

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK / REVIEW ARTICLE

# PODPŮRNÁ TERAPIE V HEMATOONKOLOGII SUPPORTIVE CARE IN HEMATOONCOLOGY

Tomáš Kupsa <sup>1,2</sup>, Jan M. Horáček <sup>1,2</sup> ✉, Martin Jakl <sup>1,2</sup>, Pavel Skořepa <sup>1</sup>, Martin Štajer <sup>1,2</sup>, Ladislav Jebavý <sup>1,2</sup>, Pavel Žák <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové, Česká republika

<sup>2</sup> IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, Česká republika

Přijato 30. června 2021.

Akceptováno 4. srpna 2021.

Zveřejněno 4. března 2022.

### Souhrn

V posledních letech byl díky zavedení nových léčebných postupů dosažen signifikantní pokrok v intenzivní léčbě mnoha hematoonkologických onemocnění. Se zavedením nových léčebných postupů přichází nové nároky na podpůrnou terapii. V tomto článku poskytujeme stručný přehled nejčastějších nároků na podpůrnou péči v modelové situaci autologních či alogenních transplantací krvetvorby a vysvětlujeme důvody a přínos aplikace konkrétních postupů. Vzhledem k podobnému orgánovému poškození při zevním ozáření a intenzivní chemoterapii popisujeme možnosti aplikace současných postupů podpůrné péče u nemocných s akutní nemocí z ozáření. Současné popisujeme nové nároky na podpůrnou terapii v hematologii. Cílem článku je popsat rizika a objasnit patologické mechanismy u imunosuprimovaných nemocných a zvýšit všeobecné povědomí o možnostech podpůrné péče, které lze aplikovat napříč interními i chirurgickými obory medicíny.

*Klíčová slova: podpůrná terapie; hematoonkologie; imunosuprese; pancytopenie; ozáření*

### Summary

Recently, a significant improvement in treatment outcomes throughout hematologic malignancies has been achieved. Innovative treatment approaches require new modalities of supportive care. In this article, we review common requirements on supportive care in oncology and hematopoietic cell transplantation and elucidate the reasoning of this treatment. Due to similar organ affection as in patients after high-dose chemotherapy, we also find possibilities of applying these procedures in patients after high-dose external irradiation. Further, we describe new requirements on supportive care in hematology. Our aim is to increase the general knowledge about severe immune suppression and specific complications in these patients, which can be useful throughout internal medicine and surgery disciplines.

*Key words: supportive care; hematooncology; immunosuppression; pancytopenia; irradiation*

✉ Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové, Česká republika  
jan.horacek@unob.cz

## Význam podpůrné terapie

Hematologická onkologie prochází v posledních letech signifikantním vývojem nejen z hlediska dostupnosti nových léků, ale i zcela nových léčebných modalit. I přes vývoj v poslední době zůstává u většiny nemocí nadále základem léčby chemoterapie, která zasahuje nádorové buňky neselektivně a vždy vede ke konkomitantnímu poškození populací zdravých buněk v organismu. Při intenzivní onkologické léčbě je poškození normální buněčné populace spojeno s rizikem závažných komplikací a prakticky limituje další navyšování dávek chemoterapie. Proto bývá ke zvýšení efektivity doplňována cílenou terapií, která je více selektivní na konkrétní populaci maligních buněk. U některých nemocí, například akutní lymfoblastické leukemie nebo mnohočetného myelomu, vedou tyto nové léčebné možnosti k výrazně lepší odpovědi na léčbu i celkovému přežití nemocných. Tato tzv. multimodální terapie (kombinace přístupů chirurgických, radioterapie, chemoterapie, tzv. biologické terapie a dalších) přináší pokrok v léčbě nádorových onemocnění. I tato velmi účinná léčba bývá aplikována cyklicky, neboť samostatné podání jednoho cyklu léčby téměř nikdy nestačí k úplné eliminaci maligních buněk z organismu.

