyzývají kardiology k aktivní participaci na tomto výzkumném projektu, jehož výsledky mohou významným způsobem přispět k optimalizaci léčby nemocných se zánětlivou kardiomyopatií.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

The intent of this article is to inform cardiology community with the aims and design of the open, randomized multicentric study comparing the effect of two regimens of combined immunosuppressive therapy with prednisone and azathioprine in the treatment of patients suffering from inflammatory cardiomyopathy with biopsy proven presence of myocardial inflammation and negative PCR findings for infectious cardiotropic agents. The authors of this study encourage cardiologists to active participation in this research project whose results may significantly contribute to improvement of the therapy of patients with inflammatory cardiomyopathy.

Adresa: MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, International Clinical Research Center, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.08.001

Úvod

Dilatační kardiomyopatie (DKMP) je závažným onemocněním. Jde o nejčastější příčinu srdečního selhání u mladých jedinců. Asi 50 % nemocných trpících DKMP se v průběhu života dostane do stavu terminálního srdečního selhání, řešitelného pouze srdeční transplantací. Celosvětově je více než polovina všech transplantací srdce prováděna u jedinců s DKMP [1].

K obrazu DKMP může vést řada onemocnění, která srdeční sval postihují primárně nebo sekundárně, v rámci systémového postižení. Přibližně 20–30 % případů primární DKMP je podmíněno geneticky, nejčastěji mutacemi genů pro proteiny cytoskeletu [2]. U jedinců bez zjevné familiární historie DKMP je často zvažována příčinná souvislost s prodělaným virovým či jiným zánětem srdečního svalu, myokarditidou [3]. Ta by tak mohla být nejčastější příčinou vzniku DKMP. Infekce myokardu může proběhnout velmi různorodě, od zcela inaparentního průběhu až po těžké srdeční selhání či náhlou srdeční smrt. Minimálně u poloviny nemocných s myokarditidou s iniciálním postižením funkce levé komory (LK) dochází postupně ke kompletní normalizaci stavu. Ve zbývajících případech přetrvává systolická dysfunkce LK a vyvíjí se obraz DKMP. Ve vzorcích endomyokardiální biopsie (EMB) je pak v řadě případů nacházen chronický, orgánově specifický autoimunitní zánět jakožto důsledek předchozí infekce, který je detekovatelný imunohistochemickými metodami, eventuálně i perzistence virového či jiného infekčního agens zjišťovaná metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Systolická dysfunkce LK s bioptickým průkazem zánětlivého infiltrátu v myokardu s perzistujícím infekčním agens či bez něj je v současnosti nazývána zánětlivou kardiomyopatií (ZKMP); izolovaný nálezy virového genomu v myokardu nemocných s obrazem DKMP je pak některými autory označován jako chronické virové onemocnění srdce [4,5].

Léčba nemocných se ZKMP se v posledních letech stala předmětem intenzivního výzkumu. Kromě obvyklé terapie srdečního selhávání dle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti [6], jejíž pilíře tvoří inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE), beta-blokátory, antagonisté aldosteronu a diuretika, lze nyní na základě komplexně provedené bioptické diagnostiky myokardu nabídnout některým postiženým jedincům cílenou léčbu, jež by mohla redukovat či eliminovat přítomnost perzistujícího infekčního agens nebo potlačit chronickou autoimunitní zánětlivou reakci v myokardu. Detekce patogenu *Borrelia burgdorferi* či bakteriálního agens v myokardu je obecně chápána jako jasná indikace k cílené ATB léčbě [7]. V případě chronického virového onemocnění srdce charakterizovaného bioptickým průkazem perzistujícího virového genomu v myokardu je testováno podávání imunomodulační léčby, zejména interferonu β [8]. Intenzivně je v této souvislosti zkoumána otázka tzv. virové nálože, tj. počtu genomových ekvivalentů viru na mikrogram nukleové kyseliny, a možnosti hodnocení replikace virů v myokardu [9].

