



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

**Klinična pot
obrnave
neželenih učinkov imunoterapije**

elektronska izdaja

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, november 2021

Klinična pot obravnave neželenih učinkov imunoterapije

Avtorji: prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med, doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Ljubljana, november 2021

Priporočila in klinične poti so dosegljivi na spletni strani Onkološkega inštituta

<https://www.onko-i.si/priporocila>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>

Vsebina

<u>Limfopenija</u>	3
<u>Hipofizitis</u>	4
<u>Hemolitično-uremični sindrom</u>	5
<u>Hepatitis</u>	6
<u>Episkleritis</u>	7
<u>Miokarditis, perikarditis, aritmije, poslabšano ventrikularno delovanje s srčnim popuščanjem in vaskulitis</u>	8
<u>Uveitis, iritis</u>	9
<u>Polimialgiji podoben sindrom</u>	10
<u>Venska trombembolija</u>	11
<u>Kožni izpuščaj</u>	12
<u>Pridobljena hemofilija</u>	13
<u>Nefritis</u>	14
<u>Motnje delovanja ščitnice</u>	16
<u>Avtonomna nevropatija</u>	17
<u>Pnevmonitis</u>	18
<u>Periferna nevropatija</u>	19
<u>Guillain-Barréjev sindrom</u>	20
<u>Avtoimunska hemolitična anemija</u>	21
<u>Transverzni mielitis</u>	22
<u>Artralgija</u>	23
<u>Miastenija gravis</u>	24
<u>Kolitis in driska</u>	25
<u>Miozitis</u>	27
<u>Pridobljena trombotična trombocitopenična purpura (TTP)</u>	29
<u>Aseptični meningitis</u>	30
<u>Imunska trombocitopenija</u>	31
<u>Encefalitis</u>	32
<u>Blefaritis</u>	33
<u>Aplastična anemija</u>	34

Limfopenija

Resnost neželenega učinka	Obravnavna	Ocena in preiskave
Stopnja 1–2: blaga 500–1000 limfocitov v periferni krvi	Nadaljujte zdravljenje z ICPI	<p>Anamneza in status (posebna pozornost na oblike zdravljenja, ki izčrpavajo limfocite, kot so fludarabin, ATG, kortikosteroidi, citotoksična kemoterapija, izpostavljenost sevanju, ter na anamnezo avtoimunske bolezni in družinsko anamnezo avtoimunske bolezni);</p> <p>Ocena prehranskega stanja kot morebitnega vzroka;</p> <p>Velikost vranice;</p> <p>KKS z diferencialno sliko, razmaz periferne krvi in število retikulocitov;</p> <p>RTG pc za oceno prisotnosti timoma;</p> <p>Bakterijske kulture in ocena za morebitno okužbo (glivično, virusno, bakterijsko, predvsem CMV/HIV).</p>
Stopnja 3: huda 250–499 limfocitov v periferni krvi	Nadaljujte zdravljenje z ICPI Tedensko preverjanje KKS za spremljanje, uvedite presejanja za CMV.	
Stopnja 4: življenje ogrožajoča < 250 limfocitov v periferni krvi	<p>Razmislite o začasni odložitvi zdravljenja z ICPI</p> <p>Uvedite profilakso proti Mycobacterium avium kompleksu in profilakso proti Pneumocystis jirovecii, presejanje za CMV. Presejanje za HIV/hepatitis, če še ni bilo izvedeno;</p> <p>Ob znakov limfadenopatije/hepatitisa, povišani telesni temperaturi, hemolizi, ki ustrezajo limfoproliferativni bolezni, razmislite o preiskavi za EBV.</p>	

ATG: imunoglobulin proti timocitom; CMV: citomegalovirus; HIV: virus humane imunske pomanjkljivosti; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; KKS: kompletna krvna slika; RTG pc: rentgensko slikanje prsnega koša.