Dnešní multimodální protinádorová terapie je pro nemocného i zdravotníky náročná a bez dokonalé podpůrné léčby již prakticky nemožná. Při intenzivní terapii jsou jinak vedlejší účinky léčby v neúnosném procentu případů těžké až fatální. Hledání cest k profylaxi a terapii komplikací základní protinádorové léčby vedlo postupně k vytvoření samostatné léčebné modalit, označované jako **podpůrná terapie**. Podpůrná terapie je souhrnem opatření profylaxe a léčby komplikací základní protinádorové léčby. Jejím cílem je zlepšit toleranci, průběh a výsledek léčby. Jde o celý systém činností, a to ve srovnání s pouhou symptomatickou terapií racionálnější, sofistikovanější, avšak také medicínsky, technicky i ekonomicky náročný. Adekvátní podpůrná terapie umožňuje zvládnutí období po intenzivní cytostatické léčbě a dodržení požadovaných intervalů mezi jednotlivými cykly léčby. Tím zvýší její bezpečnost i efektivitu. Zavedení nových léků a léčebných postupů přináší nové nároky na podpůrnou péči. Současně platí, že všechny takto vzniklé stavy mohou sloužit jako modelové situace akutní nemoci z ozáření.

Součástí komplexní podpůrné terapie v hematologii jsou:

- profylaxe a terapie infekčních komplikací;
- substituční terapie transfuzními přípravky a krevními deriváty;
- nutriční zajištění nemocných a řešení metabolických komplikací;
- profylaxe a terapie nevolnosti a zvracení;
- terapie bolesti;
- řešení psychologických problémů.

### 1. Profylaxe a terapie infekčních komplikací

Infekce představují časté a závažné komplikace u hematologicky nemocných, zejména po alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Infekčním komplikacím je věnována značná pozornost již od počátků rozvoje hematologie a transplantací medicíny (1). Vznik a rozvoj infekcí u onkologicky nemocných je důsledkem snížené obranyschopnosti, na které se podílí:

- poškození mechanických ochranných bariér, především sliznic a kůže invazivně rostoucím nádorem nebo iatrogeně (poškození cytostatiky a ostatními léčivy, léčebně indikovaným ozářením, cévními nebo močovými katétry atd.);
- neutropenie, nejčastěji jako důsledek protinádorové léčby;
- porucha normálních imunitních mechanismů, a to humorálních i buňkami zprostředkovaných.

Infekce v agranulocytóze probíhají odlišným způsobem. Nástup sepse bývá mnohem rychlejší a drtivější. Lokální příznaky (zánětlivý infiltrát) bývají v agranulocytóze vyjádřeny omezeně, hnis se netvoří. Bývá přítomen otok, proteplení se zarudnutím a bolestivost v místě zánětu. Celková dynamika v krevním obraze bývá omezeně vyjádřena. S regenerací v granulocytech může být naopak spojeno zhoršení lokálních zánětlivých projevů. Je třeba adekvátně posoudit tíži imunosuprese, neboť původci mohou být i tzv. **oportunní patogeny**, tj. mikroorganismy, které jsou u zdravého jedince pouze běžnými komenzály.

### **Profylaxe infekčních komplikací**

Za nejvýznamnější postupy se považuje:

- Snížení expozice nemocného vůči exogenní infekci (režimová opatření). Začíná jednoduchými opatřeními: důsledné mytí rukou ošetřujícího personálu, izolace nemocného v samostatném pokoji a důsledné dodržování hygieny nemocného. Opatření lze zpřísnovat až k vytvoření tzv. **reverzní izolace**. Reverzní neboli obrácená izolace proto, že jde o opatření opačná, nežli na infekčních odděleních, kde chráníme okolí před nebezpečnou infekcí od nemocného. V reverzní izolaci chráníme pacienta před nebezpečnou flórou z okolí a od personálu. Předměty přicházející do styku s nemocným jsou sterilizovány, je zajištěna nízkobakteriální strava, zejména je důležité snížit expozici plísním v potravinách. Voda a vzduch jsou filtrovány vysoce účinnými filtry. Uvnitř izolačního boxu je udržován přetlak vůči okolí a je snaha usměrnit proudění vzduchu na laminární, což omezuje víření prachových částic a generaci aerosolů. Ekonomická náročnost a sporný profit velmi striktních opatření vedly v poslední době k jisté racionalizaci. V různé míře si však tato opatření zachovávají všechna pracoviště, i když ne zcela jednotně.
- Snížení nebezpečí endogenní infekce – z infekčních fokusů a oportunní bakteriální flóry normálně se vyskytující v horní části dýchacího a dolní části gastrointestinálního traktu. Provádí se tzv. selektivní dekontaminací bakteriální flory, dříve prováděné neresorbovatelnými kombinacemi léků podávanými perorálně, dnes se používají především fluorochinolony (2).
- Cílená antiinfekční profylaxe – uplatňuje se především u pneumocystové pneumonie (Cotrimoxazol), herpetických infekcí (aciclovir, valaciclovir), invazivních mykotických infekcí (fluconazol, vorikonazol, posaconazol) (3).
- Zkrácení období neutropenie – použitím hematopoetických růstových faktorů v indikovaných případech. V našich podmínkách se používá G-CSF (filgrastim), existuje i pegylovaná forma (peg-filgrastim) (4).
- Posílení imunologických mechanismů – je dosud slabinou dnešní medicíny, není k dispozici spolehlivý prostředek. Byly zkoušeny různé imunomodulátory, podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) (5), profylaktických vakcín a očkování (6, 7) po alogenní transplantaci krevtvořných buněk.
- Metabolická kompenzace a rehabilitace – adekvátní korekce hyperglykemií (z různých příčin) a obecně vnitřního prostředí lze snížit riziko infekčních komplikací. Stejně tak dechová a pohybová rehabilitace jsou nezbytnou prevencí pneumonií a dekubitů u dlouhodobě zesláblých nemocných, u kterých jsou infekční komplikace četnější, mívají protražovaný průběh a vedou k dalšímu prohloubení sarkopenie se všemi negativními důsledky.

### **Terapie infekcí**

Základem úspěšného zvládnutí infekcí u imunouprimovaných je včasné rozpoznání rizik a surveillance mikrobiálního osídlení. Znalost mikrobiálního osídlení pacienta ovlivní volbu antibiotika v případě komplikací. Zároveň umožní v pravidelných intervalech vyhodnocovat osídlení multirezistentní nosokomiální mikroflórou a přijímat další bariérová opatření. V případě horečky nebo sepse v neutropenii se postupuje podle obvyklých pravidel: odběry hemokultur a kultivace z podezřelých míst, empirické podání širokospektrých antibiotik a pozdější deeskalace či selektivní zacílení na původce. Lékem volby bývá zpravidla Piperacillin/Tazobactam nebo cefalosporin III. generace. Pro terapii zejména v případech **febrilní neutropenie** (bez prokázaného etiologického agens) jsou vypracována speciální schémata. Vždy je nutno myslet na možnost katetrové sepse. V případě neúspěchu antibakteriální léčby připadá v úvahu mykotická (8) nebo virová infekce, rozšiřuje se antimykotická nebo antivirová terapie, která bývá často podávána již profylakticky.

Diagnosticky cenné zobrazovací metody jsou zejména HRCT plic a CT vedlejších nosních dutin k průkazu pneumonií a mykotických infekcí. PCR metody se uplatňují v detekci cytomegaloviru (CMV) (9) a dalších virových agens např. v tekutině z bronchoalveolární laváže (BAL) nebo ze séra. Stanovení aspergilového galaktomananu v séru nebo tekutině z BAL má význam nejen diagnostický. Pokud je prováděn ze séra neutropenických pacientů pravidelně 2x týdně, indikuje jeho vzestup aspergilovou infekci (10) zpravidla několik dní před rozvojem klinických příznaků a předchází diseminaci mykózy. Léčba i tak musí být včasná a intenzivní. Profylaxe má být přísně individualizovaná podle stupně rizika u daného pacienta, což je podmíněno hlavně závažností a délkou trvání neutropenie.

## **2. Substituční terapie transfuzními přípravky a krevními deriváty**

Představuje jedno ze základních opatření podpůrné terapie. U imunosuprimovaných pacientů procházejících alogenní transplantací krvetvorných buněk podáváme všechny transfuzní přípravky deleukotizované a ozářené.