Nejvíce důkazů o efektivitě cílené léčby máme v současnosti u ZKMP s biopticky verifikovaným zánětlivým infiltrátem myokardu, ale bez PCR průkazu perzistujícího virového či jiného infekčního agens. Dostupná data

pocházejí ze dvou klinických studií, které demonstrovaly pozitivní efekt kombinované imunosupresivní terapie. V první z nich Wojnicz a spol. studovali 84 nemocných s chronickým srdečním selháním, trvajícím déle než šest měsíců, na podkladě dilatační kardiomyopatie s biopticky prokázaným nálezem chronického myokardiálního zánětu definovaného zvýšenou expresí HLA antigenů (přítomnost virového genomu v myokardu nebyla hodnocena) [10]. Jedinci, kteří již podstoupili obvyklou léčbu srdečního selhání, byli randomizováni k léčbě placebem či ke kombinované imunosupresivní terapii prednisonem a azathioprinem. Prednison byl podáván 90 dnů, iniciální dávka činila 1 mg/kg/den a po 12 dnech byla dávka prednisonu každých pět dnů snižována o 5 mg/den, až bylo dosaženo udržovací dávky 0,2 mg/kg/den. Azathioprin byl podáván sto dnů v dávce 1 mg/kg/den. Po dvou letech sledování nebyl shledán statisticky významný rozdíl mezi placebovou skupinou a skupinou léčenou imunosupresivou v primárním cílovém ukazateli studie, složeném z mortality, nutnosti transplantace srdce a přijetí k hospitalizaci. Významný rozdíl byl ale nalezen v sekundárních cílových ukazatelech studie. Již po tříměsíčním sledování byla ejekční frakce, objemy a rozměry LK signifikantně lepší u nemocných léčených imunosupresivou a tento významný rozdíl perzistoval i v prvním a druhém roce sledování; symptomatika srdečního selhání hodnocená klasifikací NYHA byla u těchto jedinců významně zlepšena v porovnání s placebovou větví v prvním a druhém roce sledování. Ve druhé studii TIMIC sledovali Frustaci a spol. 85 nemocných s chronickým srdečním selháním trvajícím déle než šest měsíců na podkladě zánětlivé dilatační kardiomyopatie s bioptickým průkazem myokardiálního zánětu definovaného nálezem > 14 infiltrujících leukocytů (LCA + buněk)/mm² a/nebo 7 CD3-pozitivních lymfocytů/mm² a PCR verifikovanou absencí virového genomu [11]. Tyto jedince, kteří již podstoupili obvyklou léčbu srdečního selhání, randomizovali k léčbě placebem či ke kombinované imunosupresivní terapii prednisonem a azathioprinem. V této studii byl prednison podáván v iniciální dávce 1 mg/kg/den po dobu čtyř týdnů, s následnou udržovací dávkou 0,33 mg/kg/den po dobu pěti měsíců. Azathioprin byl podáván šest měsíců v dávce 2 mg/kg/den. Po šesti měsících sledování byl zjištěn statisticky významný rozdíl v primárním cílovém ukazateli studie, kdy u nemocných léčených kombinovanou imunosupresí došlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení ejekční frakce, rozměrů a objemů LK v porovnání s počátečními hodnotami. U jedinců léčených placebem došlo během šestiměsíčního sledování naopak ke statisticky významnému zhoršení uvedených parametrů LK v porovnání s počátečními hodnotami.

V souhrnu tedy obě doposud publikované randomizované, placebem kontrolované studie zkoumající vliv kombinované imunosupresivní léčby u nemocných s biopticky verifikovanou ZKMP prokázaly pozitivní vliv této terapie na ejekční frakci, objemy a rozměry LK. V obou studiích však byla použita rozdílná schémata imunosupresivní léčby jak ve smyslu dávkování léků, tak i co se týče celkové délky jejich podávání. Obě studie též shodně zkoumaly efekt imunosupresivní léčby u nemocných s anamnézou ZKMP trvající minimálně šest měsíců, tj. nezařazovaly jedince s recentně vzniklým srdečním selháním na podkladě nově diagnostikované DKMP. Lze přitom spekulovat, že

pozitivní vliv imunosupresivní léčby na morfologii a funkci LK by mohl být výraznější při časnějším zahájení této terapie, kdy remodelace komory podmíněná maladaptivní hypertrofií myocytů, jejich nekrozou a apoptózou a následně se rozvíjející intersticiální fibrózou je ve svém prvopočátku [12].