Hipofizitis

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
Nespecifični simptomi (npr. blaga utrujenost, anoreksija), odsotnost glavobola ali Brez simptomov	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI skupaj z ustreznim hormonskim nadomestnim zdravljenjem</p> <p>Nasvet za uvedbo nadomestnega zdravljenja s kortizolom in ščitničnimi hormoni:</p> <p>Če je vrednost kortizola ob 9h < 250 nmoli/L ali naključna vrednost kortizola < 150 nmol/L in so prisotni nespecifični simptomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadomeščajte s hidrokortizonom 20/10/10 mg - če so izvidi TFT normalni, najprej spremljajte vsaka 1–2 tedna (z nadomeščanjem kortizola vedno začnite 1 teden pred uvedbo tiroksina) <p>Če vrednost TSH pada +/- nizka raven T4</p> <ul style="list-style-type: none"> - razmislite o potrebi po nadomeščanju tiroksina (priporočilo je 0,5–1,5 µg/kg) glede na simptome ± preverjajte kortizol ob 9h enkrat tedensko <p>Počakajte na izvide ocene delovanja hipofizne osi, da potrdite diagnozo, vendar bolnika opozorite, naj takoj pridejo na pregled, če se ne počutijo dobro.</p>	MRI po protokolu za hipofizo; napotitev k endokrinologu.
Zmerni simptomi, tj. glavobol, vendar brez motenj vida ali Utrujenost/sprememba razpoloženja, vendar hemodinamska stabilnost, brez motenj elektrolitov	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Peroralni metilprednizolon 0,4–0,8 mg/kg* enkrat na dan po pošiljanju krvi na oceno delovanja hipofizne osi.</p>	MRI po protokolu za hipofizo (izključite tudi možganske zasevke), ocena vidnega polja; na podlagi simptomov 2–4 tedne manjšajte odmerek steroidov do 4 mg metilprednizolona*; ne prekinite s kortikosteroidi; napotite k endokrinologu ali se posvetujte z njim; spremljajte delovanje ščitnice.
<p>↓ Če po 48 urah ni izboljšanja ↓</p>		
Hudi simptomi z velikim vplivom, tj. hud glavobol, katera koli motnja vida ali Huda insuficienca nadledvične žleze, tj. hipotenzija, huda motnja elektrolitov	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Uvedite i.v. metilprednizolon 1 mg/kg po pošiljanju krvi na oceno delovanja hipofizne osi (kortizol ob 9h ali naključni kortizol, če se bolnik počuti slabo in zdravljenja ni mogoče odložiti, ACTH, TSH/T4, LH, FSH, estradiol pred menopavzo, testosteron pri moških, IGF-1, prolaktin. Nadomeščanje z mineralokortikoidi je pri hipopituitarizmu redko potrebno);</p> <p>Pri glavobolu - analgetiki po potrebi (če je prisotna odpornost proti paracetamol in NSAID, se posvetujte z nevrologom).</p>	MRI po protokolu za hipofizo (izključite tudi možganske zasevke); cilj naj bo prehod na metilprednizolon in postopno zmanjševanje odmerka, kot to omogočajo simptomi, 4 tedne do 4 mg*; ne prekinite s kortikosteroidi; napotite k endokrinologu ali se posvetujte z njim; spremljajte delovanje ščitnice.

ACTH: adrenokortikotropni hormon; FSH: folikle stimulirajoči hormon; T4: prosti tiroksin; HRT: hormonsko nadomestno zdravljenje; ICPI: zaviralec imunskih nadzornih točk; IGF-1: inzulinu podoben rastni faktor 1; LH: luteinizirajoči hormon; MRI: magnetnoresonančno slikanje; NSAID: nesteroidni antirevmatiki; TFT: preiskava delovanja ščitnice; TSH: ščitnico stimulirajoči hormon.

* Pri pretvorbi odmerka prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 0,8 mg metilprednizolon).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Hemolitično-uremični sindrom

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1–2: blaga do zmerna Dokazi uničenih eritrocitov (shistocitoza) brez kliničnih posledic anemije, trombocitopenija stopnje 2</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Pozorno klinično sledenje in laboratorijska ocena;</p> <p>Podporno zdravljenje.</p>	<p>Anamneza in status (posebna pozornost na novo anamnezo zdravil z visokim tveganjem, hipertenzijo ali srčne vzroke);</p> <p>KKS z indeksi;</p> <p>Morfologija krvnega razmaza. Ne pozabite, da je za diagnozo kritična prisotnost shistocitov v razmazu;</p> <p>Serumski kreatinin;</p> <p>ADAMTS13 (za izključitev TTP);</p> <p>Homocistein/metilmalonska kislina;</p>
<p>Stopnja 3: huda Patološki laboratorijski izvidi s spremembami v klinični sliki (npr. ledvična insuficienca, petehije)</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Uvedite zdravljenje z ekulizumabom: 900 mg enkrat na teden prve štiri tedne, 1200 mg v petem tednu, potem pa 1200 mg vsaka dva tedna;</p> <p>Transfuzija eritrocitov skladno z obstoječimi smernicami.</p>	<p>Komplementarno testiranje C3, C4, CH50 (dodatna zaviralna protitelesa za domnevni sorodni družini);</p> <p>Ocenite število retikulocitov in povprečni korpuskularni volumen;</p> <p>Ocena infekcijskega vzroka, vključno s presejanjem za EBV, CMV, HHV6;</p> <p>Ocena prehranskih vzrokov za makrocitozo (B12 in folat);</p> <p>Pankreasni encimi;</p> <p>Ocena vzrokov za drisko, Shigov toksin, Escherichia coli 0157 ipd.;</p> <p>Direktni test za protitelesa (Coombsov test), haptoglobin, LDH in drugi vzroki anemije;</p> <p>Ocena zdravil, ki pogosto povzročajo hemolizo (takrolimus, ciklosporin, sirolimus ipd.);</p> <p>Ocena prisotnosti zmedenosti.</p>
<p>Stopnja 4: življenje ogrožajoča Življenje ogrožajoče posledice (npr. tromboza/embolija v CŽS ali ledvična odpoved)</p>		

