

Komplikace cílené (biologické) léčby vyžadující intenzivní péči

Jiří Vyskočil^{1,2}

1. Anesteziologicko-resuscitační oddělení/jednotka intenzivní péče, MOÚ

2. interní ambulance, MOÚ

XII. KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI INTENZIVNÍ MEDICÍNY

- **Úvod**
- **Kardiotoxicita cílené léčby**
- **Nekardiální toxicita cílené léčby**
 - GIT, hepatotoxicita, plicní toxicita
- **Moderní imunoterapie a její toxicita**

„Biologická“ (cílená) léčba solidních nádorů

- Hormonální léčba - ideální?
 - **tamoxifen**, anastrozol, letrozol, exemestan, fulvestrant, bicalutamid, LHRH, abirateron, enzalutamid
- Protilátky (chimerické, humanizované, humánní)
 - VEGF – **aflibercept**, **bevacizumab**, ramucirumab
 - HER2 – **trastuzumab**, pertuzumab
 - EGFR – **cetuximab**, panitumumab
- Tyrozinkinázové inhibitory
 - **sunitinib**, **sorafenib**, pazopanib, axitinib, vemurafenib, imatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, kabozantinib
- mTOR inhibitory – **temsirolimus**, **everolimus**
- PARP inhibitory, CD4/6 inhibitory – **palbociclib**, **olaparib**
- Imunoterapie – **interleukiny**, **interferony**
- „checkpoint“ inhibice – **antiPD1 (nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab)**, **anti CTLA4 - ipilimumab**
- Použití: **nádory prsu, hlavy/krku, GIT, plic, ledvin, GIST, cervixu, ovaria, melanom, štítnice, jater, prostaty...**

Kardiotoxicita klasické a cílené léčby

cytostatikum	Incidence %	Ne-cytostatikum	Incidence %
Doxorubicin 400mg/m ²	3-5	Trastuzumab	1.7-20
Epirubicin 900mg/m ²	1-11	Bevacizumab	1.6-4
Mitoxantron 120mg/m ²	2.6	Sunitinib	2.7-19
Cyklofosfamid HD	7-28	Pazopanib	7-11
Ifosfamid 10mg/m ²	0.5	Sorafenib	4-8
Docetaxel	2.3-13	Imatinib	0.2-2.7
Paclitaxel	<1	Bortezomib	2-5