Cíle a design studie CZECH-ICIT

Otevřená randomizovaná multicentrická studie CZECH-ICIT navazuje na dvě výše zmíněné randomizované studie, které ukázaly příznivý vliv kombinované imunosupresivní terapie na morfologii a funkci LK u nemocných se ZKMP [10,11]. Jak bylo již uvedeno výše, obě studie se mezi sebou lišily dávkováním a celkovou dobou podávání imunosupresivních léků a zahrnuly jedince s anamnézou srdečního selhání trvajícího minimálně šest měsíců.

Cílem studie CZECH-ICIT je srovnání působení dvou schémat podávání kombinované imunosupresivní terapie, užitých v předcházejících studiích, navzájem a také vůči standardní terapii srdečního selhání na morfologii a funkci LK u nemocných se ZKMP s bioptickým průkazem myokardiálního zánětu a negativním PCR nálezem kardiotropního infekčního agens a s rozdílnou délkou trvání symptomů srdečního selhání a systolické dysfunkce LK. Do studie CZECH-ICIT tedy budou zařazeni nejen nemocní se symptomy srdečního selhávání trvajícími déle než šest měsíců, jak tomu bylo ve studiích Wojnicze a spol. a TIMIC [10,11], ale i jedinci s kratší anamnézou.

Studovanou populaci tvoří nemocní obou pohlaví ve věku 18–65 let, se systolickou dysfunkcí LK definovanou ejekční frakcí $\leq 40\%$ (trvající minimálně dva týdny až šest měsíců včetně od objevení se symptomů srdečního selhání nebo více než šest měsíců od objevení se symptomů srdečního selhání), symptomatikou srdečního selhání třídy NYHA II–IV, s pozitivním imunohistochemickým nálezem v EMB svědčícím pro přítomnost myokardiálního zánětu a negativním výsledkem PCR. Pozitivní imunohistochemický náález je definován nálezem více než 7 CD3-pozitivních lymfocytů/mm² a/nebo více než 14 leukocytů (LCA+ buněk)/mm² ve vzorku EMB. Vstupní a vylučující kritéria pro nezařazení nemocných do klinického hodnocení CZECH-ICIT jsou uvedena v tabulce 1.

Studie bude tvořena dvěma podstudiemi, CZECH-ICIT 1 a 2, jejichž primární a sekundární cílové ukazatele jsou shodné. Do podstudie CZECH-ICIT 1 budou zařazováni jedinci, u nichž systolická dysfunkce LK definovaná ejekční frakcí $\leq 40\%$ a symptomatika srdečního selhání minimálně třídy NYHA II trvá dva týdny až šest měsíců a kteří jsou minimálně dva týdny léčeni standardní medikamentózní léčbou srdečního selhání. V podstudii CZECH-ICIT 2 pak budou sledováni nemocní, u kterých perzistuje systolická dysfunkce LK definovaná ejekční frakcí $\leq 40\%$ a symptomatika srdečního selhání minimálně třídy NYHA II déle než šest měsíců.

Každá podstudie bude nejprve zahájena fází A, v níž budou nemocní randomizováni do tří ramen. Ve dvou léčebných ramenech bude subjektům podávána kombinovaná imunosupresivní medikace ve dvou různých schématech dávkování spolu s již zavedenou standardní medikamentózní léčbou srdečního selhání, subjekty ve

třetím srovnávacím rameni budou léčeny jen zavedenou medikamentózní léčbou srdečního selhání dle současných doporučení. V této fázi tak bude možné srovnat vliv dvou schémat kombinované imunosupresivní léčby přidávaných k obvyklé léčbě srdečního selhání a samotné obvyklé léčbě srdečního selhání u nemocných se ZKMP trvající méně než šest měsíců (podstudie CZECH-ICIT 1), resp. déle než šest měsíců (CZECH-ICIT 2). V případě potvrzení statisticky významného příznivého vlivu imunosupresivní léčby v obou schématech dávkování bude následovat fáze B jedné nebo obou podstudií, v níž bude dále srovnáván

