

PODPŮRNÁ PÉČE V ONKOLOGII

Jiří Šedo, Radka Obermannová

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav

Úvod

□ Protinádorová léčba

- Radioterapie
- Chemoterapie, cílená léčba
- Chirurgie
-

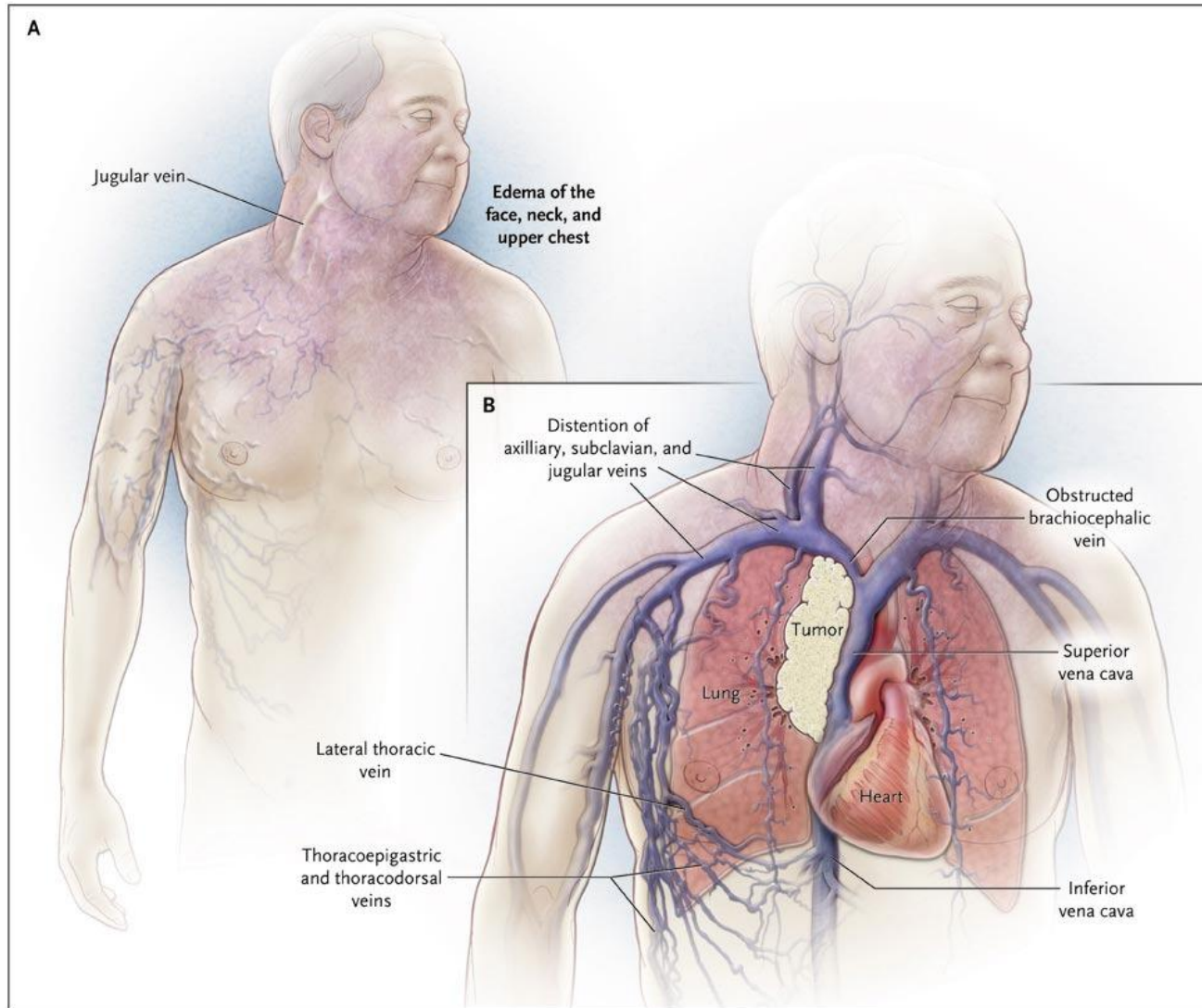
□ Podpůrná léčba

- Management léčby symptomů onkologického onemocnění
- Management léčby vedlejších nežádoucích účinků protinádorové léčby

Kazuistika

- Mladý muž, student, 21let
- Bez komorbidit
- Diagnostikován syndrom HDŽ
- podzim 2016

Syndrom horní duté žíly



Příznaky syndromu HDŽ

- Otok obličeje a paží
- Vznik kolaterálních žilních spojek na hrudi
- Dušnost
- Potíže s polykáním,
- Bolesti hlavy, stridor, epiglottitis, udáván i otok mozku

Diagnóza

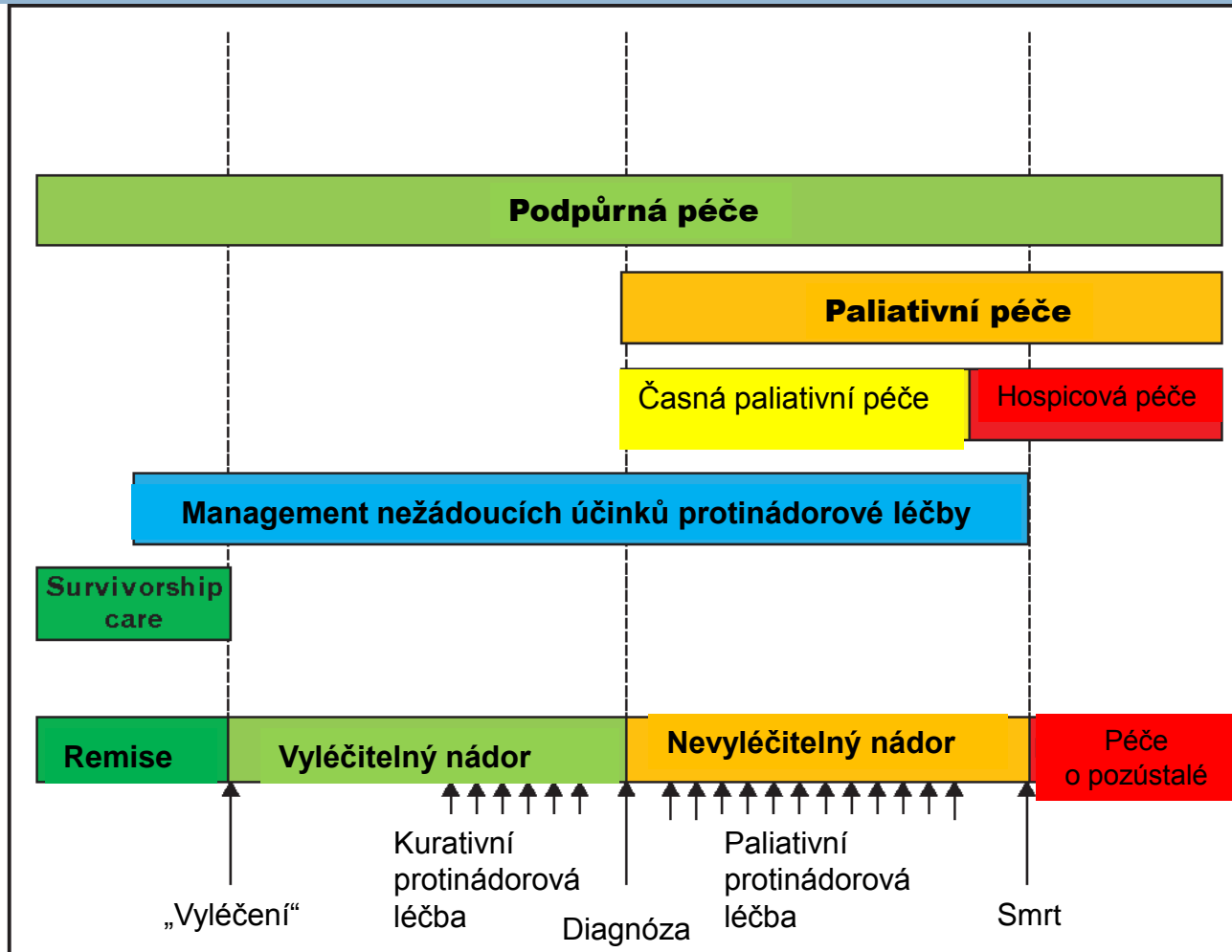
- Metastatický high grade adenokarcinom plic
- Molekulární analýza - ALK pozitivita
(3-5%, častěji u mladých pac, nekuřáků)

Podpůrná léčba

- Syndrom HDŽ - LMWH, kortikoidy, radioterapie
- antidepresiva
- Jewettova ortéza
- Hyperkalcemie- bisfosfonáty
- Bolest - analgetika (fentanyl, NSAID)



Vzájemné postavení protinádorové, podpůrné a paliativní péče



... conceptual model for supportive care, palliative care, and hospice care. Supportive care includ
 ... providing from survivorship care plans for cancer survivors to help management care for bereaved...