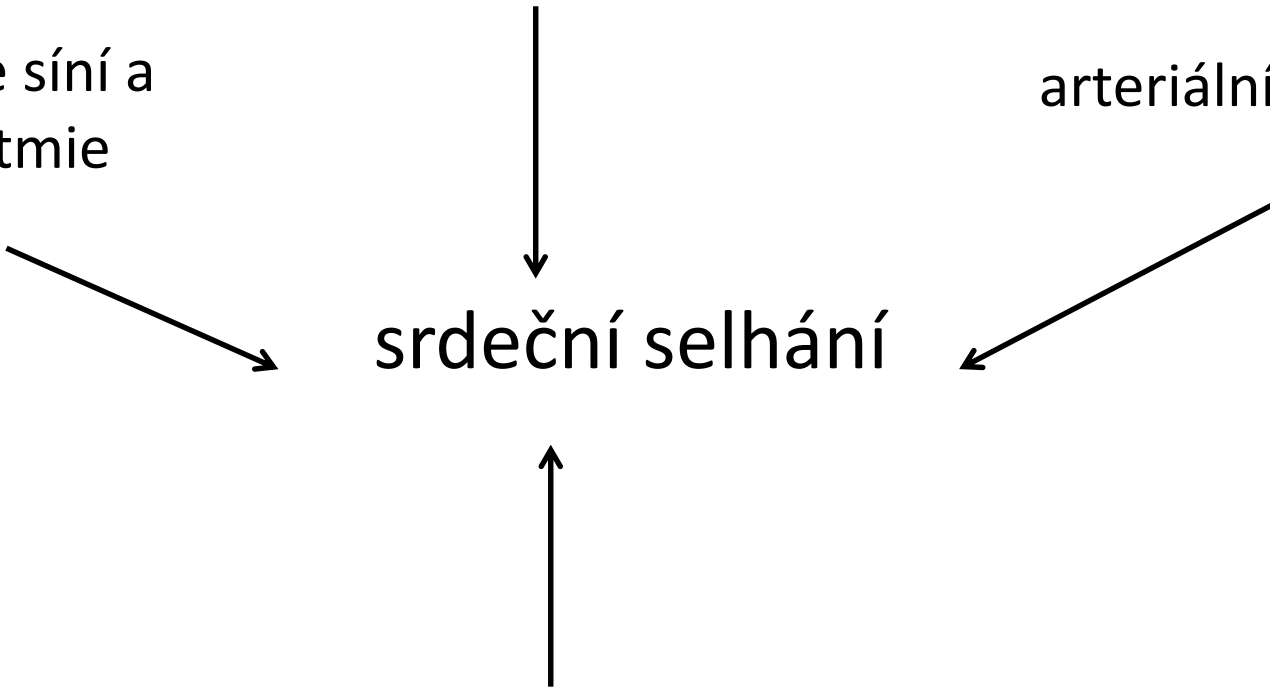
trombembolická nemoc

fibrilace síní a
jiné arytmie

arteriální hypertenze

srdeční selhání

ischemická choroba srdeční a aterosklerosa



Trombembolická nemoc (plicní hypertenze, cor pulmonale)

- TEN předchází nebo komplikuje maligní onemocnění
- plicní embolie bývá často sukcesivní s rozvojem chronické postembolizační plicní hypertenze a cor pulmonale s pravostranným srdečním selháváním
- 20% nově zjištěných TEN je u pacientů s malignitami
- riziko TEN u onkologických pacientů je 6-7x, 50% výskyt TEN při pitvě u pacientů s malignitou
- Vyšetření: UZ duplex, angioCT , ne D-dimery

Rizikové faktory TEN

- přímý prokoagulační efekt: exprese tkáňového faktoru (TF), uvolňování TF bearing microparticles tumorem, přítomnost tzv cancer procoagulant (aktivuje f.X)
- nepřímý prokoagulační efekt: zvýšená produkce NETS (neutrophil extracellular traps), obecně prozánětlivé ladění organismu
- běžné rizikové faktory na straně pacienta + operace, sepse, přítomnost CVK, lymfedémy
- rizikové malignity: karcinom pankreatu (19,2%), žaludku (15,8%), plic (13,9%), lymfomy, mnohočetný myelom gynekologické malignity, karcinom prostaty (chronický DIK)
- systémová chemoterapie, **anti-VEGF terapie**, G-CSF, EPO, převody trombokoncentrátů, **tamoxifen (RR 3,5)**, kortikoidy

Profylaxe a terapie TEN

Profylaxe

- LMWH doporučena u všech hospitalizovaných pacientů se známou malignitou (NCCN, ESMO, pokud nejsou KI)
- při KI intermitentní pneumatická komprese +/- kompresní punčochy
- perioperačně 7-10 dní, u pacientů po rozsáhlých břišních/pánevních zákrocích minimálně 28 dní (LMWH), **pozor na tamoxifen!**

Terapie

- Akutně LMWH v terapeutické dávce
- Trombolýza u indikovaných stavů (riziko v. prognosa, CAVE četné kontraindikace)

Arteriální hypertenze a hypertenzní krize

- nečastější komorbidita u onkol. pacientů (37%)
- významný rizikový faktor pro kardiotoxicitu
- **trombotická mikronagiopathie v glomerulech**
- **inhibice syntézy NO**
- **relativní redukce kapilárního řečiště**
- **aktivace RAAS**
 - **Bevacizumab, aflibercept, ramucirumab**
 - **multikinázové inhibitory** (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, imatinib)

Hypertenzní krize

- Emergentní (poškození nastalo)
 - vzácné
- Urgentní (poškození hrozí)
 - Akcelerovaná HT u nově nastavené antiangiogenní terapie

terapie

- Tenziomin, Enap p.o. (i.v.) + nastavit na **ACEI/ARB**
- Metoprolol
- Anxiolytika
- Diuretika
- **BKK** – amlodipin
- Blokátory alfa 1 – urapidil

Fibrilace síní a jiné arytmie (AF)

- **FISI:**
 - 1-2% v populaci, u onkol. pacientů je incidence až 3x vyšší
 - IL2, interferony, rituximab, TKI, nivolumab, cetuximab, panitumumab
- **SVT:** inteferony
- **Komorové tachykardie/fibrilace:** interferony, IL-2, rituximab
- **Prodloužení QT (TdP):** lapatinib, crizotinib, pazopanib, vandetanib

Velmi důležitou roli hraje iontová dysbalance – NUTNO sledovat všechny ionty včetně Mg pro výrazný sklon k hypomagnesemii

Ischemická choroba srdeční

- **Bevacizumab, sorafenib, sunitinib** – akutní formy
 - riziko trombotizace koronárního řečiště
 - poškození endotelií
 - prokoagulační status
- principy léčby stejné jako u neonkologické populace

Srdeční selhání

Trastuzumab ≥ pertuzumab, T-DM1 (karcinom prsu)