CMV: citomegalovirus; CŽS: centralno živčni sistem; EBV: virus Epstein-Barr; HHV6: humani herpesvirus 6; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; KKS: kompletna krvna slika; LDH: laktat-dehidrogenaza; TTP: trombotična trombocitopenična purpura.

Hepatitis

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
Stopnja 1: blaga ALT ali AST > ZMN–3× ZMN	Nadaljujte zdravljenje z ICPI	Če je >ZMN–3× ZMN, ponovite po 1 tednu.
Stopnja 2: zmerna ALT ali AST 3–5× ZMN	Zdravljenje z ICPI zadržite Če se ob ponovnem preverjanju, vrednost ALT/AST poveča, uvedite peroralni metilprednizolon 0,8 mg/kg*. Ko ALT/AST vrednosti preidejo v stopnjo 1, postopno zmanjšujte odmerek kortikosteroida 2 tedna; Ponovno povečajte, če pride do poslabšanja; zdravljenje se lahko nadaljuje, ko je odmerek metilprednizolona ≤ 8 mg*. Poslabšanje kljub kortikosteroidom: Preidite na i.v. metilprednizolon.	Ponovno preverite jetrne teste/INR/albumin vsake 3 dni; preglejte zdravila (npr. statine, antibiotike) in alkohol v anamnezi; izvedite jetrne preiskave: serološke preiskave za hepatitis A/B/C, PCR za hepatitis E, ANA/SMA/LKM/SLA/LP/LCI protitelesa, preiskava železa; razmislite o CT/MR za ugotavljanje metastaz/strdka.
Stopnja 3: huda ALT ali AST 5–20× ZMN	Zdravljenje z ICPI trajno ukinite ALT/AST < 5x ZMN in normalni bilirubin/INR/albumin: uvedite peroralni metilprednizolon 0,8 mg/kg*; ALT/AST > 5x ZMN ali povečan bilirubin/INR/zmanjšan albumin: uvedite i.v. metilprednizolon 2 mg/kg. Ko pride do izboljšanja na stopnjo 2, lahko preidete na peroralni metilprednizolon in ga postopoma zmanjšujete v 4 tednih. Poslabšanje kljub kortikosteroidom: - če se uporablja peroralna oblika, preidite na i.v. metilprednizolon; - če je i.v., dodajte MMF 500–1000 mg dvakrat na dan; - če ob MMF pride do poslabšanja, razmislite o dodajanju takrolimusa.	Vsak dan ponovno preverite jetrne teste/INR/albumin; opravite Doppler UZ; nizek prag za hospitalizacijo, če je bolnik klinično ogrožen.
Stopnja 4: življenje ogrožajoča ALT ali AST > 20× ZMN	Zdravljenje z ICPI trajno ukinite i.v. metilprednizolon 2 mg/kg Ko pride do izboljšanja na stopnjo 3, ponovno uvedite zdravljenje samo po presoji specialista internistične onkologije; Ko pride do izboljšanja na stopnjo 2, lahko preidete na peroralni metilprednizolon in ga postopoma zmanjšujete v 4 tednih. Poslabšanje kljub kortikosteroidom: - če je i.v., dodajte mofetilmikofenolat 500–1000 mg dvakrat na dan; - če ob mofetilmikofenolatu pride do poslabšanja, razmislite o dodajanju takrolimusa.	Vsak dan ponovno preverite jetrne teste/INR/albumin; posvet s hepatologom; razmislite o biopsiji jeter.

