

Nivolumabist tingitud hulgielundi- puudulikkus haigusjuhu näitel

Anett Roosipuu¹, Elen Vettus², Riina Vettus¹

Hulgielundipuudulikkus on harv, kuid potentsiaalselt fataalne pahaloomuliste kasvaja ravis kasutatavate ravimite – immuunkontrollgrupi inhibiitorite – kõrvaltoime. Artiklis on kirjeldatud 74aastase neeruvähiga meespatsiendi haigusjuhtu, keda raviti selle ravimirühma esindaja nivolumabiga ning kel kujunes ravimi kõrvaltoimena 3. astme atrioventrikulaare blokaad ning progresseeruv lihasnõrkus. Patsient suri. Lisaks on detailsemalt käsitletud immuunkontrollgrupi inhibiitorite kõrvaltoimeid, mis avalduvad eri elundisüsteemides.

Immuunkontrollpunkti inhibiitorid (ingl *immune checkpoint inhibitors*, ICPI) on klass kasvajakasvatuse immuunravimeid, mis on viimase kümnendi jooksul näidanud häid tulemusi mitmete pahaloomuliste kasvaja ravis, parandades oluliselt patsientide elulemust. Tegu on monokloonsete antikehadega, mis blokeerides T-lümfotsüütidel ekspresseeritud inhibiitorseid retseptoreid (immuunkontrollpunkte), aktiveerivad kasvajakasvatuse immuunvastuse (1). ICPI-del on üha olulisem roll nüüdisaja vähiravis ning nende väljatöötamise eest autasustati 2018. aastal James P. Allisoni ning Tasuku Honjot Nobeli meditsiinipreemiaga.

Praeguseks on Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviamet kiitnud heaks seitse immuunkontrolli inhibiitorit, mille hulka kuuluvad CTLA-4 (ingl *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) vastane antikeha ipilimumab, PD-1 (ingl *programmed cell death protein 1*) vastased antikehad nivolumab, pembrolizumab ja tsemlimab ning PD-L1 (ingl *programmed cell death 1 ligand 1*) vastased antikehad atezolizumab, avelumab ning durvalumab (2).

Immuunkontrollpunktidel on oluline roll immuuntolerantsuse tagamises ning ravi nimetatud preparaatidega võib põhjustada kõikides elundisüsteemides autoimmuunse geneesiga kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimete esinemissagedus sõltub nii patsiendi riskiteguritest kui ka konkreetsest ravimist ja määratud annusest. Kõige sagedamini on kirjeldatud väsimust, kõhulahtisust, koliiti, nahalöövet, artralgiat, hepatiiti, endokrinopaatiaid (hüpofüüsiit, türeoidiit) ning pneumoniiti. Harvem esineb kardiovaskulaarseid, renaal-

seid, neuroloogilisi ning hematoloogilisi kõrvaltoimeid. Olgugi et sageli on need õigeaegsel diagnoosimisel ning ravi alustamisel taaspöörduvad, võivad mitmed neist olla kiire kulu ning suure letaalsusega (3).

Järgnevalt on haigusjuhu näitel kirjeldatud nivolumabi esilekutsutud hulgielundipuudulikkust.

HAIGUSJUHT

74aastane meespatsient hospitaliseeriti oktoobris 2021 III astme atrioventrikulaarse blokaadi tõttu Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardiointensiivravi osakonda. Varasemast anamneesist oli teada 2013. aastal diagnoositud metastaseerunud heledarakuline neerurakuline vähk, patsient sai insuliinravi II tüüpi diabeedi tõttu ning tal oli kõrgvererõhktõbi. Vähi kaugleviku tõttu oli patsienti varem korduvalt opereeritud, jaanuaris 2019 alustati onkokonsiiliumi otsusega süsteemravi pasopaniibiga (800 mg päevas). Kuna esimese valiku ravi foonil haigus progresseerus, alustati septembris 2021 ravi nivolumabiga (240 mg).

Patsient sai nivolumabi kahenädalase intervalliga kaks manustamiskorda, neist viimase 21. septembril 2021. Nädal pärast teist nivolumabidoosi tekkisid väljendunud lihase-liigesevalud ning lihasnõrkus. 4. oktoobril 2021 tehtud vereanalüüsides esines tagasihoidlik C-reaktiivse valgu kontsentratsiooni suurenemine ning maksa transaminaaside aktiivsuse tõus, kreatiini kinaasi ega kardiaalsete biomarkerite sisaldust veres tol hetkel ei kontrollitud.