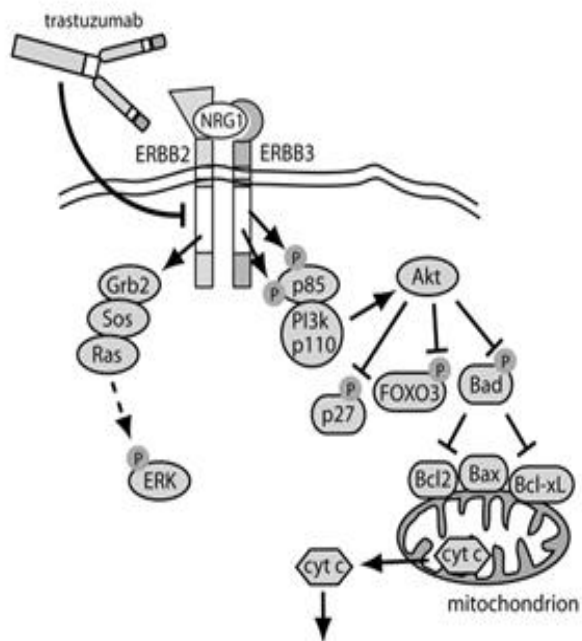
- interakce s dráhami hrajícími roli v kontraktilitě (SRC, FAK, ERK)
- indukce apoptózy

Tyrozinkinázové inhibitory (karcinom ledvin, jater, GIST)

- Inhibice ribosomální S6, RAF1 a BRAF, ovlivnění ERK kinázové kaskády – indukce apoptózy, zhoršení odpovědi na stresový inzult
- Rozvoj v týdnech až měsících, **riziko rychlé dekompenzace** v závislosti na interkurencích
- **terapie: standardní léčba srdečního selhání**

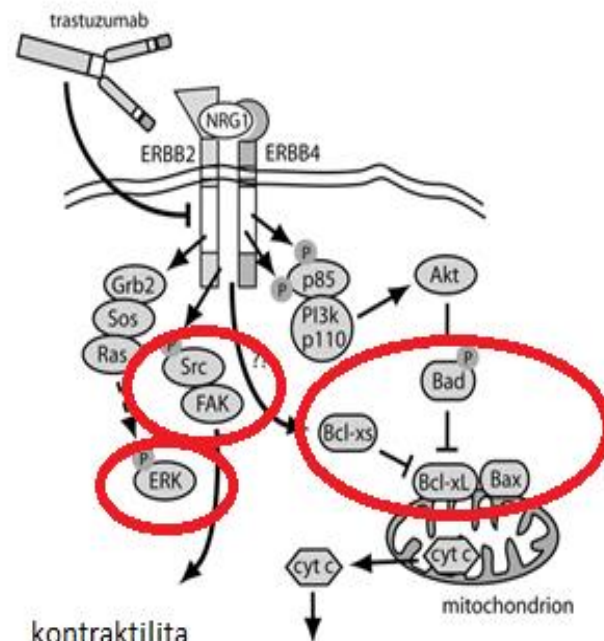
Mechanismus účinků na kardiomyocyt

karcinomová buňka - prs



aktivace kaspáz - apoptóza

kardiomyocyt



kontraktilita

aktivace kaspáz - apoptóza

Mukositida

- **TKI, inhibitory mTOR** (cytotoxické poškození epitelí)
- **imunoterapie** (antiCTLA4,antiPD1)
 - udržení aktivovaných T lymfocytů
 - charakter autoimunitního onemocnění
- stomatitida, esofagitida, gastritida, postižení jejunum/ilea/colon
- aftosní stomatitidy....toxické megakolon

Mukositida

- závažnost závisí na
 - četnosti průjmů (G3 7-9 stolic, G4 >9)
 - stupni hydratace (hypotenze, AKI)
 - přítomnosti neutropenie
 - charakteru základního onemocnění
 - komorbiditách (CHSS, CHICHS, DM, CKD, CHOPN)
- Indikace k příjmu na JIP/ARO
 - toxicita G3,4
 - progresse na zavedené terapii
 - febrilní neutropenie

Mukositita - terapie

- Adekvátní hydratace
- Suplementace iontů
- Parenterální výživa
- Loperamid – u průjmů G 1-2
 - Max 8tbl a 2mg denně
- Octreotid – G3,4, u RTG obrazu paralyt. Ileu
 - 25-50 mcg/hod i.v. kontinuálně
- Kortikosteroidy u imunitně podmíněné kolitidy
- ATB (Normix, Metronidazol, Ciphin) ke zvážení