ALT: alanin-transaminaza; ANA: antinuklearna protitelesa; AST: aspartat-transaminaza; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; INR: internacionalno normalizirano razmerje protrombinskega časa; LCI: indeks pljučnega očistka; LKM: protitelesa proti jetrnim in ledvičnim mikrosomom; PCR: polimerazna verižna reakcija; SLA/LP: topni jetrni antigen/jetrno-pankreasna protitelesa; SMA: avtoprotelesa proti gladkim mišicam; UZ: ultrazvok; ZMN: zgornja meja normalne vrednosti. MMF: mofetilmikofenolat

* Pri pretvorbi odmerka prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 0,8 mg metilprednizolon).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Episkleritis

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
Stopnja 1: blaga Brez simptomov	Nadaljujte zdravljenje z ICPI Napotite k oftalmologu v 1 tednu; Umetne solze.	<p>Opozorite bolnika, naj takoj obvesti svojega zdravnika, če ima katerekoli od naslednjih očesnih simptomov: zamegljen vid, sprememba barvnega vida, fotofobija, popačenje slike, skotomi, spremembe vidnega polja, dvojni vid, občutljivost, bolečina ob premikanju očesa, otekanje očesne veke, eksoftalmus.</p> <p>Priporočljivo je, da skladno s posvetom z oftalmologom diagnostične preiskave vključujejo naslednje: preverjanje vida ločeno za obe očesi, barvni vid, refleks rdeče luči, velikost, oblika in reaktivnost zenic, fundoskopija, pregled anteriornega dela očesa z diagnostično svetilko.</p>
Stopnja 2: zmerna Vid 20/40 ali boljši	Zdravljenje z ICPI zadržite, dokler se ne posvetujete z oftalmologom Nujna napotitev k oftalmologu; Lokalni kortikosteroidi, cikloplegiki, sistemski kortikosteroidi.	
Stopnja 3: huda Simptomatski in vid slabši od 2/40	Zdravljenje z ICPI trajno ukinite Nujna napotitev k oftalmologu;	
Stopnja 4: smrtno nevarna Vid 20/200 ali slabši	Sistemski kortikosteroidi in lokalni kortikosteroidi s cikloplegiki.	
Dodatni ukrepi		
Pri hudih primerih in primerih, neodzivnih na standardno zdravljenje, razmislite o uporabi infliksimaba ali drugih blokatorjev TNF- α .		

ICPi: zaviralci imunskih nadzornih točk.

Miokarditis, perikarditis, aritmije, poslabšano ventrikularno delovanje s srčnim popuščanjem in vaskulitis

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Nenormalni izvidi srčnih bioloških označevalcev, vključno z nenormalnim EKG</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Hitro uvedite velike odmerke kortikosteroidov (0,8–1,6 mg/kg metilprednizolona*), peroralno ali i.v., odvisno od simptomov;</p> <p>Bolnika hospitalizirajte, posvet s kardiologom;</p> <p>Obravnav srčnih simptomov skladno s smernicami ACC/AHA in nasveti kardiologa;</p> <p>Takojšnja hospitalizacija na enoti za koronarno oskrbo za bolnike s povišano ravniyo troponina ali abnormalnostmi prevajanja;</p> <p>Pri bolnikih brez takojšnjega odziva na velike odmerke kortikosteroidov razmislite o zgodnji uvedbi odmerkov kortikosteroidov, primernih za zavrnitev ob presaditvi srca (metilprednizolon 1 g vsak dan), in o dodajanju mikofenolata, infliksimaba ali imunoglobulina proti timocitom.</p>	<p>Ob izhodišču: EKG; razmislite o troponinu, predvsem pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo imunskih terapij.</p> <p>Pri znakih/simptomih (razmislite o posvetu s kardiologom): EKG; troponin; možganski natriuretski peptid (BNP); UZ srca; RTG pc.</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Nenormalni izvidi presejanja z blagimi simptomi</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Hitro uvedite velike odmerke kortikosteroidov (0,8–1,6 mg/kg metilprednizolona*), peroralno ali i.v., odvisno od simptomov;</p> <p>Bolnika hospitalizirajte, posvet s kardiologom;</p>	<p>Dodatne preiskave skladno z navodili kardiologa, ki lahko vključujejo: obremenitveni test, srčno katetrizacijo, MRI srca.</p>
<p>Stopnja 3: huda Zmerno nenormalni izvidi ali simptomi z blago aktivnostjo</p>	<p>Obravnav srčnih simptomov skladno s smernicami ACC/AHA in nasveti kardiologa;</p> <p>Takojšnja hospitalizacija na enoti za koronarno oskrbo za bolnike s povišano ravniyo troponina ali abnormalnostmi prevajanja;</p>	
<p>Stopnja 4: življenje ogrožajoča Zmerna do huda dekompenzacija, potrebna i.v. zdravila ali intervencija, življenje ogrožajoča stanja</p>	<p>Pri bolnikih brez takojšnjega odziva na velike odmerke kortikosteroidov razmislite o zgodnji uvedbi odmerkov kortikosteroidov, primernih za zavrnitev ob presaditvi srca (metilprednizolon 1 g vsak dan), in o dodajanju mikofenolata, infliksimaba ali imunoglobulina proti timocitom.</p>	
<p>Ne pozabite, da je infliksimab povezan s srčnim popuščanjem in je v velikih odmerkih kontraindiciran pri bolnikih z zmernim do hudim srčnim popuščanjem.</p>		