7. oktoobril 2021 hospitaliseeriti patsient süveneva üldseisundi halvenemise ning

Eesti Arst 2022;
101(3):183–187

Saabunud toimetusse:
22.12.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
17.02.2022
Avaldatud internetis:
28.03.2022

¹ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla
kardioloogiakeskus,
² Ida-Tallinna Keskhaigla
onkoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Anett Roosipuu
anett.roosipuu@gmail.com

Võtmesõnad:
immuunkontrollpunkti
inhibiitorid, nivolumab,
müokardiit, müasteenia,
hepatiit

korduvate sünkoopide tõttu erakorralise meditsiini osakonda, kus diagnoositi elektrokardiograafia (EKG) alusel III astme atrioventrikulaarne blokaad (vt joonis 1).

Kardiointensiivravi osakonda hospitaliseerimisel tuvastati veres oluline kardiomarkerite sisalduse tõus (kõrgtundlik troponiin T ehk TnT-hs 2697 ng/l, kreatiniini MB isoensüümi mass ehk CK-MBm 126 µg/l), lihasekahjustuse markerite sisalduse suurenemine (kreatiniini kinaas 5766 U/l, müoglobiin 6185 µg/l) ning maksa transaminaaside aktiivsuse kasv (alaniini aminotransferaas ehk ALAT 308 U/l, aspartaadi aminotransferaas ehk ASAT 355 U/l). Koronarograafial koronaaarhaigus välistati, ehhokardiograafial müokardi segmentaarseid kontraktsioonihäireid ei tuvastatud, südame väljutusfraktsioon oli normis (EF 59%).

Haiglas viibimise ajal lihasnõrkus süvenes, tekkisid nägemise hägustumine ning parema silmalaua ptoos. Peaaju kompuutertomograafial (KT) viiteid metastaatilisele protsessile ajus ei esinenud. Piiratud mahuga uuringute alusel, mis silmaarst osakonnas tegi, ägedat patoloogiat ei tuvastatud. Elektroneuromüograafial esines kõikides uuritud lihastes ägedale lihasekahjustusele omane leid.

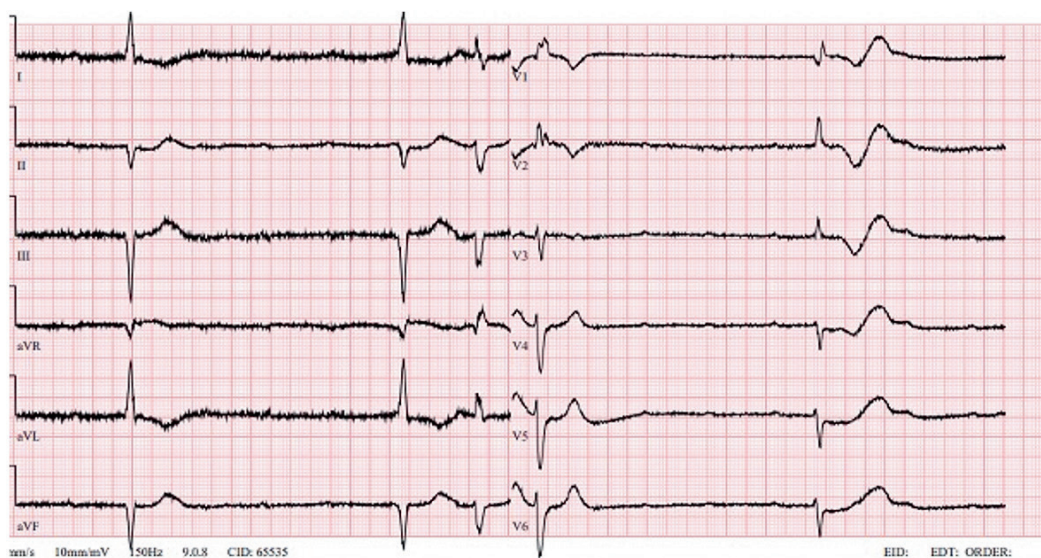
Arvestades patsiendi anamneesi, kliinilist leidu ning analüüside dünaamikat, jäi nivolumabist indutseeritud immuunvahendatud hulgielundikahjustuse (müokardiit, müosiit, müasteenia, hepatiit) kahtlus ning päev pärast hospitaliseerimist alustati pulssravi metüülprednisolooniga (viiel päeval

1000 mg, edasi vähenevas doosis). Suures annuses glükokortikoidravist hoolimata atrioventrikulaarne blokaad püsis, lihasnõrkus süvenes, lisandusid düsartria ning neelamishäire. Kaheksandal päeval pärast hospitaliseerimist implanteeriti elektriline kardiostimulaator (EKS). Üheksandal ravipäeval lisati progresseeruva lihasekahjustuse tõttu raviskeemi veenisine immuunglobuliin (40 g päevas 5 päeva).