Tabulka 1 – Vstupní a vylučující kritéria studie CZECH-ICIT

Vstupní kritéria pro zařazení do studie CZECH-ICIT

1. Nemocní obou pohlaví ve věku 18 až 65 let.
2. Systolická dysfunkce LK definována ejekční frakcí $\leq 40\%$ trvající minimálně dva týdny až maximálně 6 měsíců/nebo více než 6 měsíců od objevení se symptomů srdečního selhání.
3. Symptomatika srdečního selhání třídy NYHA II a více.
4. Pozitivní imunohistochemický EMB náález prokazující myokardiální zánět (> 7 CD3-pozitivních lymfocytů/mm² a/nebo > 14 infiltrujících leukocytů (LCA+ buněk)/mm²) s negativním výsledkem PCR pro přítomnost infekčního agens.
5. Negativní těhotenský test u fertilních žen.
6. Účinná forma antikoncepce u fertilních žen.

Vylučující kritéria pro zařazení do studie CZECH-ICIT

1. Přítomnost ischemické choroby srdeční, definovaná koronarografickým nálezem stenózy jedné či více věnčitých tepen $> 50\%$, s anamnézou prodělaného infarktu myokardu a/nebo prodělané intervenční či chirurgické revaskularizace myokardu. Koronarografické vyšetření nesmí být starší než dva roky před randomizací do studie.
2. Trvalá kardiostimulace včetně srdeční resynchronizační terapie.
3. Přítomnost nekorigované setrvalé supraventrikulární tachyarytmie s komorovou odpovědí $> 120/\text{min}$, trvající déle než 1 týden před provedením EMB.
4. Přítomnost dlouhotrvající nekorigované arteriální hypertenze definované hodnotami systolického a/nebo diastolického krevního tlaku $> 180 \text{ mm Hg}$ a/nebo $> 110 \text{ mm Hg}$ po dobu více než 3 měsíců.
5. Průkaz hemodynamicky významné primární chlopenní vady, vrozené srdeční vady kromě otevřeného foramen ovale a nevýznamného defektu septa siní.
6. Stav po náhradě, rekonstrukční operaci či intervenčním zákroku na jakékoli srdeční chlopni pro získanou či vrozenou srdeční vadu.
7. Osobní anamnéza cytostatické léčby či radioterapie.
8. Alkoholismus definovaný příjmem ethanolu $> 90 \text{ g/den}$.
9. Přítomnost nekorigované endokrinní či metabolické poruchy.
10. Gravidita a laktace.
11. Známá hypersenzitivita k hodnoceným léčivým přípravkům.
12. Všechny kontraindikace podání imunosupresivní léčby, zejména: neléčená systémová infekce, obtížně korigovatelný diabetes mellitus, osteoporóza, floridní vředová choroba žaludku či duodena, nezvladatelná arteriální hypertenze, malignita s dobou od ukončení léčby méně než 5 let, prokázaný imunodeficit, renální či hepatální insuficience (koncentrace kreatininu $> 200 \mu\text{mol/l}$; aktivita ALT a/nebo AST, více než trojnásobek normy), leukocytopenie (hodnota počtu leukocytů méně než $4 \times 10^9/\text{l}$), trombocytopenie (hodnota počtu trombocytů méně než $100 \times 10^9/\text{l}$), anémie (hodnota koncentrace hemoglobinu menší než 100 g/l).

efekt obou schémat kombinované imunosupresivní léčby (přidaných k obvyklé medikamentózní léčbě srdečního selhání) mezi sebou.

Primárním cílovým ukazatelem obou podstudií je ve fázi A srovnání změny ejekční frakce LK u nemocných se ZKMP léčených dvěma různými schémata kombinované imunosupresivní terapie vůči nemocným podstupujícím pouze standardní léčbu srdečního selhání. Ve fázi B je pak primárním cílovým ukazatelem srovnání změny ejekční frakce LK mezi skupinami nemocných se ZKMP léčených dvěma různými schémata kombinované imunosupresivní terapie. Primární cílové ukazatele studie budou vždy hodnoceny 12 měsíců po zahájení kombinované imunosupresivní léčby.