ACC: društvo American College of Cardiology; AHA: združenje American Heart Association; EKG: elektrokardiogram; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.: intravensko; MRI: magnetnoresonančno slikanje; RTG pc: rentgensko slikanje prsnega koša.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Uveitis, iritis

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Brez simptomov</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Napotite k oftalmologu v 1 tednu; Umetne solze.</p>	<p>Opozorite bolnika, naj takoj obvesti svojega zdravnika, če ima katerekoli od naslednjih očesnih simptomov: zamegljen vid, sprememba barvnega vida, fotofobija, popačenje slike, skotomi, spremembe vidnega polja, dvojni vid, občutljivost, bolečina ob premikanju očesa, otekanje očesne veke, eksoftalmus.</p> <p>Priporočljivo je, da skladno s posvetom z oftalmologom diagnostične preiskave vključujejo naslednje: preverjanje vida ločeno za obe očesi, barvni vid, refleks rdeče luči, velikost, oblika in reaktivnost zenic, fundoskopija, pregled anteriornega dela očesa z diagnostično svetilko.</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Potrebna medicinska intervencija, anteriorni uveitis</p>	<p>Začasno zadržite zdravljenje z ICPI, dokler se ne posvetujete z oftalmologom</p> <p>Nujna napotitev k oftalmologu;</p> <p>Lokalni kortikosteroidi, cikloplegiki, sistemski kortikosteroidi;</p> <p>Ponovno lahko uvedete ICPI, ko bolnik ne uporablja več sistemskih kortikosteroidov, ki so indicirani samo za očesne neželene učinke, ali ko ste odmerek kortikosteroidov za druge sočasne sistemske irAE zmanjšali na ≤ 10 mg; ob ponovni uvedbi zdravljenja je dovoljeno še naprej uporabljati lokalne kortikosteroide za obravnavo in zmanjšanje lokalnih NU;</p> <p>Ponovna uvedba zdravljenja, ko je stopnja 1 ali manjša.</p>	
<p>Stopnja 3: huda Posteriorni uveitis ali panuveitis</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Nujna napotitev k oftalmologu;</p> <p>Sistemski kortikosteroidi in intravitrealni/periokularni/lokalni kortikosteroidi.</p>	
<p>Stopnja 4: življenje ogrožajoča Vid 20/200 ali slabši</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Nujna napotitev k oftalmologu;</p> <p>Sistemski kortikosteroidi (metilprednizolon 0,8–1,6 mg/kg) in intravitrealni/periokularni/lokalni kortikosteroidi skladno z mnenjem oftalmologa.</p>	
<p>Dodatni ukrepi</p> <p>Pri hudih primerih in primerih, neodzivnih na standardno zdravljenje, razmislite o uporabi infliksimaba ali drugih blokatorjev TNF-α.</p>		

ICPi: zaviralci imunskih nadzornih točk; irAE: imunsko pogojen neželeni učinek; NU: neželjeni učinek.