Kuna südame magnetresonantstomograafia (MRT) ei olnud äsja implanteeritud EKSi tõttu võimalik, tehti südamekahjustuse täpsemaks hindamiseks fluor-18 isotoobiga märgistatud fluorodeoksüglükoosiga positronemissioontomograafia-kompuutertomograafia (¹⁸F-FDG-PET-KT), kus südame vasema vatsakese müokardis suurenenud metaboolset aktiivsust ei sedastatud. Lihastes esines müosiidile sobiv leid. Paremas neerupealises, vasemal õlavarreluus ning reieluus intramedullaarsel ja lülilikeas L5 esinesid neeruvähi metastaaside kolded. Immuunsupressiivsest ravist hoolimata lihasnõrkus süvenes. 19 päeva pärast hospitaliseerimist patsient suri hingamispuudulikkuse tõttu.

IMMUUNKONTROLLPUNKTI INHIBIITORITE KÕRVALTOIMED

Suurim osa immuunkontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoimetest on tingitud liigselt aktiveeritud immuunsüsteemist. Kõrvaltoimeid esineb pea 70%-l PD-1- või PD-L1-vastaste ning 90%-l CTLA-4-vas-



Joonis 1. Patsiendi elektrokardiogramm, millelt nähtub III astme atrioventrikulaarne blokaad.

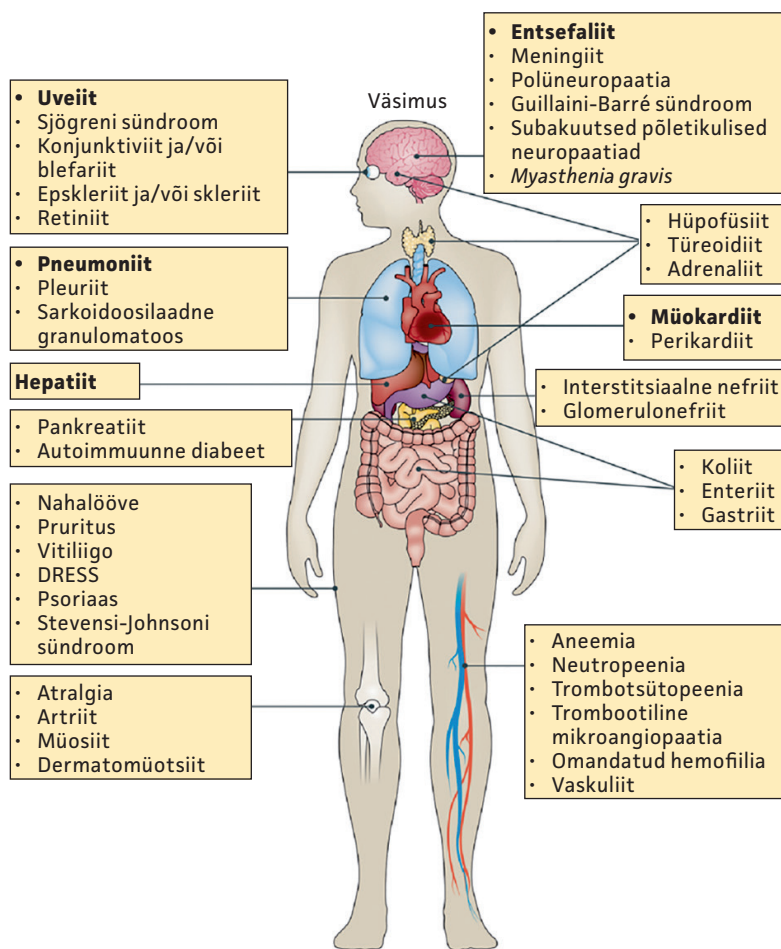
taste antikehadega ravitud patsientidest (3). Immuunravi kõrvaltoimed jagatakse kõrvaltoimete kriteeriumite CTCAE (ingl *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) alusel viide raskusastmesse (kerge, mõõdukas, raske, eluohtlik, surmaga lõppev) ning selle alusel toimub ka kõrvaltoimete käsitus.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed (ingl *immune-related adverse events*, irAEs) võivad esineda igas elundisüsteemis (vt joonis 2). Ipilimumabi korral on kõige sagedamini kirjeldatud dermatoloogilisi, gastrointestinaalseid ja renaalseid kõrvaltoimeid, pembrolizumabi korral artralgiat, pneumoniiti ja maksatoksilisust, nivolumabi korral endokriinorganite haaratust ning atezolizumabi korral hüpotüreoidismi.