Vzájemné postavení protinádorové, podpůrné a paliativní péče

Traditional palliative care



Early palliative care



Vedlejší účinky protinádorové léčby

Nejčastější nežádoucí účinky

- ▣ Hematologická toxicita
- ▣ Gastrointestinální toxicita

Specifické nežádoucí účinky

- ▣ Nefrotoxicita
- ▣ Urotoxicita
- ▣ Kardiotoxicita
- ▣ Neurotoxicita
- ▣ Pneumotoxicita
- ▣ Kožní toxicita

Všeobecná kritéria toxicity léčby

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Grading

Grade	0	1	2	3	4
		mírná	střední	těžká	Život ohrožující
Neutropenie	Granulocyty >2.0 x 10 ³	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
Thrombocytopenie	Plt x 10 ³	75.0 - normal	50.0 – 74.9	25.0 – 49.5	<25
Anemie	Hb	10.0 - normal	8,0 – 10,0	6,5 – 7,9	<6.5
Zvracení	žádné	1 epizoda za 24 hod	2-5 epizod za 24 hod	5-10 epizod za 24 hod	>10 epizod za 24 hod nebo i.v. léčba
Průjem	žádný	Vzestup o 2-3 stolice za den	4-6 stolic či noční průjem, nebo křeče	7 – 9 stolic nebo inkontinence nebo těžké křeče	> 10 stolic za den nebo příměs krve, nebo utnost parenterální podpory
Sensorická neuropatie	žádná	lehké parestezie, ztráta hlubokých šlachových reflexů	lehký nebo středně těžká ztráta motoriky, středně těžké parestezie	středně těžká ztráta motoriky, parestezie omezující funkčnost	

Kazuistika

- V. M.
- 50 letý muž, léčen pro karcinom moč. měchýře
- Podstoupil radikální cystektomii s 8/14 pozitivních LU
- Následovala adjuvantní chemoterapie
- Přichází do ambulance 10 dnů po 2. sérii CHT cisplatina/gemcitabin

V.M.

- Slabost, vyčerpání
- Teplota 39°C s třesavkou
- Černá stolice
- Ztráta chuti k jídlu, nauze, nezvraceí

V.M.

- ▣ KO:
 - Leukocyty: $0,3 \times 10^9/l$
 - Trombocyty: $24\ 000 \times 10^6/l$
 - Hb: 82g/l
- ▣ CRP: 130 mg/l
- ▣ Kreatinin: 145 $\mu\text{mol/l}$
- ▣ Quick – INR: 1,35

Shrnutí:

- ▣ Febrilní neutropenie
- ▣ Trombocytopenie s krvácením do střeva
- ▣ Zhoršení ledvinných funkcí (nefrotoxicita, dehydratace)

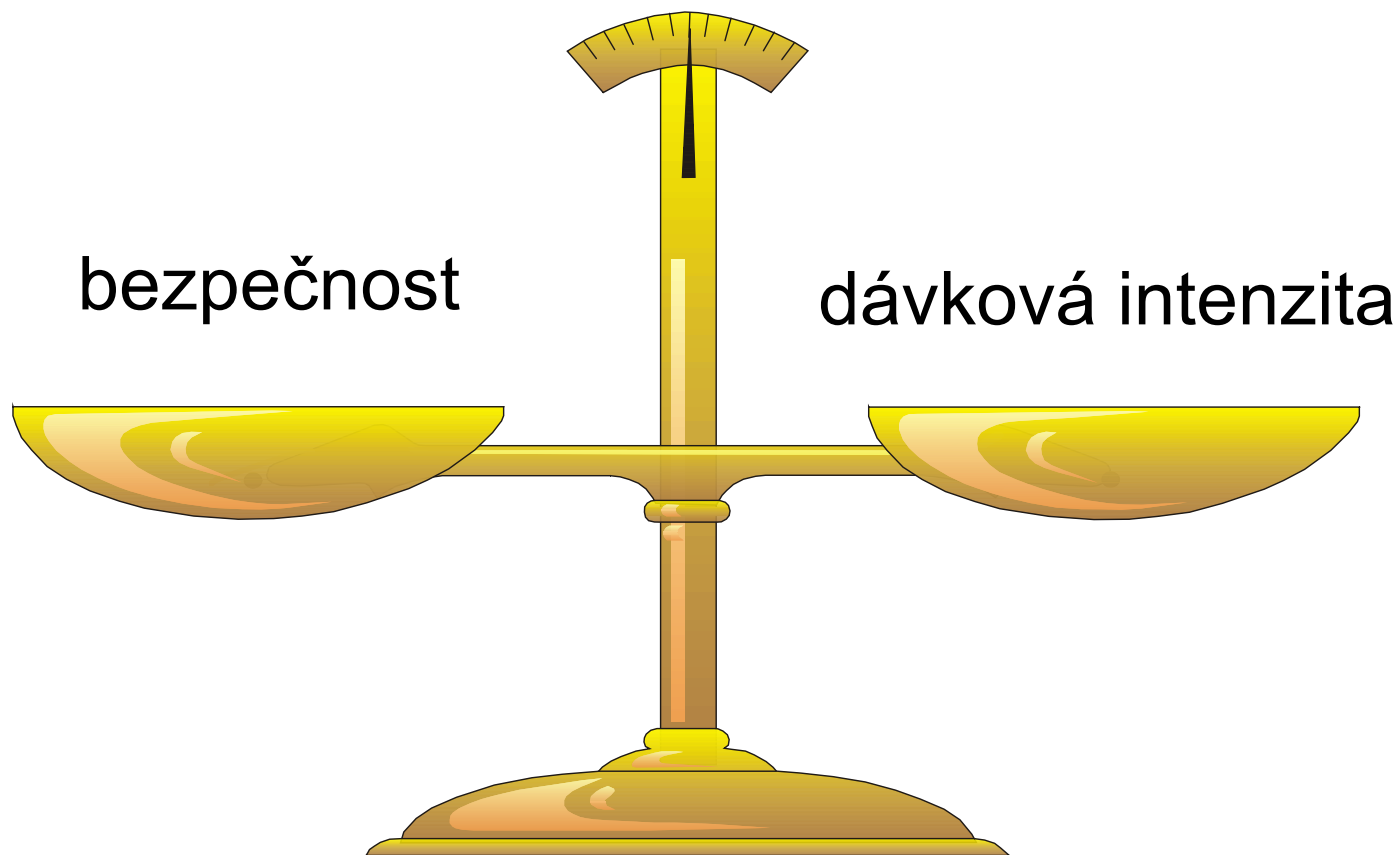
Grading

Grade	0	1	2	3	4
		mírná	střední	těžká	Život ohrožující
Neutropenie	Granulocyty >2.0 x 10 ³	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
Thrombocytopenie	Plt x 10 ³	75.0 - normal	50.0 – 74.9	25.0 – 49.5	<25
Anemie	Hb	10.0 - normal	8,0 – 10,0	6,5 – 7,9	<6.5
Zvracení	žádné	1 epizoda za 24 hod	2-5 epizod za 24 hod	5-10 epizod za 24 hod	>10 epizod za 24 hod nebo i.v. léčba
Průjem	žádný	Vzestup o 2-3 stolice za den	4-6 stolic či noční průjem, nebo křeče	7 – 9 stolic nebo inkontinence nebo těžké křeče	> 10 stolic za den nebo příměs krve, nebo utnost parenterální podpory
Sensorická neuropatie	žádná	lehké parestezie, ztráta hlubokých šlachových reflexů	lehký nebo středně těžká ztráta motoriky, středně těžké parestezie	středně těžká ztráta motoriky, parestezie omezující funkčnost	

Leukopenie/Neutropenie

- Nejčastější nežádoucí účinek CHT
- Neutropenii mohou způsobit téměř všechna cytostatika
- Dávkově závislý
- Maximální pokles očekáváme za 5-12 dní (závisí na cytostatiku)

Hledání míry



Febrilní neutropenie

Definice:

- ▣ **1x axilární teplota 38,3°C nebo 38°C trvající více než 2 hodiny**
- ▣ **neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$**
nebo $< 1,0 \times 10^9/l$ s předpokládaným dalším poklesem
- ▣ vždy závažná komplikace
- ▣ vysoká úmrtnost zvláště mezi high-risk pacienty (14-36%)
 - ▣ **může být částečně preventabilní podáním G-CSF**