Polimialgiji podoben sindrom

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Blaga okorelost in bolečina</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Uvedite analgezijo s paracetamolom in/ali NSAID, če ni kontraindikacij.</p>	<p>Celotna revmatološka anamneza, povezana z diferencialno diagnozo, ter pregled vseh sklepov in kože;</p> <p>Preverite simptome gigantoceličnega arteritisa, kot so glavobol ali motnje vida; če so prisotni, napotite k oftalmologu in razmislite o biopsiji temporalne arterije;</p> <p>ANA, RF, protitelesa proti CCP;</p> <p>CK za oceno diferencialne diagnoze miozitisa;</p> <p>Vnetni označevalci (ESR, CRP);</p> <p>Spremljanje: ESR, CRP.</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Zmerna okorelost in bolečina, ki omejuje ključne, za starost primerne ADL</p>	<p>Razmislite o odložitvi zdravljenja z ICPI</p> <p>Ponovna uvedba po nadzoru simptomov, metilprednizolon < 8mg*; če se poslabša, zdravite kot stopnjo 3;</p> <p>Uvedite metilprednizolon 16 mg/dan* ali ekvivalent; če se simptomi izboljšajo, po 3–4 tednih začnite postopoma manjšati odmerek;</p> <p>Če po 4 tednih ni izboljšanja ali je potreben večji odmerek, nadaljujte skladno s stopnjo 3;</p> <p>Razmislite o napotitvi k revmatologu.</p>	<p>Kot stopnja 1;</p> <p>Avtoimunske preiskave, ki so potrebne za diferencialno diagnozo;</p> <p>Zgodnja napotitev k revmatologu.</p>
<p>Stopnja 3–4: huda Huda okorelost in bolečina, ki omejuje ADL za skrb zase</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Lahko se ponovno uvede po posvetu z revmatologom, če se povrne na stopnjo 1 ali manjšo; vendar ne pozabite, da so poročali o primerih NU ob ponovni izpostavitvi;</p> <p>Napotitev k revmatologu;</p> <p>Treba je uvesti metilprednizolon 16 mg/dan* ali ekvivalent. Če ni izboljšanja ali so dlje časa potrebni večji odmerki, lahko ponudite zdravilo, ki varčuje s kortikosteroidi, kot je metotreksat, ali zaviralec IL-6, kot je tocilizumab. (Opomba: zaviranje IL-6 lahko povzroči perforacijo črevesa; čeprav je to izjemno redko, se ne sme uporabljati pri bolnikih s kolitisom ali metastazami v prebavilih);</p> <p>Razmislite o hospitalizaciji za nadzorovanje bolečine.</p>	<p>Kot stopnja 2;</p> <p>Posvetujte se z revmatologom in ga prosite za pregled.</p>

ADL: vsakodnevne aktivnosti; ANA: antinuklearna protitelesa; CCP: protitelesa proti citruliniranim proteinom; CK: kreatin-kinaza; CRP: C-reaktivni protein; ESR: hitrost sedimentacije eritrocitov; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; NSAID: nesteroidni antirevmatiki; NU: neželeni učinek; RF: revmatoidni faktor.

* Pri pretvorbi odmerka prednizolona in prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 1 mg = prednizon = 0,8 mg metilprednizolon).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Venska trombembolija

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Venska tromboza (npr. površinska tromboza)</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Topla kompresija; Klinični nadzor.</p>	
<p>Stopnja 2: zmerna Venska tromboza (npr. nezapletena GVT), indicirana zdravstvena intervencija</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Obravnava skladno s smernicami CHEST, ACC in/ali AHA in razmislite o posvetu s kardiologom ali drugim ustreznim specialistom;</p> <p>Za začetno in dolgotrajno zdravljenje je LMWH boljša izbira kot VKA, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ali edoksaban;</p> <p>Za začetno zdravljenje je sprejemljiva alternativa i.v. heparin, pri dolgotrajni uporabi pa peroralni antikoagulanti.</p>	<p>Ocena znakov in simptomov PE ali GVT, ki lahko vključuje točkovnike, ki omogočajo stratifikacijo bolnikov s sumom na vensko trombembolijo, venski ultrazvok pri sumu na GVT in angiografija pljučnih arterij s CT pri sumu na PE;</p> <p>Pri bolnikih z majhnim tveganjem po točkovniku za GVT/PE, razmislite tudi o D-dimeru kadar CT ali Doppler nista na voljo ali primerna;</p> <p>Kadar CT PA ni primeren, se lahko uporabi tudi ventilacijsko/perfuzijsko slikanje;</p> <p>Razmislite o drugih preiskavah, vključno z EKG, RTG pc, BNP, troponin in plinsko analizo arterijske krvi.</p>
<p>Stopnja 3: huda Tromboza (npr. nezapletena PE [venska], neemboličen srčni muralni [arterijski] trombus), indicirana zdravstvena intervencija</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Bolnika hospitalizirajte in obravnavajte skladno s smernicami CHEST, ACC in/ali AHA in nasveti kardiologa;</p> <p>Dihalna in hemodinamska podpora; Za začetno in dolgotrajno zdravljenje je LMWH boljša izbira kot VKA, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ali edoksaban;</p> <p>Za začetno zdravljenje je sprejemljiva alternativa i.v. heparin, pri dolgotrajni uporabi pa peroralni antikoagulanti;</p> <p>Nadaljnja klinična obravnava, kot je indicirano na podlagi simptomov.</p>	
<p>Stopnja 4: življenje ogrožajoča Življenje ogrožajoča (npr. PE, cerebrovaskularni dogodek, arterijska insuficienca), hemodinamska ali nevrološka nestabilnost, indicirana nujna intervencija</p>		
<p>Dodatni ukrepi</p> <p>Zdravljenje z antikoagulanti naj traja najmanj 9–12 mesecev do neprestano pri aktivnem raku, razen če bolnik nima simptomov, se dobro počuti ali je v remisiji.</p>		