Keskmine aeg kõrvaltoimete tekkeks on 2–16 nädalat ravi alustamisest, kuid immuunvahendatud kõrvaltoimete teket on kirjeldatud ka rohkem kui aasta pärast ravi lõpetamist. Nii PD-1 kui ka CTLA-4 inhibiitorite korral on nahakahjustus sageli kõige varajasem kõrvaltoime, tekkides 1–12 nädalat pärast ravi alustamist (4).

Olgugi et suurem osa ICPI-de kõrvaltoimetest on kerged ning õigeaegsel diagnoosimisel ja ravi alustamisel taaspöörduvad, on surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid kirjeldatud 0,3–1,3%-l juhtudest. Enamasti tekivad need ravi varajases staadiumis ning on kiire kuluga (5). Suurimat letaalsust on kirjeldatud kõrvaltoimena tekkinud müokardiidi korral, mis ulatub erinevate uuringute alusel kuni 50%-ni (5, 6).

Olgugi et kõrvaltoimete käsitus sõltub haaratud elundisüsteemist, võib CTCAE järgi I raskusastme korral immuunraviga üldjuhul jätkata, jälgides seejuures hoolikalt patsiendi üldseisundit ning vereanalüüside dünaamikat. Teise raskusastme korral tuleks ravi üldjuhul katkestada ning alustada immuunsupressiivset ravi glükokortikoididega. Sümptomaatika taandudes ning vereanalüüside normaliseerudes võib immuunravi taas alustada. Kolmanda raskusastme korral tuleks immuunravi katkestada ning alustada ravi suures annuses glükokortikoididega. Hormoonravile mitte alluvatel juhtudel võib olla vajalik täiendav immuunsupressiivne ravi. Neljanda raskusastme korral on soovituslik immuunravi püsivalt lõpetada. Erandiks on siin endokrinopaatiaid, mille korral on võimalik hormoonasendusravi. Patsiendi kliinilise paranemise järel võib



DRESS – eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon

Allikas: joonis on eestindatud 3. viite põhjal.

Joonis 2. Immuunkontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoimed haaratud elundite kaupa. Suurimat letaalsust põhjustavad kõrvaltoimed on poolpaksus kirjas.

glükokortikoidravi lõpetada astmeliselt 4–6 nädala jooksul (7).

Kõrvaltoimete tekkeriski hindamisel on olulise tähtsusega anamneesi, objektiivse seisundi, vereanalüüside ning radioloogiliste uuringute hindamine enne ravi alustamist. Oluline on info varasemate teadaolevate autoimmuunhaiguste kohta, kuna ICPI-ga ravi ajal on risk autoimmuunhaiguste dekompensatsiooniks. Euroopa Onkoloogide Seltsi ning Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu ravijuhendites on soovitatud enne ravi alustamist veres kontrollida järgmisi näitajaid: hemogramm koos viieosalise leukogrammiga, elektrolüüdid, maksa- ja neerufunktsiooni näitajad, kreatiini kinaas, bilirubiin, veresuhkur, kilpnäärme funktsiooni näitajad, laktaadi dehüdrogenaas, amülaas, lipaas, erütrotsüütide

settekiirus, troponiin, neerupealiste funktsiooni analüüsid, gonadotropiinid. Samuti tuleks teha EKG, KT-uuring rindkerest, kõhu- ja vaagnapiirkonnast ning peaju MRT. Vereanalüüse tuleks kontrollida esimese 12 ravinädala jooksul enne igat uut ravikuuri, edaspidi sõltuvalt määratud preparaadist pikema intervalliga. Korduv KT-uuring tuleks teha 12 nädalat pärast ravi alustamist (7, 8).

Alljärgnevalt on keskendutud kolmele kirjeldatud patsiendi haigusloos esinenud kõrvaltoimele: hepatiidile, müasteeniale ning müokardiidile.

Hepatiit

Immuunkontrollpunkti inhibiitorite põhjustatud hepatotoksilisus väljendub enamasti transaminaaside (ASAT, ALAT) sisalduse suurenemisenähtena veres, harvem ka vere hüperbilirubineemiana. Suurem osa patsiente on asümptomaatilised, kuid võivad esineda palavik, ikterus ja väsimus.