Podání erytrocytárních koncentrátů se řídí běžnými transfuzními pravidly. Při závažné trombocytopenii s krvácivými projevy se podávají trombokoncentráty (koncentráty krevních destiček) připravené separátory krevních elementů. Od jednoho dárce lze připravit  $3\text{--}5 \times 10^{11}$  destiček, což je dávka účinná k zástavě krvácení. Kvalitní koncentrát má obsahovat co nejméně leukocytů ( $< 10^6$ ) ke snížení imunizace nemocného, kdy dochází k vedlejším projevům a terapeutické neúčinnosti. Pak je nutno vybírat dárce shodné v základních parametrech HLA systému. Dále máme k dispozici erytropoézu stimulující preparáty (erytropoetiny) a analoga trombopoetinů v indikovaných případech.

Při sepsi u těžce neutropenických nemocných, kdy je nemožné zvládnout stav kombinovanou antibiotickou a antimykotickou terapií, lze zvažovat transfuzi granulocytů. Vzhledem k bezpečnosti a dostupnosti G-CSF a rizikům transfuze granulocytů od dárců je jednoznačně preferováno včasné zahájení stimulace granulopoézy růstovými faktory.

U pacientů se sekundární hypogamaglobulinemií provádíme substituci podáním intravenózních nebo subkutánních imunoglobulinů dle hladiny IgG v séru.

## **3. Nutriční zajištění nemocných a řešení metabolických komplikací**

Řídí se běžnými zásadami enterální a parenterální nutrice v situacích, kdy nemocný nemůže přijímat normální stravu co do její kvality a kvantity. Častou příčinou nedostatečného perorálního příjmu stravy bývá orální mukositida v neutropenii po léčbě. Při mírných formách mukositidy lze podávat nutriční podporou formou sippingu. Závažné formy mukositidy jsou spojeny s dysfunkcí celého gastrointestinálního traktu, proto přistupujeme k parenterální nutrici. Pro imunosuprimované pacienty, zejména po alogenní transplantaci krvetvorných buněk, jsou připravena speciální dietní doporučení (nízkobakteriální dieta, omezení expozice plísním).

Mezi specifické poruchy vnitřního prostředí při zahájení onkologické léčby patří syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrom) (11). Profylaxe této komplikace zahrnuje dostatečnou hydrataci, podporu diurézy, prevenci urátové nefropatie (podání alopurinolu nebo rasburikázy) a eventuálně i alkalizaci moči.

## **4. Profylaxe a terapie nevolnosti a zvracení**

Nevolnost a zvracení jsou vždy nepříjemně vnímány a činí při léčbě značné problémy. Bývají průvodními příznaky nádorů, ale podstatně se zhoršují chemoterapií nebo radioterapií. Mohou podstatně narušit příjem tekutin i stravy. Protinádorová léčba působí tyto obtíže periferním mechanismem (uvolnění serotoninu v trávicím traktu) nebo jeho uvolněním v CNS. Blokáda 5-HT<sub>3</sub> receptorů setrony omezí oba mechanismy (12). Blokace receptorů pro ostatní mediátory (receptory dopaminové, histaminové, muskarinové) má rovněž antiemetické působení.

Před chemoterapií nebo radioterapií je nutno nemocnému vysvětlit vznik těchto obtíží a nutnost léčby, aktivně ho povzbuzovat k pokračování v léčbě. Doporučují se dietní opatření (například studená jídla a tekutiny se snášejí lépe, je nutno je podávat v malých a častých dávkách). Hlavním farmakoterapeutickým prostředkem jsou **antiemetika**:

- antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptorů (setrony): ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron;
- fenothiaziny: thietylperazin (Torecan), chlorpromazin, aj.;
- antagonisté dopaminových receptorů: metoklopramid (Degan);
- glukokortikoidy (dexamethason): podporují nebo mají antiemetogenní efekt, proto je vhodné je kombinovat např. s antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptorů.