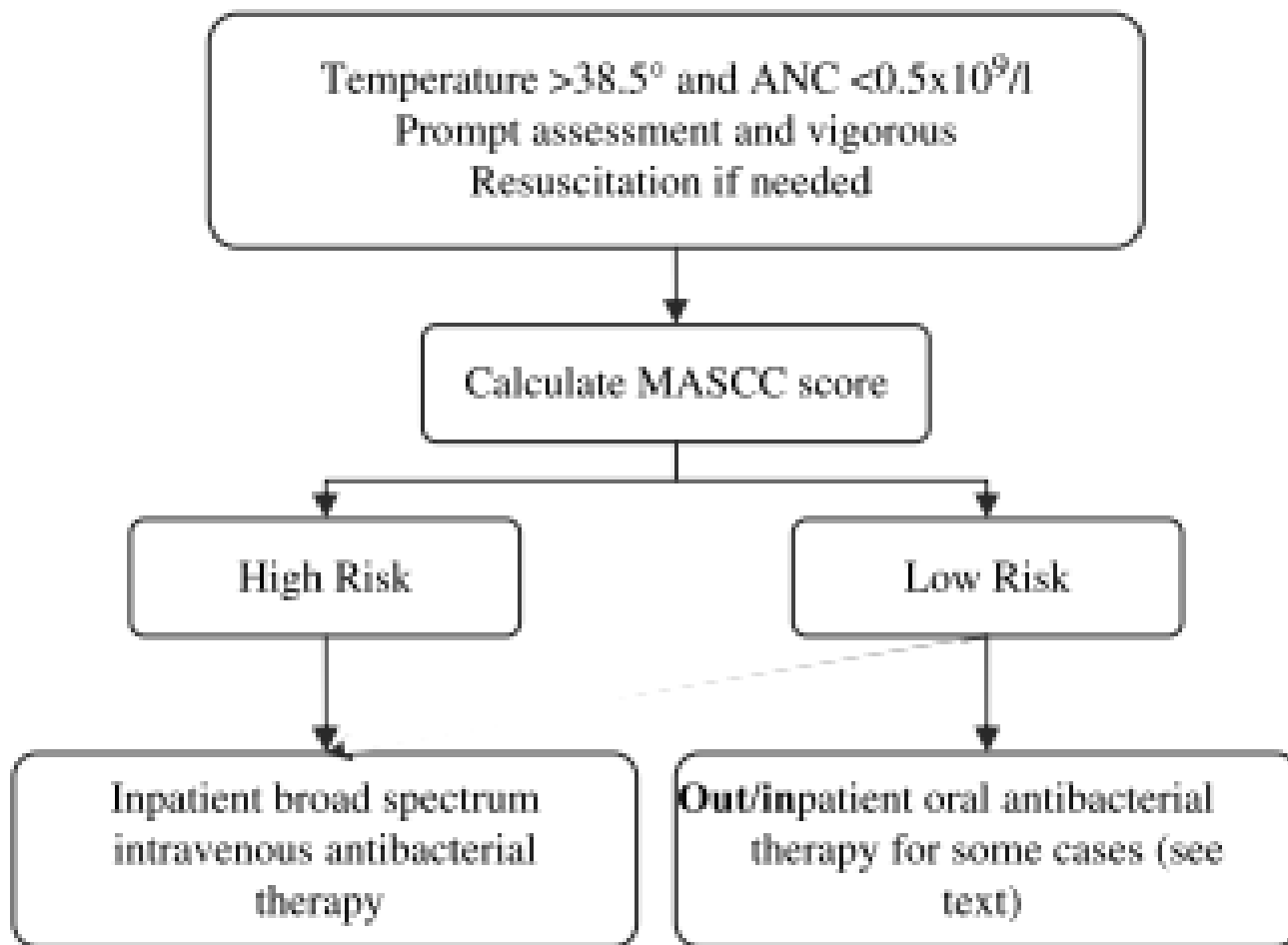
CAVE: kortikosteroidy, NSAID mohou zastřít příznaky infekce!

Febrilní neutropenie

vstupní vyšetření

- Klinické vyšetření vč. TK, P!!!!
- Odběry
(KO, biochemie, koagulace, CRP, PCT)
- RTG plic
- Mikrobiologie
(hemokultury, moč na kultivaci a výtěr z krku)

Febrilní neutropenie stratifikace a ATB léčba



Febrilní neutropenie stratifikace – MASCC skóre

Příznak/stav	Bodové ohodnocení
Žádné nebo mírné příznaky základní nemoci	5
Závaznější příznaky základní nemoci	3
Základní nemoc s těžkými příznaky	0
Absence hypotenze	5
Nepřítomnost CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc)	4
Solidní nádor nebo lymfom bez předchozí mykotické infekce	4
Pacient ambulantní v době vzniku febrilní neutropenie	3
Absence známek dehydratace	3
Věk pod 60 let	2

- hodnoty **nad 21** signalizují pravděpodobně **nekomplikovaný průběh FN**.

Febrilní neutropenie - léčba

- ATB
 - ▣ nečekat!
 - ▣ většinou kombinace ATB!
- Izolace, G-CSF
- Monitorace vit. Fcí
- Při sepsi/SIRS
 - ▣ Monitorace a léčba na JIP
 - ▣ Specifická doporučení pro ATB terapii

Léčba febrilní neutropenie

- **nízké riziko:** ciprofloxacin+amoxicilin/klavulanát, monoterapie beta-laktamem s antipseudomonádovou aktivitou
- **vysoké riziko:** beta-laktam+aminoglykosid
piperacilin/tazobactam
- **antimykotika:** flukonazol, itrakonazol
- **ev. antivirotika**

G-CSF

- granulocyte colony-stimulating factor
- ***Filgrastim, ...***
 - ▣ také dostupné v PEGylované formě
- *Indikace:*
 - ▣ *Profylaxe febrilní neutropenie*
 - ▣ *Terapie FN (ne pegylované formy)*

Trombocytopenie

- Limitující forma myelotoxicity
- Riziko krvácení
- Které orgány jsou ohroženy ?
 - CAVE: mozkové MTS, tumory GIT a GUT
- Jaké jsou možnosti léčby?
 - Thrombopoetic Growth Factors – neefektivní, toxické
 - Trombonáplav
 - při krvácení a/nebo hodnotě trombo pod $10-20 \times 10^9/l$?
 - Trombo pod $10 \times 10^9/l$ u asymptomatických pac. ?

Anemie

- Obvykle ne primární toxicita chemoterapie
- Onkologický pacient:
 - ▣ Anemie chronických chorob – redistribuce Fe
 - ▣ Post-hemorhagická anemie
 - Krvácení tumory GI a GU traktu ...
 - CAVE: trombocytopenie
 - ▣ Další: deficit B12, železa, kys. listové, malnutrice, renální selhání, vliv chemoterapie

Management anemie

Substituce v případě deficitu: Fe, folat, B12

V průběhu onkologické léčby se snažíme udržovat Hb na hodnotách ≥ 100 g/l

Transfuze:

- ▣ rychlá korekce (1 transfúze- vzestup Hb o cca 10 g/l)
- ▣ obecná rizika transfúze

Erythropoetin (EPO)

- ▣ *EPO –alfa, beta, darbopoetin*
- ▣ *Pomalý vzestup Hb o cca 10 g/l za 4 týdny*
- ▣ *V praxi se užívá velmi málo (riziko TEN, negativní vliv na OS)*

GASTRO-INTESTINÁLNÍ TOXICITA

Nausea a vomitus

Diarhea

Mucositis

Nausea / vomitus

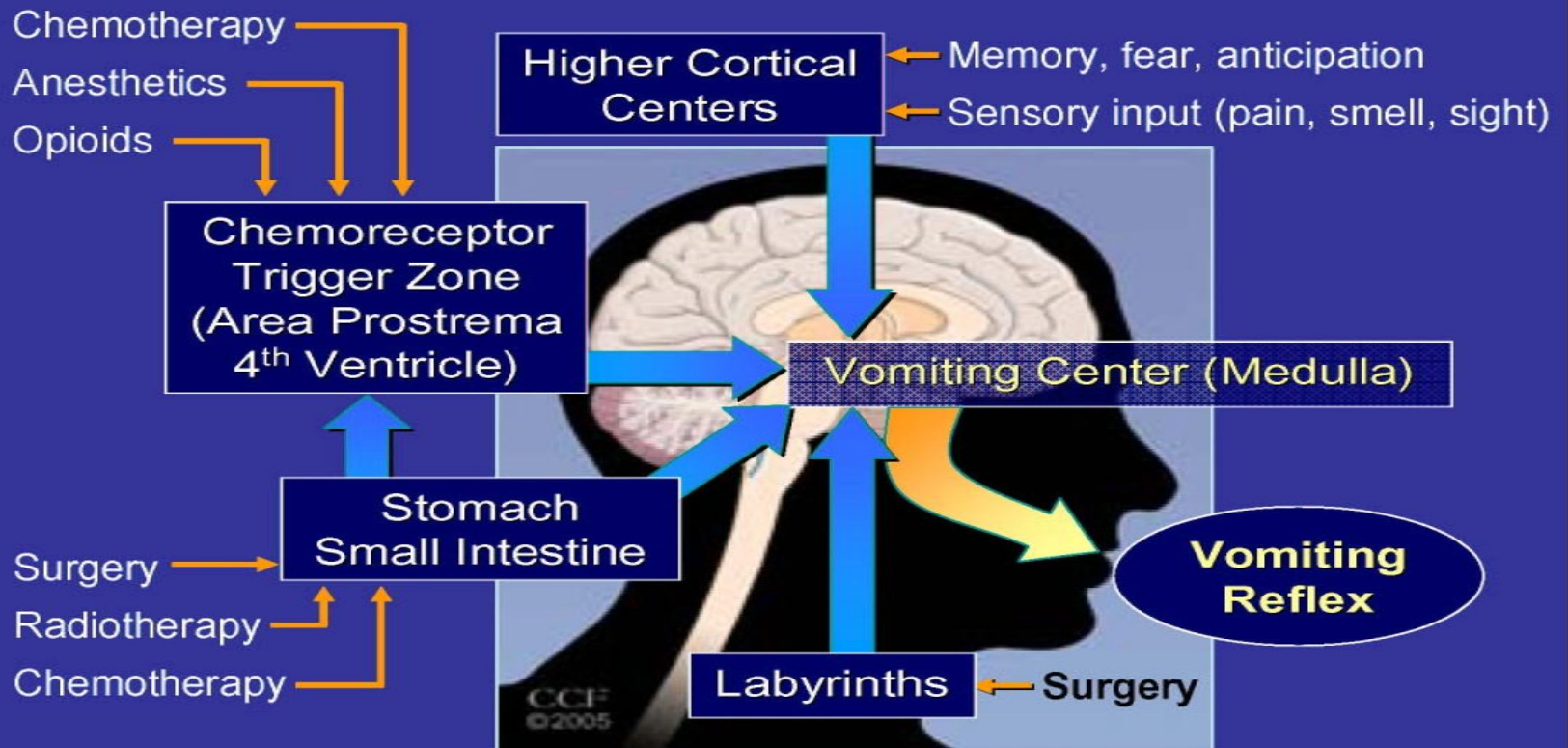
- Definice
 - ▣ Nausea je nepříjemný pocit na zvracení
 - ▣ Vomitus - reflex