ACC: društvo American College of Cardiology; AHA: združenje American Heart Association; BNP: možganski natriuretični peptid; CT: računalniška tomografija; CTPA: angiografija pljučnih arterij z računalniško tomografijo; EKG: elektrokardiogram; GVT: globoka venska tromboza; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.: intravensko; LMWH: nizkomolekularni heparin; PE: pljučna embolija; RTG pc: rentgensko slikanje prsnega koša; VKA: agonist vitamina K.

Kožni izpuščaj

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga kožni izpuščaj, s simptomi ali brez njih, < 10 % BSA (npr. srbenje, pekoč občutek, napetost)</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Izogibajte se kožnim dražljivcem in soncu, priporočljiva uporaba dermatikov (emolienti); lokalno zdravljenje s kortikosteroidi (blaga jakost) enkrat na dan +/- antihistaminiki za sistemsko ali lokalno zdravljenje proti srbenju.</p>	<p>Status; izključite druge vzroke, npr. virusno bolezen, okužbo, kožne izpuščaje zaradi drugih zdravil.</p>
<p>Stopnja 2: zmerna izpuščaj prekriva 10–30 % BSA</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Izogibajte se kožnim dražljivcem in soncu, priporočljiva uporaba dermatikov (emolienti);</p> <p>Lokalno zdravljenje s kortikosteroidi (zmerna jakost) enkrat na dan ali močna jakost dvakrat na dan +/- antihistaminiki za sistemsko ali lokalno zdravljenje proti srbenju.</p>	<p>Status; izključite druge vzroke, npr. virusno bolezen, okužbo, kožne izpuščaje zaradi drugih zdravil; razmislite o napatitvi k dermatologu in biopsiji kože.</p>
<p>Stopnja 3: huda izpuščaj prekriva > 30 % BSA ali stopnja 2 z izrazitimi simptomi</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Lokalno zdravljenje s kortikosteroidi (zmerna jakost) enkrat na dan ali močna jakost dvakrat na dan +/- antihistaminiki za sistemsko ali lokalno zdravljenje proti srbenju;</p> <p>Uvedite sistemske kortikosteroide: - blag do zmeren: 0,4–0,8 mg/kg metilprednizolona* enkrat na dan 3 dni, potem postopoma zmanjšujte 1–2 tedna; - hud: i. v. metilprednizolon 0,5–1 mg/kg in ob odzivu preidite na peroralne steroide, postopoma zmanjšujte 2–4 tedne;</p> <p>Ob stopnji 1/blagi stopnji 2 ter po dogovoru z bolnikom lahko ponovno uvedete zdravljenje z ICPI.</p>	<p>Status; izključite druge vzroke, npr. virusno bolezen, okužbo, kožne izpuščaje zaradi drugih zdravil; dermatološki pregled; razmislite o biopsiji kože in klinični fotografiji.</p>
<p>Stopnja 4: življenje ogrožajoča odluščena koža > 30 % BSA s povezanimi simptomi (npr. eritem, purpura, odstopanje povrhnjice)</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>i. v. metilprednizolon 1–2 mg/kg; poskrbite za čimprejšnji dermatološki pregled.</p>	<p>Status; izključite druge vzroke, npr. virusno bolezen, okužbo, kožne izpuščaje zaradi drugih zdravil; dermatološki pregled; biopsija kože; klinična fotografija.</p>

BSA: površina telesa; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk.