Immuunvahendatud hepatiiti esineb umbes 1–7%-l ipilimumabi ning kuni 6%-l pembrolizumabi või nivolumabi saavatel patsientidel, avaldudes tavapäraselt 8–12 ravinädala jooksul. Rasket hepatiiti (aste III või IV) esineb siiski harva (kuni 3%-l patsientidest).

Maksafunktsiooni näitajaid veres tuleb enne immuunravi algust, ravi ajal ning jälgimisperioodil regulaarselt jälgida. Transaminaaside tõusu korral on vaja välistada teised maksafunktsiooni näitajate sisalduse suurenemise põhjused: kasvajalise haiguse progresseerumine, viiruslikud hepatiidid, sapiteede obstruktsioon jt. Piltdiagnostika roll seisnebki eelkõige muude haigusseisundite välistamises, kuna immuunravist tingitud kergema raskusastme hepatiidi puhul võib ultraheli- ja KT-uuringu leid olla normipärane. Kahjuks ei anna ka histoloogiline uuring sel puhul selgelt vastust, sest morfoloogiline leid ei ole spetsiifiline (9).

Immuunvahendatud hepatiit allub enamasti glükokortikoidravile, kuid täielik raviefekt saabub enamasti umbes 8 nädala jooksul ning ravi lõpetamisel on relapsid sagedased. Steroidravile mitte alluvatel juhtudel tuleb alustada täiendavat immuunsupressiivset ravi mükofenolaatmofetiili, takroliimuse või antitümotsütaarse globuliiniga. Infliksimab on võimaliku hepatotoksilisuse tõttu immuunvahendatud hepatiidi korral vastunäidustatud (8, 9, 10).

Müasteenia

Müasteenia ehk *myasthenia gravis* (MG) on harv, kuid ülikiiresti kulgev ning eluohtlik immuunkontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoime, mille kliinilised sümptomid on väga varieeruvad ning on vähiravi saavatel patsientidel tõenäoliselt aladiagnoositud. Immuunvahendatud *myasthenia gravis*'e (irMG) kohta on avaldatud üksikud ülevaateartiklid.

2019. aastal publitseeritud ühe keskuse kogemusel põhineval süstemaatilises ülevaateartiklis on kirjeldatud 65 irMG-patsienti. Kõige sagedasemad sümptomid olid neil patsientidel ptoos (75%), düspnoe (62%), jäsemete nõrkus (55%), düsfaagia (48%) ning diploopia (42%). Samaaegne müosiit esines 24 patsiendil ning müokardiit 5 patsiendil 65-st. Mediaanaeg esimese sümptomi tekkeks oli neli nädalat ravimi esmakordsest manustamisest. Patsientidel, kel esines irMG koos müosiidi ja müokardiidiga, oli suurem tõenäosus hingamispuudulikkuse tekkeks.

Klassikalise MG puhul haigestuvad sagedamini noored naised ning haiguse progresseerumine Ameerika müasteeniafondi (MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*) klassifikatsiooni järgi esimesest viienda raskusastmeni võtab aega 2–3 aastat. IrMG puhul haigestuvad pigem vanemad patsiendid ning viidatud ülevaateartiklis kirjeldatud patsientidel oli keskmine aeg esimesest MG sümptomist eluohtliku hingamispuudulikkuse tekkeni 7 päeva, olles irMG korral ka sagedasim surmapõhjus (11).

Konkreetsed soovitusel ravi kohta puuduvad, kuid arvatakse, et ravi suures annuses glükokortikoididega ei ole piisav ning olenemata kliinilisest raskusastmest tuleks esimesel võimalusel alustada veenisisest immuunglobuliini asendusravi (12).

Müokardiit

Müokardiit on harv, kuid potentsiaalselt raske kulu ning suure letaalsusega immuunkontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoime. ICPI-dest põhjustatud müokardiidi esinemissagedus on 2018. aastal avaldatud mitut keskust haaranud retrospektiivse uuringu alusel 1,14%, ulatudes kombinatsioonravi korral kahe immuunkontrollpunkti inhibiitoriga 2,4%-ni. Võimaliku subkliinilise kulu tõttu on ICPI-de esilekutsutud müokardiidi esinemissagedus tõenäoliselt eeltoodust suurem (13). Sümptomaatika tekib keskmiselt 30 päeva jooksul pärast immuunravi

alustamist. Müokardiidi letaalsus ulatub kuni 50%-ni, olles suurim kombinatsioonravi saavatel patsientidel (6, 13, 14).