. . . Nausea / vomitus

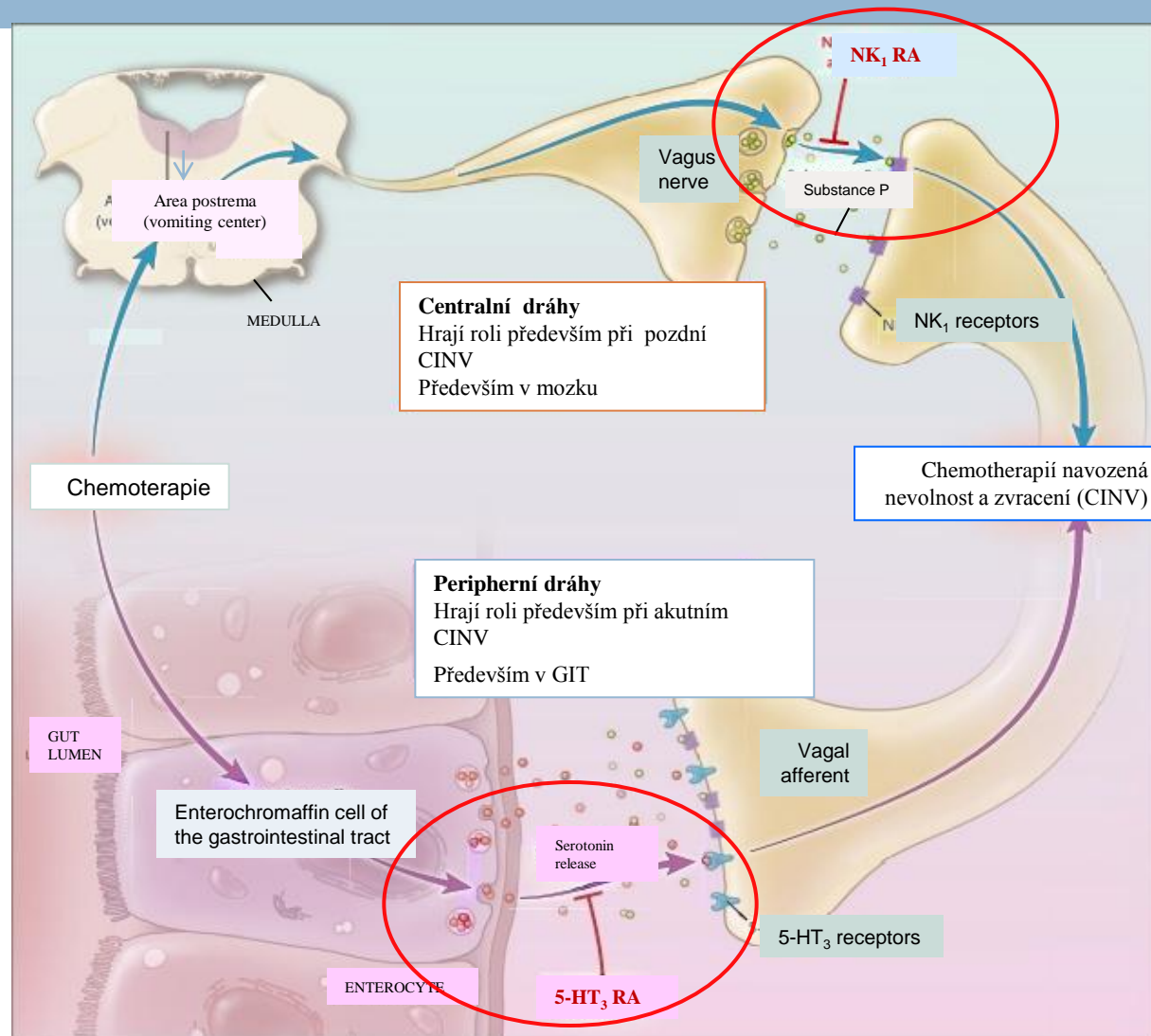
- Velmi nepříjemný pocit:
 - Nausea doprovází zvracení
 - Neschopnost pozřít a udržet jídlo a tekutiny
 - ⇒ malnutrice, dehydratace
 - Kyselé a hořké chutě
 - Nepříjemný pach...