Jaterní selhání

- **TKI, mTOR inhibitory, CD4/6 inhibitory, PARP inhibitory, imunoterapie**
- Elevace bilirubinu (G3 1,5-3N, G4 >3xN)
- Elevace AST/ALT/ALP/GGT (G3 5-20xN, G4 >20N)
- Klinicky G4 hepatální koma

Terapie

- standardní komplexní terapie jaterního selhání
- kortikoidy u imunopatologické etiologie

Plicní toxicita

- RTOG – G1-4 (analogue NYHA)
- **Intersticiální pneumonitida** – TKI, mTOR inh., imunoterapie
- **Pleurální výpotky** – TKI (dasatinib, imatinib)
- **Bronchospasmus** – jako součást alergické reakce při aplikaci chimerických protilátek
- **Hemoptýza** – bevacizumab

Terapie

- symptomatická
- kortikoterapie u imunitně podmíněné toxicity

Moderní imunoterapie – ,checkpoint' inhibice

- největší úspěch onkologie v posledních letech
- PL proti kontrolním bodům imunitní reakce (blokády inhibiční receptorů na bb. imunitního systému nebo nádoru)
 - **PL proti receptoru apoptózy** – antiPD1 (**nivolumab**, **pembrolizumab**), nebo ligandu anti PDL1 (**atezolizumab**) – brání inhibiční interakci PD1 a PDL -1/2 (PD1 – na T, B lymf, dendr bb, PDL-1/2 – produkován nádorem)
 - melanom, NSCLC, RCC, karcinom MM
 - **antiCTLA4** – cytotoxický T lymfocytární antigen – udržuje aktivaci T lymfocytů (**ipilimumab**)
 - maligní melanom

Imunoterapie II

- prolomení imunotolerance proti nádoru
- prolomení imunotolerance proti normálním tkáním
 - imunitně podmíněné vedlejší účinky (irAEs)
 - Incidence G3-4 toxicity 5-15%
 - nutná okamžitá imunosupresní terapie –
kortikoidy (G2 0,5-1mg prednison/kg, G3-4 1-2mg/kg SoluMedrol)

Imunoterapie - irAES

Kolitida – sestupný tračník (po 5. týdnu i dříve)

- G2 (4-6 stolic), křeče bolesti břicha, hlen/krev ve stolici
 - symptomatická léčba, hydratace, loperamid
- G3,4, (7 a více stolic), trvalá bolest břicha, ileus, perit. Iritace
 - ? Sigmoidoskopie
 - Solumedrol 1-2mg/kg 1-2xdenně
 - Při progresi Infliximab 5mg/kg event mykofenolát mofetil 0,5-1g i.v. 1-2xdenně

Imunoterapie - irAES

Hepatopatie - po 6 týdnech

- Elevace AST/ALT, bill, teploty, nauzea, pruritus, hepatomegalie
- Vyloučit inf. etiologii, anti ANA, SMA
- G3-4 (AST, ALT $>8 \times$ ULN, bil >5 ULN)
 - ? Biopsie
 - SoluMedrol 1-2mg/kg 1-2xdenně...
 - Mykofenolát 0,5-1g 1-2xdenně při progresi....TX

Imunoterapie - irAES

Endokrinopatie – 7-12 t.po zahájení, max 12-24t

- Hypopituitarismus - hypofysitida
- Hypofunkce nadledvin
- Hypo/_{hyper}-funkce štítnice (až 40%)
 - fT3,4, TSH, antiTPO, ranní kortizol, ACTH, testosteron, FSH, LH, MRI mozku
 - SoluMedrol 1-2mg/kg 1-2xdenně (event hydrocortison) + hormonální substituce

Cílená terapie a operace

- **antiangiogenní terapie** (anti VEGF, TKI)
 - zhoršení hojení
 - riziko krvácení po výkonu
 - nutno vysadit před výkonem
 - Sunitinib, sorafenib, pazopanib – 14 dní
 - Bevacizumab 6 týdnů
- **Hormonální terapie** – Tamoxifen
 - Riziko EAP
 - Vysazujeme 3 týdny před výkonem
- **Kardiotoxická cílená léčba** (anti HER2, TKI)
 - rizikové pacienti (I10, věk, DM, CKD) ECHO před výkonem

Závěr

- Výraz ‚biologická léčba‘ je zavádějící
- Spektrum nežádoucích účinků je jiné
 - na rozdíl od klasické CHT jsou NUL přetrvávající kontinuálně po dobu užívání
 - nástup toxicity s latencí až 6 měsíců
 - srovnatelně kardiovaskulárně toxické
 - nová toxicita ir-AES vyžadující multidisciplinární přístup

Děkuji za pozornost