ICPi-dest tekitatud müokardiidi kliiniline avaldumine on väga varieeruv, ulatudes üldisest jõuetusest ning rindkerevalust sünkoobi ja kardialse äkksurmani (2). Suurenenud on nii eluohtlike ventrikulaarsete rütmihäirete kui ka atrioventrikulaarse blokaadi risk. Suurimal osal patsientidest ilmneb troponiini taseme tõus veres, samuti esinevad pea 90%-l juhtudest kõrvalekalded EKG-l. Südame väljutusfraktsioon on olenemata müokardiidi raskusastmest pea pooltel juhtudel säilinud (13). Südame põletikuliste muutuste visualiseerimiseks on eelistatuim meetod kardialne MRT. Kui MRT on vastunäidustatud või ei ole kättesaadav, on alternatiiviks kardialne ¹⁸F-FDG-PET-KT (2). Tuleb aga arvestada, et ¹⁸F-FDG-PET-KT on oma vähese tundlikkuse (9,5%) tõttu ICPi põhjustatud müokardiidi diagnoosimisel piiratud diagnostilise väärtusega (15). Diagnoosimise kuldstandard on endomüokardiaalne biopsia, kuid võimalike kaasuvate tüsistuste riski tõttu seda rutiinselt ei tehta (2).

Müokardiidi võimaliku kiire progresseerumise tõttu on oluline alustada esimesel võimalusel ravi suures annuses glükokortikoididega (prednisoloon 1–2 mg/kg päevas). Kui esimese ööpäeva jooksul puudub soovitud ravivastus alustatud glükokortikoidravile või patsient on hemodünaamiliselt ebastabiilne, tuleks ordneerida metüülprednisolooni 1000 mg päevas ning kaaluda mükofenolaatmofetiili, infliksimabi või antitümotsütaarse globuliini lisamist raviskeemi. Tuleb aga silmas pidada, et infliksimab on mõõduka ja raske südamepuudulikkuse korral vastunäidustatud. Eluohtlikel juhtudel võib kaaluda täiendava immuunsupressiivse ravina ka abatsepti ning alemtuzumabi kasutamist (7).

KOKKUVÕTE

Hulgielundipuudulikkus on harv, kuid potentsiaalselt letaalse lõppega immuunkontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoime. Immuunravi kasutamine onkoloogias on pidevas kasvutrendis ning raskete kõrvaltoimete tekke korral on patsientide käsitus multidistsiplinaare. Ravi toksilisuse tõttu võivad patsiendid sattuda erinevate erialade spetsialistide vaatevälja, mistõttu on oluline dokumenteerida preparaadid, millega

patsienti ravitakse, ning suurendada teadlikkust immuunkontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoimetest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Nivolumab – induced multi-organ failure: a case report

Anett Roosipuu¹, Elen Vettus², Riina Vettus¹

Multi-organ failure is an uncommon but potentially fatal immune-related adverse event of immune checkpoint inhibitors (ICPis). As ICPis are increasingly used, the number of reports on immune-related adverse events (irAEs) has also increased. Management of severe irAEs is multidisciplinary, hence it is important to raise the awareness of irAEs.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447–58.
2. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2021;23:79.
3. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:563–80.
4. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:38.
5. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721–8.
6. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579–89.
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021 Nov [Epub ahead of print]
8. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2017;28:iv119–iv142.
9. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and hepatic toxicities of checkpoint inhibitors: algorithms for management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:13–19.
10. Ziemer M, Koukouloti E, Beyer S, Simon JC, Berg T. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *Hepatology* 2016;66:657–9.
11. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Im Cancer* 2019;7:319.
12. Huang YT, Chen YP, Lin WC, Su WC, Sun YT. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis. *Front Neurol* 2020;11:634.
13. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–64.
14. Matzen E, Bartels LE, Løgstrup B, Horskær S, Stilling C, Donskov F. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in cancer patients: a case report and review of reported cases. *Cardiooncology* 2021;7:27.
15. Ederhy S, Devos P, Pinna B, et al. 18 F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging for the diagnosis of immune checkpoint inhibitors associated myocarditis. *Research Square* 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-964963/v1.

¹ Cardiology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
² Oncology Centre, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Anett Roosipuu
anett.roosipuu@gmail.com

Keywords:
immune checkpoint inhibitors, nivolumab, myocarditis, myasthenia, hepatitis