Patofysiologie

Pathways of Nausea & Vomiting

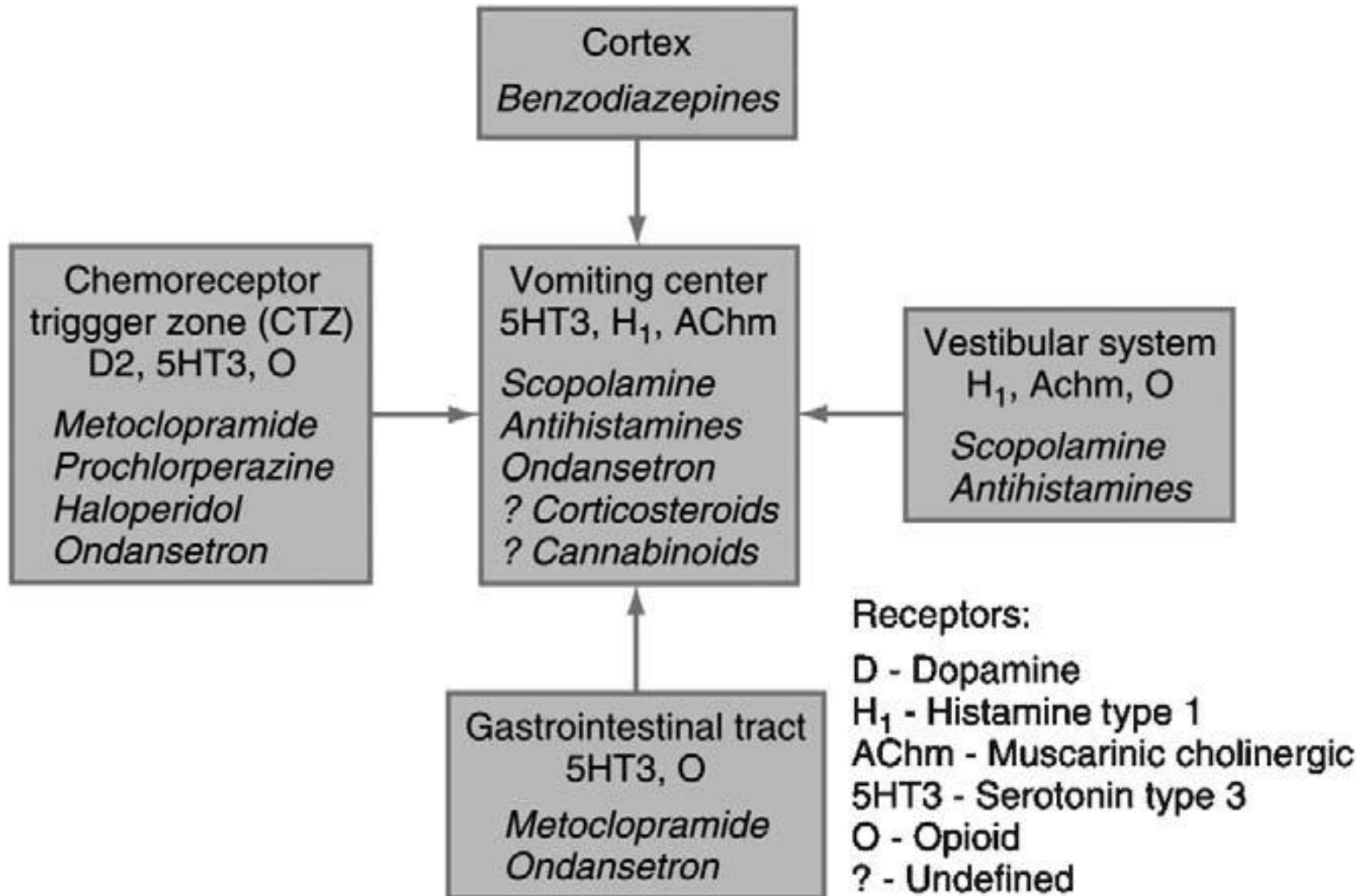


Patofyziologie CINV



- **Akutní zvracení** se dostavuje **v den podání protinádorového léku**. Rizikovým faktorem jeho vzniku je podání vysoce emetogenních cytostatik, horší tolerance předchozích cyklů léčby, krátký spánek den před chemoterapií, horší výkonnostní stav a úzkost. Nižší intenzita zvracení bývá pozorována u alkoholiků.
- **Oddálené zvracení** se dostavuje v období **2–5 dní po ukončení** chemoterapie. Vyšší incidence byla zaznamenána u žen, u osob s únavovým syndromem, u nemocných, u kterých došlo k akutnímu zvracení, a u abstinentů.
- **Anticipovaná nevolnost a zvracení** se dostavuje často před podáním vlastního léku. Hlavními rizikovými faktory jsou nesprávně zvolená antiemetická profylaxe při prvních cyklech léčby a faktory psychogenní (strach, úzkost a deprese).
- **Průlomová nevolnost a zvracení** se vyskytuje v průběhu optimální antiemetické profylaxe první linie a vyžaduje nasazení dalších antiemetik.
- **refrakterní nevolnost a zvracení** = taková, ke které dochází v následujících cyklech léčby i přes nasazení základní a rescue medikace.
- U pacientů léčených CHT je třeba vždy pomýšlet i na **další možné příčiny nevolnosti a zvracení (obstrukce střevní, vestibulární dysfunkce, mozkové metastázy, hyponatrémii, hyperkalcémii, hyperglykémii, konkomitantní léčbu opioidy apod.)**

Patofysiologie



Kazuistika - D. J.

- 48 letá žena s disseminovaným karcinomem plic
- MTS v plicích, játrech, nadledvinách, kostech
- bez příznaků nemoci!
- léčena chemoterapií cisplatina/etoposid
- dotazy...

Dotazy – zvracení?

- Kdy?
- Občas či trvalé?
- Spojené s podměty či pachy?
- Typ stravy a četnost?
- Potíže s vyprazdňováním?
- Medikace?

Emetogenita cytostatik

Minimalní (<10%)	Bleomycin Vinblastine Vincristine Methotrexate
Mírná (10-30%)	Capecitabine(Xeloda) Docetaxel Etoposide Gemcitabine Paclitaxel
Nízká (30-60%)	Irinotecan Ifosfamide
Střední (80-90%)	Carboplatin Doxorubicin
Vysoce (>90%)	Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide Dacarbazine

Stimulace centra pro zvracení

□ anti-D2:

metoklopramid / itoprid

tiethylperazine

haloperidol

prochlorperazin(Compazine)

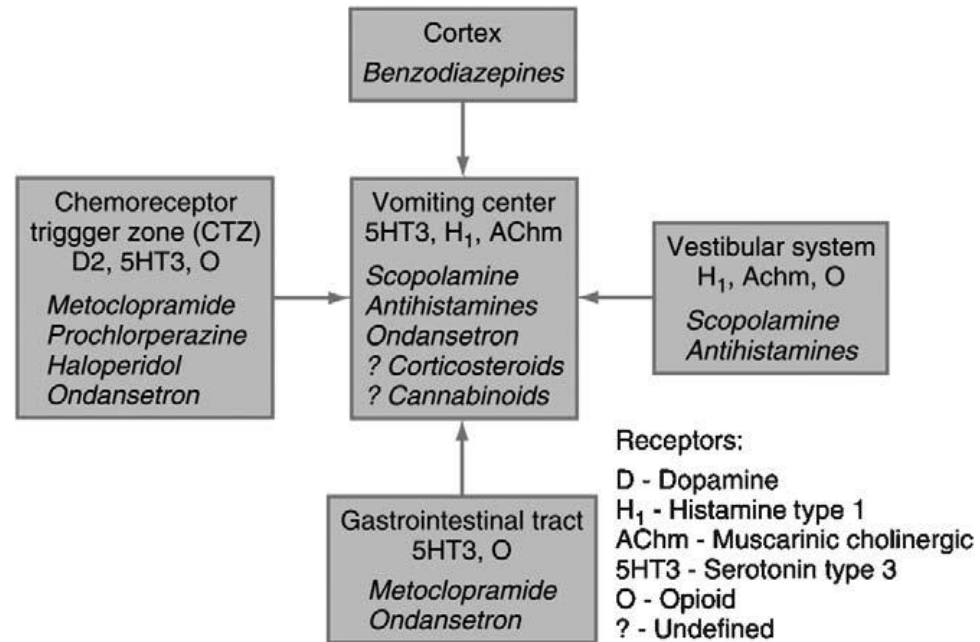
□ anti 5-HT3:

□ Setrony:

■ *ondasetron* , *granisetron*, *palonosetron*

□ antipsychotika

■ *olanzapin* (Zyprexa)



Chemoterapií navozená nauzea a vomitus (CINV)

- Neurokinin-1 antagonisté
 - ▣ *Aprepitant , netupitant*

- Kortikosteroidy
 - ▣ *Dexamethasone*

- Anticipační nauzea
 - ▣ Benzodiazepiny (*alprazolam, bromazepam...*)

- Další emetogenní léky
 - Opioidy, digoxin, antibiotika, Fe, SSRI, ...

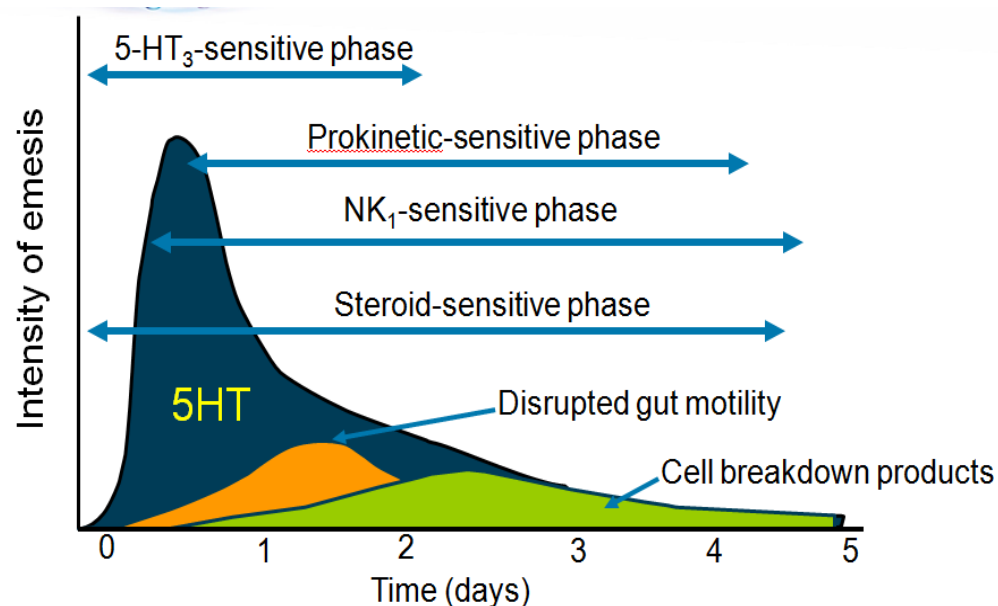
Chemoterapií navozená nausea

□ Akutní

- <24 hodin
- chemoreceptorová spouštěcí zóna
- uvolnění serotoninu ve střevě

□ Opožděná

- neznámý mechanismus



Management u pac. D.J. (DDP/VP)

□ Premedikace:

- Dexamethason 8mg i.v. 1-0-0 při CHT
- Netupitant/palonosetron 1x před CHT
- Olanzapin 5mg tbl. 0-0-1 při a po CHT

□ Doma:

- Dexamethason 4mg 1-0-0 3dny
- Omeprazol 20mg 1-0-0 + prokinetika
- PRN: Olanzapin 0-0-1

Při nedostatečném efektu:

- Alprazolam 0,5mg, tiethylperazin, haloperidol...

A.S.