Sekundární cílové ukazatele obou podstudií zahrnují: zhodnocení změn diastolických a systolických rozměrů LK; změn v NYHA klasifikaci srdečního selhání; výskytu kombinovaného cílového ukazatele definovaného úmrtím ze srdečních příčin, transplantací srdce, hospitalizací pro srdeční selhání, úspěšnou resuscitací pro oběhovou zástavu a terapií ICD pro komorovou tachykardii či fibrilaci komor; celkové mortality; srovnání změn počtu infiltrujících zánětlivých buněk ve vzorcích myokardu ve vstupní a kontrolní EMB; zhodnocení tolerance a výskytu nežádoucích účinků mezi oběma imunosupresivními schémata.

Klinická studie CZECH-ICIT je projektem International Clinical Research Center (Mezinárodního centra klinického výzkumu) v Brně a představuje společný výzkumný záměr I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a II. interní kliniky kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Protokol studie byl schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv v Praze a následně etickými komisemi obou fakultních nemocnic. Studie CZECH-ICIT je zaregistrována v Evropské databázi klinických studií (EudraCT) pod číslem 2012-002828-33 a také v databázi klinických studií ClinicalTrials.gov. Nábor pacientů do studie byl zahájen v lednu 2013. Je vítána participace dalších kardiocenter, která se rutinně zabývají biopickou diagnostikou ZKMP a její následnou léčbou, včetně zahraničních pracovišť. Autoři projektu si tímto dovolují vyzvat českou kardiologickou veřejnost k aktivní participaci na tomto výzkumném projektu, jehož výsledky mohou významným způsobem ovlivnit budoucí standardní léčbu ZKMP. V případě zájmu o účast ve studii CZECH-ICIT, stejně jako pro konzultaci při výběru nemocných vhodných pro zařazení do tohoto projektu, je možné kontaktovat oba první spoluautory tohoto sdělení a hlavní řešitele studie, MUDr. Jana Krejčího, Ph.D. (krejci@fnusa.cz) a doc. MUDr. Tomáše Palečka, Ph.D. (tpalec@lf1.cuni.cz).

Tato práce byla podpořena projekty: PRVOUK-P35/IF1/5, Evropským fondem pro regionální rozvoj (ERDF) – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) a grantem IGA MZ ČR NT14087-3/2013.

Literatura

- [1] L.T. Cooper, R. Virmani, N.M. Chapman, et al., National Institutes of Health-sponsored workshop on inflammation and immunity in dilated cardiomyopathy, Mayo Clinic Proceedings 81 (2006) 199–204.
- [2] N.K. Lakdawala, B.H. Funke, S. Baxter, et al., Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice, Journal of Cardiac Failure 18 (2012) 296–303.
- [3] B. Maisch, A. Richter, A. Sandmüller, et al., BMBF-Heart Failure Network, Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI), Herz 30 (2005) 535–544.
- [4] P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini, et al., Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, European Heart Journal 29 (2008) 270–276.
- [5] H.P. Schultheiss, U. Kühl, L.T. Cooper, The management of myocarditis, European Heart Journal 32 (2011) 2616–2625.
- [6] J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal 33 (14) (2012) 1787–1847.
- [7] T. Paleček, P. Kuchynka, D. Hulínková, et al., Presence of Borrelia burgdorferi in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy, Medical Microbiology and Immunology 199 (2010) 139–143.
- [8] U. Kühl, M. Pauschinger, P.L. Schwimmbeck, et al., Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction, Circulation 107 (2003) 2793–2798.
- [9] C.T. Bock, K. Klingel, R. Kandolf, Human parvovirus B19-associated myocarditis, The New England Journal of Medicine 362 (2010) 1248–1249.
- [10] R. Wojnicz, E. Nowalany-Kozielska, C. Wojciechowska, et al., Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results, Circulation 104 (2001) 39–45.
- [11] A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti, Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study, European Heart Journal 30 (2009) 1995–2002.
- [12] A.M. Shah, D.L. Mann, In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science, Lancet 378 (2011) 704–712.

Z anglického originálu přeložil autor.