Doplňkovým lékem mohou být i benzodiazepiny (diazepam, alprazolam). Při radioterapii se k profylaxi nevolnosti používá také pyridoxin. Mezi nové možnosti kombinované antiemetické terapie patří kombinace setronů s blokátory NK<sub>1</sub> receptorů (13).

Intenzita antiemetické profylaxe se řídí emetogenním potenciálem protinádorové léčby a senzitivitou nemocného.

## **5. Terapie bolesti**

Bolestmi akutního nebo častěji chronického typu, somatickými či viscerálními, trpí většina onkologických pacientů (asi tři čtvrtiny). Je nutno věnovat čas anamnéze a zhodnotit intenzitu bolesti – používáme vizuální analogovou škálu (VAS). Léčba bolesti zahrnuje obecné zásady jako při bolesti z jiných příčin. Nejprve se snažíme o léčbu patologického procesu (chirurgické odstranění tumoru, radioterapie, chemoterapie). Pak se uchylujeme k symptomatické terapii, která na prvním místě zahrnuje farmakoterapii – od analgetik-antipyretik/nesteroidních antirevmatik, přes slabá opioidní analgetika až po silná opioidní analgetika. Kromě perorálního a intravenózního podání jsou často používány i transdermální analgetické náplasti. Analgetickou léčbu často podáváme v kombinaci s anxiolytiky a antidepresivy. Dále jsou k dispozici invazivní anesteziologické nebo neurochirurgické výkony, fyzikální terapie a psychoterapie. Závažné formy mukositivity, ať již po chemoterapii či iradiaci, bývají spojeny se značným dyskomfortem a velmi silnou bolestí. Bolest není objektivně měřitelná, často je jediným a nespecifickým vodítkem tachykardie, pro kterou nenacházíme s ohledem na tíži anémie, euvolémii a absenci febrilií jiné vysvětlení. Léčba bolesti má nejen lidský rozměr, ale utlumením stresové reakce pomáhá navození anabolických procesů, které jsou nutné k reparaci mukositivity.

V komplikovaných případech je přínosná spolupráce se specializovanou ambulancí pro léčbu bolesti. Pro preterminální stavy je vhodné využít hospice nebo lůžka paliativní péče, kde se kladě důraz na kvalitu života nemocných.

## **6. Řešení psychologických problémů**

Psychická zátěž pacienta podstupujícího onkologickou léčbu je značná. Poruchy nálady se vyskytují u podstatné části nemocných a nelze je ponechat bez adekvátní intervence (14). Současná psychoonkologie také uznává možnost psychosociálních stresů jako rizikového faktoru vzniku nádorů.

Psychické reakce a způsoby prožívání onkologické nemoci jsou podobné reakcím osob s jinými závažnými chorobami. Nemocný reaguje ve fázích. Podle Küblerové-Rossově jde o:

- období šoku;
- období agrese (nemocný si klade otázku, proč právě on byl postižen a jeho jednání je často zaměřeno proti okolí);
- období smlouvání (sami se sebou uzavírají smlouvy – chtěli by se ještě dožít toho a onoho, uchylují se k lidovým léčitelům atd.);
- období deprese;
- období smíření.

Řešení psychologických problémů nelze oddělit od ostatních postupů podpůrné terapie. Z osobních zkušeností lze konstatovat, že zlepšení psychiky nemocného je spojeno s lepší tolerancí nejen samotné protinádorové léčby, ale i dlouhodobé hospitalizace. V některých případech je přínosná spolupráce s klinickým psychologem a/nebo psychiatrem.