- 56 letá pac. s karcinomem prsu, mnohočetné kostní MTS
- běží I. linie chemoterapie, poslední série před 3 týdny, efekt: progrese
- před 5 dny začala nauzea, vomitus 3x denně
- bolesti hlavy
- ztráta koordinace – opakované pády
- přichází do ambulance....

A.S.

- pac. má chuť k jídlu, po jídle ale náhle zvracení obloukem bez nauzey
- nyní ale opět nauzea
- Jakou medikaci byste použili?

Dexametason 8mg á 8 hod i.v.

Manitol 15% 200ml i.v. á 6-8hod

- CT mozku: **mnohočetné MTS s kolaterálním edémem !!!**

V.B.

- 60 letý muž s karcinomem ureteru
- po resekci dx ureteru s nefrektomií
- rekurence v retroperitoneálních LU a pánvi vpravo
- podstoupil disekci LU v RP s resekcií tumorosních mas v dx pánvi – přerušení n. obturatorius dx
- po operaci trpí bolestmi zad hluboko v dx inquině s vyzařováním do PDK
- MRI 6/2010: masa 3x5cm v dx pánvi blízko plexus sacroiliacus
- relativně přiměřené dávky opioidů

V.B.

- 8/2010 - pac. přichází do ambulance:
nechutenství, úbytek na váze, nauzea, prospí celý den, zácpa

Jaké mohou být příčiny zvracení?

- opioidy
- střevní obstrukce, hypomotilita, obstipace

V.B.



Naše medikace:

haloperidol 1mg gtt 3x denně

Slizniční toxicita a diarrhea

- **Orální mucositida**
- **Diarrhea**

Diarrhea

- ↑ frekvence + ↓ konzistence
- Léčba:
 - Rehydratace, substituce minerálů
 - Dietní opatření, management intestinální dysmikrobie
 - Totální parenterální výživa v těžších případech
 - ***Diosmectitum*** (Smecta)
 - ***Loperamid*** a další deriváty (vazba na opioidní receptory)
 - ***Octreotrid*** (somatostatinový analog)

Mukositiida



Mukositida - management

- ↑ hygiena dutiny ústní vč. antiseptik
(*chlorhexidin*, lokální kortikosteroidy...)
- dietní opatření
- analgetika
- realimentace

Specifické toxicity

- Nefrotoxicita
- Urotoxicita
- Kardiotoxicita
- Neurotoxicita
- Pneumotoxicita
- Kožní toxicita

Nefrotoxicita

□ Toxicita cytostatik

Cisplatina nejčastější (karbo- a oxaliplatina minimálně)

Prevence:

masivní hydratace

□ Hyperurikémie jako součást **tumor lysis syndromu**

Prevence:

- Hydratace, purinol
- **Rasburikáza**
- Dříve alkalizace moči (bikarbonáty)

Urotoxicita

- Hemoragická cystitida
 - **Cyklofosamid, Ifosamid**
 - Prevence
 - adekvátní hydratace / diureza
 - Mesna (vyvazuje toxický metabolit *acrolein*, zodpovědný za *urotoxicitu*)

Kardiotoxicita

- Kardiomyopatie

 - **Antracykliny**

 - Doxorubicin=adriamycin, Epirubicin*

 - (indikace zvláště u karcinomu prsu)*

 - CAVE: ireverzibilní srdeční selhání!!!

 - **Cílená terapie**

 - Trastuzumab(Herceptin)* – karcinom prsu

 - Obvykle reverzibilní

- dysrytmie (antracykliny, paklitaxel)

- spasmus koronárních cév (5-fluorouracil)

Neurotoxická

□ Periferní neuropatie

Paklitaxel, oxaliplatina,

- velmi častá a limitující toxicita
- symptomy:
 - poškozená senzitivita
 - parestesie
 - neuropatická bolest
- reversibilní / irreversibilní (kumulativní dávka)
- léčba – málo efektivní (antiepileptika)

□ Střevní motilita

- Paralytický ileus

Pneumotoxicita

Bleomycin

- pneumonitida / fibroza / bronchospasmus
- prevence
 - ▣ kumulativní dávka
 - ▣ kontraindikace podání u pac. s plicním onemocněním
 - ▣ léčba je velmi limitovaná

Kožní toxicita

- Alopecie
- Hand-and-foot syndrom (**5-fluorouracil**, **capecitabin**)
- Specifické kožní změny cílené terapie
 - ▣ Papulo-pustulozní exantém **cetuximab**, **panitumumab** (CRC, H&N); **erlotinib** (NSCLC)
- korelace mezi toxicitou a efektivitou léčby
- Paravenozní aplikace cytostatik
 - ▣ Nekróza **5-fluorouracil**, **doxorubicin**

Hand-foot syndrom

sorafenib, sunitinib, capecitabin



EGFR protilátky, inhibitory



EGFR protilátky



EGFR protilátky



Papulo-pustulózní exantém (po anti-EGFR léčbě)



Obr. 3 Akneiformní rash po léčbě cetuximabem.



Akneiformní exantém při léčbě cetuximabem.



Detailní pohled na akneiformní exantém při léčbě cetuximabem.



Změny při léčbě cetuximabem v ovlášené části hlavy.



Trichomegalie při léčbě cetuximabem.



Panaritium při léčbě cetuximabem.

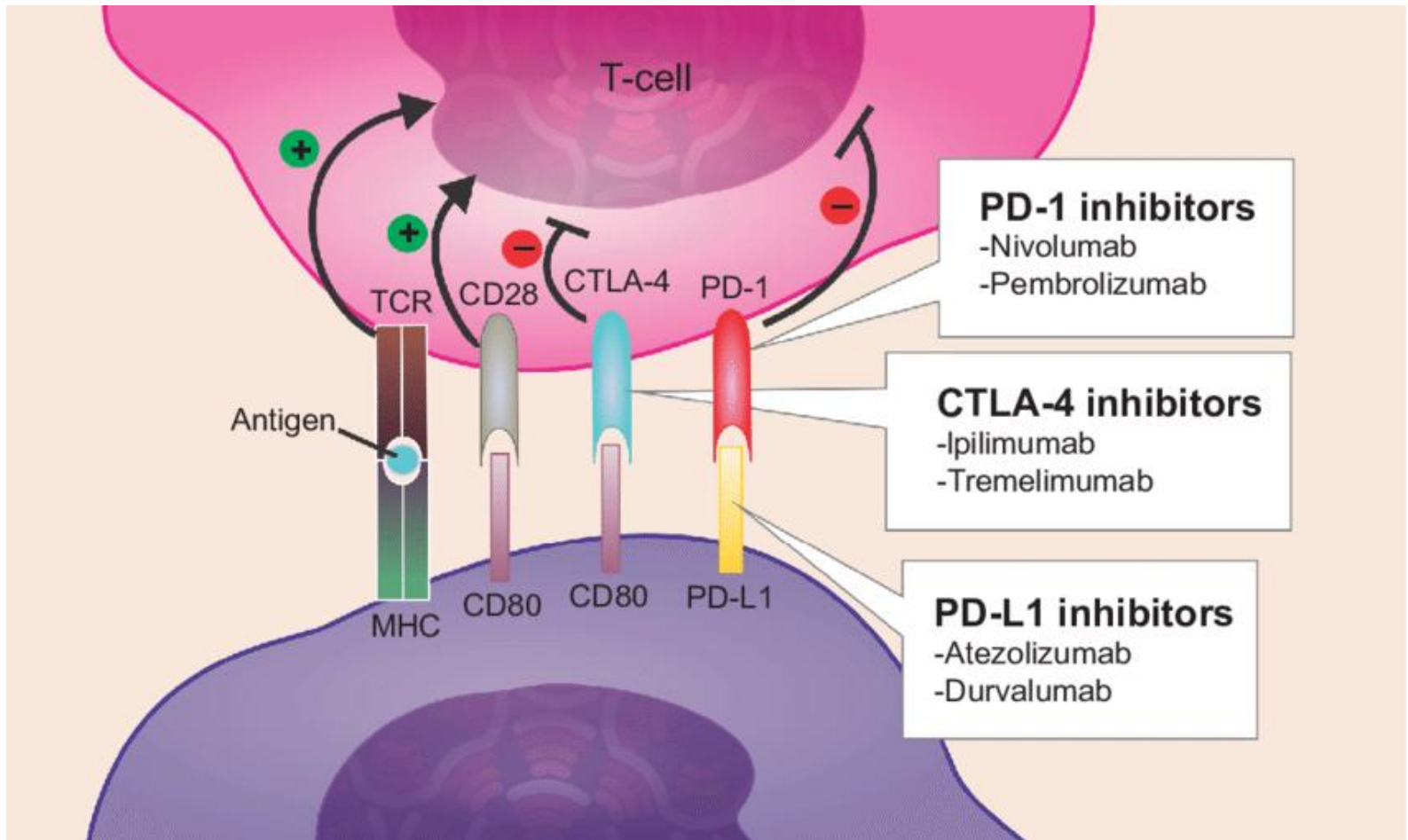
Obr. 2 Nežádoucí účinky při léčbě cetuximabem.