### **Specifické situace v hematologii**

#### **1. Extravazace cytostatik**

Cytostatika je nutno chápat jako mitotické jedy, které si zachovávají účinek na všechny dělící se buňky. Jejich ředění a aplikace musí být prováděno dle standardů správné laboratorní a klinické praxe a podléhá přísné kontrole. Jen některá cytostatika, jako například cytosin-arabinosid, mohou být v malých dávkách aplikována podkožně. Ostatní cytostatika, zejména u vysokodávkovaných režimů, musí být podávána striktně intravenózně. V případě podkožního podání hrozí nekróza měkkých tkání, která se s ohledem na biologickou povahu cytostatik hojí jen pozvolna v řádu týdnů. Proto je v případě vzniku extravazace cytostatika nutná včasná léčba, dle možnosti



odstranění podkožní kolekce roztoku a aplikace antidota nebo cílené terapie. S ohledem na vzrůstající množství takto podávané léčby se extravazaci cytostatik nelze zcela vyhnout, při dodržení správné klinické praxe bývají naštěstí vzácná. Při správné a včasné léčbě dle doporučených postupů (15, 16) se daří následky extravazace minimalizovat. Vhodnou prevencí extravazace cytostatik je zavádění portkatetrů nebo periferně zavedených centrálních žilních katetrů.

## **2. Neurotoxická protinádorová léčba**

Neurotoxická protinádorová léčba je popsána u klasických cytostatik, jako např. ifosfamid nebo cytosin-arabinosid ve vysokých dávkách. Nyní se opět dostává do popředí zájmu v souvislosti se syndromem z uvolnění cytokinů u moderní protinádorové léčby (17). Tím rozumíme bispecifické protilátky stimulující T-lymfocyty, jako například anti-CD19/anti-CD3 protilátka blinatumomab, a geneticky modifikované autologní lymfocyty, známé jako CAR-T buňky (Chimeric Antigen Receptor T-cells). Blinatumomab se podává samostatně, CAR-T buňky jsou podány po cytostatické přípravě jako infuze modifikovaných autologních, tedy tělu vlastních buněk. Léčba CAR-T buňkami patří mezi moderní buněčné terapie, umožňující dosažení kontroly nad nádorovou populací pomocí tělu vlastních imunitních mechanismů. Infuze CAR-T lymfocytů může vést k syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Tyto komplikace jsou časté zejména při léčbě preparáty anti-CD19 buněčné imunoterapie a souvisí se zcela novými požadavky na podpůrnou terapii v poslední době (18, 19). Již v přípravě na podání CAR-T lymfocytů je třeba vyloučit postižení centrálního nervového systému a profylakticky podávat antiepileptikum levetiracetam. S ohledem na obvyklou dobu rozvoje komplikací je třeba sledovat příjemce CAR-T buněk za hospitalizace ještě nejméně 10 dní po jejich podání.

CRS se rozvíjí 1-14 dní po infuzi CAR-T lymfocytů, medián doby vzniku jsou 2-3 dny od podání, jeho trvání může být 2-3 týdny. Medián doby trvání jeho trvání je 7-8 dnů. Rizikovými faktory těžkého CRS jsou vysoká nádorová nálož, vysoká hodnota laktát dehydrogenázy (LDH) u lymfomů a vysoká dávka CAR-T lymfocytů v infuzi. Diagnostika CRS je postavena na klinických příznacích: horečka, myalgie, artralgie, únava, hypotenze, kapilární leak s edémem podkoží a plic, výpotky tělních dutin, hypoxie, orgánová dysfunkce. Laboratorní ukazatele nejsou zatím součástí definice CRS, doporučuje se však sledování CRP a ferritinu. Léčba CRS grade 1 spočívá v podávání antipyretik, eventuálně lze použít fyzikální chlazení. Při rozvoji závažnějších forem CRS je třeba zahájit systémovou kortikoterapii a doplnit ji o terapii tocilizumabem, která je namířena proti aktivitě interleukinu-6 (IL-6).