Radiodermatitis



Vedlejší nežádoucí účinky imunoterapie

Checkpoint inhibitory





Encephalopathy, aseptic meningitis, paresthesias, weakness

Hypophysitis



Sicca syndrome

Thyroiditis



Myocarditis

Pneumonitis



Diarrhea, colitis, perforation, megacolon



Lupus nephritis, acute interstitial nephritis



Hepatitis



Myositis



Vasculitis



Inflammatory arthritis

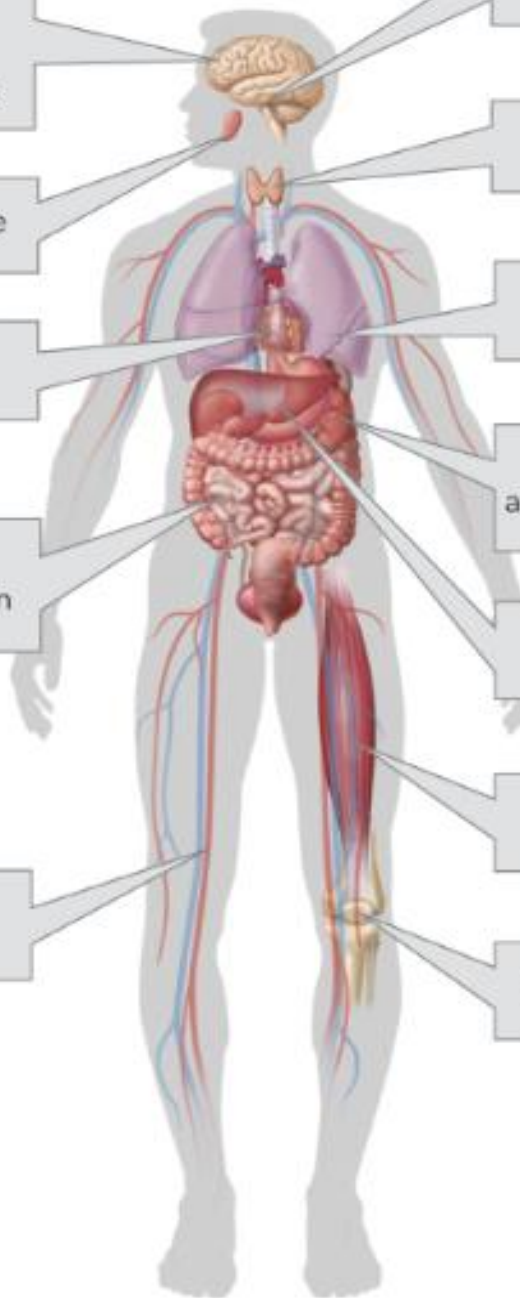


Table 2. Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Blockade

Immune-Mediated Adverse Event	Symptoms	Management
Colitis	Diarrhea, abdominal pain, blood in stool	Antidiarrheal agents followed by systemic corticosteroids
Pneumonitis	Dyspnea, cough	Systemic corticosteroids
Hepatitis	ALT/AST, bilirubin elevation	Systemic corticosteroids; mycophenolate mofetil if refractory
Dermatitis	Pruritic/macular/papular rash, Stevens-Johnson syndrome (rare), toxic epidermal necrolysis (rare)	Topical betamethasone or oral antihistamines; systemic corticosteroids if refractory
Neuropathy	Sensory/motor neuropathy, Guillain-Barré syndrome (rare), myasthenia gravis	Systemic corticosteroids
Endocrinopathy	Hypo- or hyperthyroid, hypopituitarism, adrenal insufficiency, hypogonadism, Cushing syndrome (rare)	Systemic corticosteroids with appropriate hormone replacement (potentially long term)
Other irAEs	Arthritis, nephritis, meningitis, pericarditis, uveitis, anemia, neutropenia	Organ system specific

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; irAEs, immune-related adverse events

Based on *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(5):273-290.

Obecná doporučení pro řešení ir-AE při moderní imunoterapii (anti-CTLA-4, anti-PD-1 a anti-PD-L1 protilátek)

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v4.0	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
stupeň 1	<ul style="list-style-type: none"> • pokračování v léčbě s imunoterapií • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) • symptomatická léčba 	<ul style="list-style-type: none"> • častější monitorace • při zhoršení: viz stupeň 2–4
stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • přerušeni léčby s imunoterapií • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) • symptomatická léčba • pokud není do týdne zlepšení, tak zvážit p.o. kortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den) 	<p>při zlepšení do stupně 1 nebo baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • v případě nasazení kortikoidů jejich pomalé vysazování (po dobu 1 měsíce) • pokračování v léčbě s imunoterapií (možné při dávce prednisonu 10 mg/den a méně) • zvážit kontroly u specialisty dle povahy ir-AE
stupeň 3 a 4	<ul style="list-style-type: none"> • většinou trvalé ukončení léčby s imunoterapií* • zvážit hospitalizaci • vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) • symptomatická a podpůrná léčba • kortikoidy i.v. (methylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2× denně) nebo p.o. (prednison 1–2 mg/kg/den)** 	<p>při zlepšení do stupně 1 nebo baseline, kontrola symptomů</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomalé vysazování kortikoidů, min. po dobu 1 měsíce • pokračování v léčbě s imunoterapií je možné zvážit jen u vybraných toxicit stupně 3* (např. kožní exantém) • kontroly u specialisty dle povahy ir-AE <p>při nezlepšení – přidání dalšího imunosupresiva (infiximab, mykofenolát mofetil)</p>

ir-AE – imunitně podmíněné vedlejší účinky

* Toxicity vyžadující trvalé ukončení léčby s ipilimumabem jsou uvedeny v tab. 1 (dle SPC).

** Léková forma kortikoidů dle typu ir-AE, u akutních a život ohrožujících stavů je preferováno i.v. podání.

Incidence irAE u **ipilimumabu** (anti-CTLA-4 protilátka)

- toxicita stoupá s dávkou (G3/4 irAE: 0%...5%...18% - 0,3...3,0...10,0 mg/kg)
- **registrační studie s dávkou 3 mg/kg (irAE: 60%, G3/4 irAE: 10-15%)**
- úmrtí na irAE < 1% případů (nejčastěji na kolitidu a její komplikace)

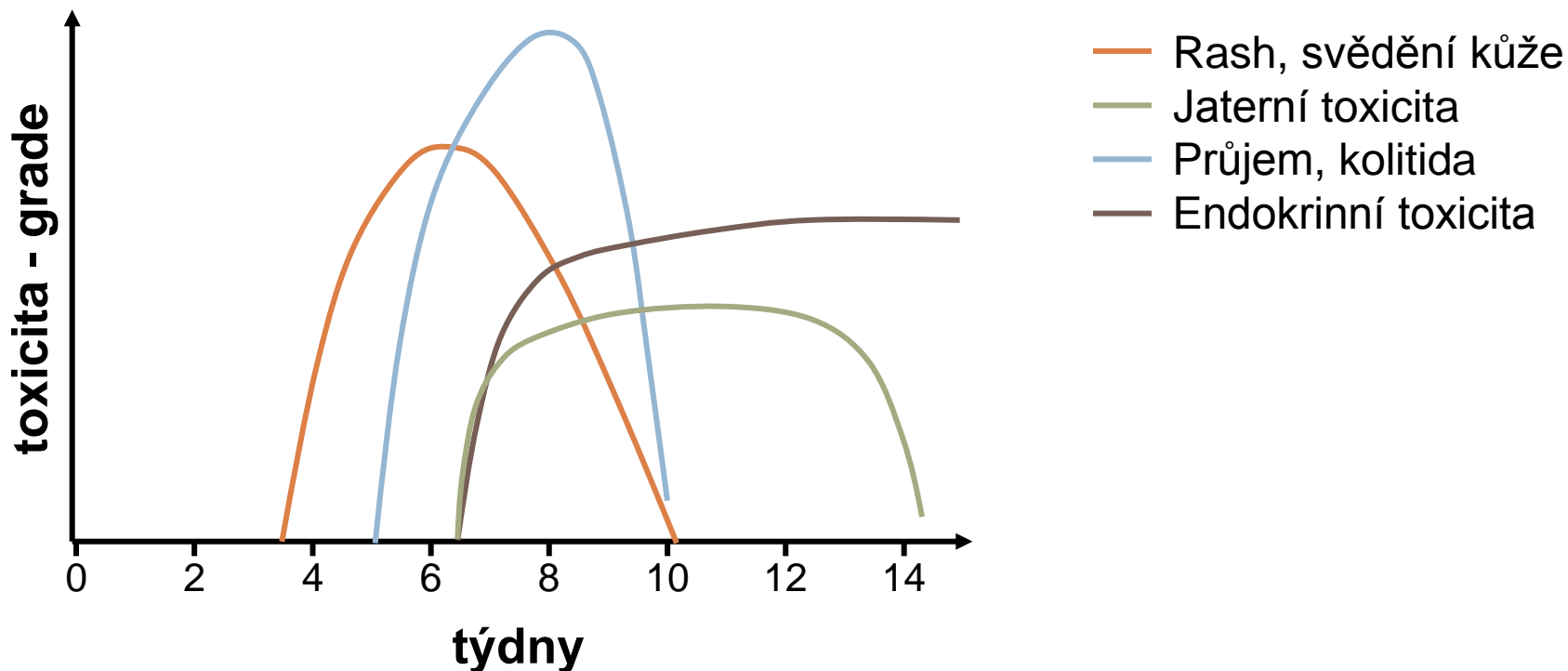
Časté (> 20%)

- Rash, svědění kůže (43,5%)
- Průjmy/kolitida (29%)

Méně časté (3% - 20%)

- **Endokrinopatie (7,6%):** hypofyzitida, thyroditida, insuficience nadledvin
- **Hepatitida/zvýšení jaterních testů (3,8%)**

Kinetika irAEs při léčbě **ipilimumabem**



- Výskyt **nejčastěji mezi 6-12 týdnem (do 3 měsíců) od započetí léčby**, ale možný již několik dní po první dávce nebo několik měsíců po ukončení léčby!
- U jednoho pacienta může být více irAE!
- **Zlepšení do 2-6 týdnů (GIT...játra...kůže), nejpomaleji endokrinopatie (medián 20 týdnů)**

Incidence irAE u **nivolumabu** a **pembrolizumabu** (anti-PD-1 protilátky)

AE category Patients reporting AE, %	NIVO monotherapy (N=576)	
	Any grade	Grade 3–4
Any AE	49.0	3.6
Skin	34.0	0.7
Pruritus	17.2	0.2
Rash	12.7	0.3
Vitiligo	7.8	N/A
Gastrointestinal	13.4	1.2
Diarrhea	12.7	0.5
Endocrine	7.8	0.3
Hypothyroidism	4.2	0
Hyperthyroidism	2.1	0.2
Hepatic	4.2	1.0
Aspartate aminotransferase increased	2.8	0.3
Alanine aminotransferase increased	1.9	0.7
Pulmonary	1.9	0
Pneumonitis	1.7	0
Renal	1.4	0.3
Blood creatinine increased	0.5	0

- **Srovnání s ipilimumabem**

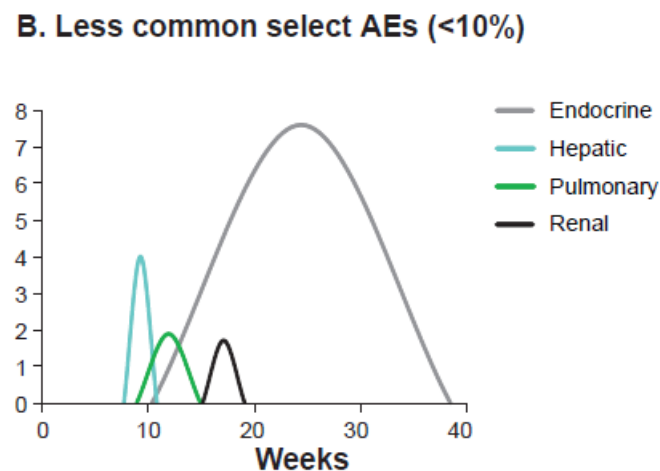
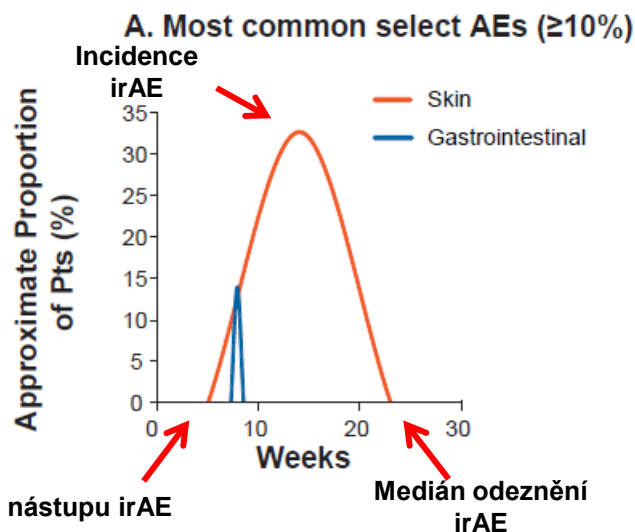
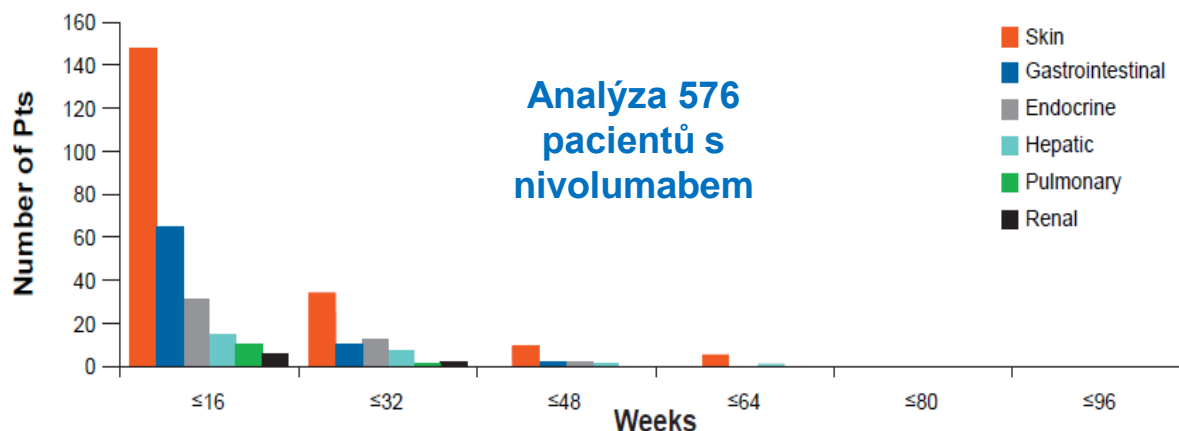
- **Obecně méně časté a méně vážné, ale také mohou být fatální !!!**
- **Častěji pneumonitida, u endokrinopatií častěji thyreopatie**
- **Není dávková závislost**

- **Nivolumab a pembrolizumab mají podobný profil irAE**

➤ 4 studie s NIVO u melanomu s dávkou 3 mg/kg á 2 týdny; 2 studie 1. fáze (**CA209-003**: 17 pac., **CheckMate 038**: 85 pac.) a 1 studie 3. fáze (**CheckMate 037**: 268 pac.) u předléčených pacientů a 1 studie 3. fáze u nepředléčených pacientů (**CheckMate 066**: 206 pac.)

Kinetika irAEs při léčbě nivolumabem

- Většina irAEs se rozvine **do 6 měsíců**, medián irAE se pohybuje od 5.0 do 15.1 týdnů



Průjem/kolitida

- IPI (30%, G3/4 u 5-8%), anti-PD-1 (10-15%, G3/4 u 1-2%)
- nástup po 6 týdnech, **pozor případy s úmrtím!**

Vždy pátrat po infekční příčině (včetně toxinů *Cl. Difficile*) a dietní chybě.

Léčba:

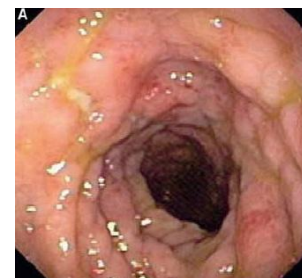
- dieta, loperamid p.o.
- kortikoidy – lék první volby u neustupující G2, G3/4 toxicity, neužívat preventivně!
- infliximab 5 mg/kg i.v.

Spolupráce s gastroenterologem

CTC: diarrhea/colitis

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4–6 stools per day over baseline; IV fluids indicated <24 hours moderate increase in ostomy output compared to baseline; not interfering with ADL	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; IV fluids ≥24hours hospitalisation; severe increase in ostomy output compared to baseline; interfering with ADL	Life-threatening consequences (e.g. haemodynamic collapse)	Death
Colitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe abdominal pain; change in bowel habits; medical intervention indicated; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: a disorder characterised by inflammation of the colon



Závěr...

- Vždy je třeba definovat léčebný záměr onkologické léčby (kurativní v paliativní)
- Pečlivé zhodnotit celkový funkční stav a přidružená onemocnění před zahájením léčby
- Pravidelně systematicky hodnotit nežádoucí účinky léčby a kvalifikovaně je řešit
- V léčbě nežádoucích účinků a symptomů je třeba postupovat podle doporučených standardů, často ale metodou individuálního terapeutického „pokusu-omylu“)

Závěr...

- Efektivní léčba vedlejších nežádoucích účinků protinádorové terapie je klíčem k úspěšné léčbě

Traditional palliative care



Early palliative care