ICANS je zapříčiněn aktivací endogenních nebo infundovaných T-lymfocytů a/nebo jiných efektorových imunitních buněk v CNS. V patofyziologii ICANS hraje roli porušení hematoencefalické bariéry na podkladě aktivace imunitních efektorových buněk, průnik samotných CAR-T lymfocytů přes poškozený endotel do CNS, produkce prozánětlivých cytokinů imunitními efektorovými buňkami, aktivace NMDA receptorů při zvýšených hladinách glutamátu a chinolinové kyseliny v CNS. Příznaky a známky ICANS mohou zahrnovat afázii, poruchu vědomí, poruchu kognitivních funkcí, motorickou slabost, záchvaty a edém mozku. ICANS se rozvíjí během 1-14 dnů po infuzi CAR-T lymfocytů (medián 5-6 dnů), doba jeho trvání je různá (1-190 dnů) s mediánem trvání 14 dnů u přípravku Kymriah® a 17 dnů u přípravku Yescarta®. Do 10 % případů se ICANS objevuje izolovaně bez CRS, v 90 % CRS provází nebo se objevuje po jeho odeznění. Průběh ICANS může být dvoufázový s prvními příznaky při nástupu horečky a po přechodném zlepšení pak s novými neurologickými příznaky v pozdější době po vymizení ostatních projevů CRS. Léčba anti-IL-6 je efektivní pouze v případě současného CRS, u samotného ICANS je neúčinná. Léčebně je třeba již při lehkém průběhu zvýšit horní polovinu těla a tlumit případný neklid podáním haloperidolu nebo diazepam. V případě kvantitativní poruchy vědomí zahajujeme systémovou kortikoterapii. Je třeba pátrat po projevech nitrolební hypertenze a včas zahájit antiedematózní léčbu koncentrovanými roztoky NaCl nebo manitolem a nutnou orgánovou podporu. ICANS je v převážné většině případů reverzibilní.

Terapie CAR-T buňkami otevírá novou kapitolu hematologické onkologie, je však spojena se specifickými, život ohrožujícími komplikacemi. Jejich pozdní rozpoznání a prodleva v zahájení léčby mohou mít fatální následky. S ohledem na potenciál CAR-T buněk, které postupně nachází uplatnění v léčbě dalších hematologických onemocnění, bude potřeba exaktního rozpoznání a precizního managementu těchto komplikací nabývat na významu.

### **3. Celotělové ozáření jako model akutní nemoci z ozáření**

Fakultní nemocnice Hradec Králové je centrem péče o jedince zasažené nadprahovými dávkami ionizujícího záření, kdy už může dojít k rozvoji akutní nemoci z ozáření. Nejedná se však o nemocné vnitřně ozářené. Z hlediska péče o tyto nemocné jsou uplatňovány všechny výše zmíněné postupy transplantací medicíny a podpůrné péče. Je důležité neudělat chybu v některých kritických momentech. Zásadní je včasné rozpoznání zevního ozáření. Ionizující záření je neviditelné a v nižších dávkách může být vystavení jeho účinkům málo symptomatické. Příznaky jsou nespecifické – bolest hlavy, únava, nevolnost a zvracení, úzkost, neklid – tedy bez včasného vyhodnocení údajů z osobních dozimetřů lehce zaměnitelné. Navíc z hlediska biologického účinku ionizujícího záření dochází k časné depleci lymfocytů, což ztěžuje vyhledání vhodného dárce k alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Z lékařského hlediska se toho využívá v rámci přípravných režimů transplantací léčby (20, 21). Různé transplantací protokoly využívají dávku celotělového ozáření od 2 do 12 Gy, která ovšem bývá podána ve frakcích – např. ve Fakultní nemocnici Hradec Králové je to 8 frakcí po 1,5 Gy v průběhu 4 dní, kdy je třeba dodržet minimálně 6hodinový interval mezi frakcemi (na jiných pracovištích je používán také režim 6 frakcí po 2 Gy v průběhu 3 dní). V případě jednorázového celotělového ozáření dávkami již nad 4,5 Gy, spíše nad 6 Gy, dochází k rozvoji nejtěžších forem akutní nemoci z ozáření. Ještě se nerozvíjí gastrointestinální forma nemoci a stav je potenciálně zvládnutelný. Krvetvorba je však nenávratně zničena a jedinou nadějí je alogenní transplantace krvetvorných buněk od vhodného dárce. Proto je nutná co nejčasnější typizace HLA a urgentní vyhledání vhodného dárce. S ohledem na možné postižení i dalších orgánů se může rozvíjet radiační katarakta, pneumonitida, závažná mukositida GIT, radiační cystitida a jiné komplikace. Postižený jedinec je permanentně ohrožen infekcí a krvácivými komplikacemi při závažné trombocytopenii. Do doby převedení štěpu od vhodného dárce a přihojení dárce krvetvorby je tedy závislý na možnostech a postupech podpůrné péče.

Jedinou možností zkrácení období protrahované pancytopenie a všech výše zmíněných komplikací je včasná HLA typizace ještě před potenciálně rizikovou expozicí, nebo sběr a zamražení autologních krvetvorných buněk a následné provedení autologní transplantace. V praxi se ovšem tyto kroky pro logistickou náročnost a vysoké náklady neprovádí. O to důležitější je tedy prevence expozice ionizujícímu záření.

#### **Závěr**

Podpůrná terapie má zásadní význam a je neodmyslitelnou součástí moderní intenzivní terapie v hematologii a onkologii. Bez adekvátní podpůrné péče není možné aplikovat intenzivní onkologickou terapii s kurabilním potenciálem. Výše zmíněné příklady a vývoj posledních let naznačuje, že podpůrná terapie bude v budoucnu čelit novým výzvám. Zůstane však vždy nezbytnou součástí komplexního léčebného přístupu k onkologicky nemocným.

#### **Financování**

Práce byla podpořena Ministerstvem obrany České republiky “Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace – Klinické obory” Fakulty vojenského zdravotnictví Hradec Králové Univerzity obrany.

#### **Funding**

This work was supported by the Ministry of Defence of the Czech Republic “Long Term Development Plan – Clinical Fields” of the Faculty of Military Health Sciences Hradec Kralove, University of Defence, Czech Republic.

#### **Conflict of interest**

Authors state no conflict of interests.

#### **Adherence to Ethical Standards**

This article does not contain any studies involving animals performed by any of the authors.

## Literatura

1. Walsh TJ, Schimpff SC. Prevention of infection among patients with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983 Oct;19(10):1333-1344.
2. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018 Jan;76(1):20-37.
3. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-359.
4. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol.* 2015 Aug 15;195(4):1341-1349.
5. Kado R, Sanders G, Mccune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 May;29(3):228-233.
6. Harris AE, Styczynski J, Bodge M, et al. Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors and recipients: an often-missed opportunity for immunoprotection? *Bone Marrow Transplant.* 2015 Jul;50(7):899-903.
7. Conrad A, Alcazer V, Valour F, Ader F. Vaccination post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: what is feasible? *Expert Rev Vaccines.* 2018 Apr;17(4):299-309.
8. Chen K, Wang Q, Pleasants RA, et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017 Feb 20;17(1):159.
9. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, et al. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2016 Jun;9(6):585-596.
10. Pazos C, Del Palacio A. Early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with bi-weekly serial screening of circulating galactomannan by Platelia Aspergillus. *Rev Iberoam Micol.* 2003 Sep;20(3):99-102.
11. Rahmani B, Patel S, Seyam O, et al. Current understanding of tumor lysis syndrome. *Hematol Oncol.* 2019 Dec;37(5):537-547.
12. Van Den Brande J, Brouwer A, Peeters M. Use of antiemetics in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: review and focus on the Belgian situation. *Acta Gastroenterol Belg.* 2014 Jun;77(2):240-248.
13. Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol.* 2018 Feb 1;29(2):452-458.
14. Reich M. Depression in oncology. *Cancer Radiother.* 2010 Oct;14(6-7):535-538.
15. Langer SW. Extravasation of Chemotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2010;12:242-246.
16. Boulanger J, Ducharme A, Dufour A, et al. Management of the extravasation of anti-neoplastic agents. *Support Care Cancer* 2015; 23:1459-1471.
17. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018 Jun 15;6(1):56.
18. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47-62.
19. Agha IY, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) *Haematologica* 2020; Jan 31;105(2):297-316.
20. Deeg HJ. Acute and delayed toxicities of total body irradiation. Seattle Marrow Transplant Team. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983 Dec;9(12):1933-1939.
21. Storb R, Georges GE, Gooley TA. Total Body Irradiation-Based versus Chemotherapy-Based Myeloablative Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Dec;25(12):e356-e362.