* Pri pretvorbi odmerka prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 0,8 mg metilprednizolon).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Pridobljena hemofilija

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga 5–40 % normalne aktivnosti faktorja v krvi, 0,05–0,4 i.e./ml polne krvi</p>	<p>Zdravljenje z ICPi zadržite</p> <p>Z bolnikom se o ponovni uporabi pogovorite šele po pretehtanju tveganj in koristi;</p> <p>Uporabite 0,4–0,8 mg/kg/dan* metilprednizolona;</p> <p>Podpora s transfuzijo po potrebi;</p> <p>Zdravljenje motenj krvavitve skladno s posvetom s hematologom.</p>	
<p>Stopnja 2: zmerna 1–5 % normalne aktivnosti faktorja v krvi, 0,01–0,05 i.e./ml polne krvi</p>	<p>Zdravljenje z ICPi zadržite</p> <p>Z bolnikom se o ponovni uporabi pogovorite šele po pretehtanju tveganj in koristi;</p> <p>Posvet s hematologom;</p> <p>Uporaba nadomeščanja faktorja (izbira temelji na titru v enotah Bethesda);</p> <p>Uporabite 0,8 mg/kg/dan* metilprednizolona ± rituksimab (odmerek 375 mg/m² tedensko 4 tedne) in/ali ciklofosfamid (odmerek 1–2 mg/kg/dan); izbira rituksimaba ali ciklofosfamida je odvisna od posameznega bolnika in mora biti skladna s posvetom s hematologom. Metilprednizolon, rituksimab in ciklofosfamid je treba dajati vsaj 5 tednov;</p> <p>Uporabiti je treba faktorje, da se med epizodami krvavitve poviša njihova raven, pri čemer mora izbira faktorja temeljiti na prisotnosti ali odsotnosti zaviralca.</p>	<p>Kompletna krvna slika za oceno števila trombocitov, fibrinogena, PT, PTT, INR; značilni izvid pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo A je podaljšani aPTČ z normalnim PČ;</p> <p>MRI, CT in ultrazvočno slikanje so lahko indicirani za lokalizacijo, kvantifikacijo in redno spremljanje mesta ter odziva krvavitve;</p>
<p>Stopnja 3–4: huda < 1 % normalne aktivnosti faktorja v krvi, < 0,01 i.e./ml polne krvi</p>	<p>Zdravljenje z ICPi trajno ukinite</p> <p>Bolnika hospitalizirajte;</p> <p>Posvet s hematologom;</p> <p>Uporaba nadomeščanja faktorja, izbira temelji na ravni zaviralca v enotah Bethesda;</p> <p>Uporabijo se lahko obvodna zdravila (zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje krvavitev pri bolnikih z zaviralci faktorja VIII, kot so aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa ali rekombinantni faktor VIIa); previdnost je potrebna pri starejših in bolnikih z boleznijo koronarnih arterij;</p> <p>Metilprednizolon 0,8–1,6 mg/kg/dan* (peroralno ali i.v., kar je odvisno od simptomov) ± rituksimab (odmerek 375 mg/m² tedensko 4 tedne) in/ali ciklofosfamid (odmerek 1–2 mg/kg/dan);</p> <p>Pri krvavitvi je potrebna podpora s transfuzijo;</p> <p>Če pride do poslabšanja ali ni izboljšanja, dodajte ciklosporin ali imunosupresijo/imunoadsorpcijo.</p>	<p>Pregled zdravil za oceno alternativnih vzrokov;</p> <p>Določanje ravni zaviralca v enotah Bethesda.</p>

CT: računalniška tomografija; ICPi: zaviralci imunskih nadzornih točk; INR: internacionalno normalizirano razmerje; i.v.: intravensko; MRI: magnetnoresonančno slikanje; PT: protrombinski čas; PTT: parcialni tromboplastinski čas.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Nefritis

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga serumski kreatinin: $1,5 \times$ izhodiščna vrednost ali $> ZMN-1,5 \times ZMN$</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPi Vsak teden izmerite kreatinin.</p>	<p>Preverite hidracijo, zdravila, analiza/kultura urina ob simptomih okužbe sečil; uporabite testni listič za analizo urina in pošljite na oceno UPCR; če sumite na obstrukcijo: ultrazvok ledvic +/- Doppler za izključitev obstrukcije/strdka.</p>
<p>↓ Če se stanje poslabša ↓</p>		
<p>Stopnja 2: zmerna serumski kreatinin $> 1,5-3 \times$ izhodiščna vrednost ali $> 1,5-3 \times ZMN$</p>	<p>Zdravljenje z ICPi zadržite Hidracija in preverjanje kreatinina v 48–72 urah; Če se ne izboljša, se posvetujte z nefrologom o potrebi po biopsiji; če je povezano z irAE, uvedite kortikosteroide (peroralni metilprednizolon $0,4-0,8 \text{ mg/kg}^{**}$); Kreatinin/kalij preverjajte vsakih 48 ur. Če se stanje vrne na stopnjo 1/izhodišče – ponovno uvedite zdravljenje z ICPi (v primeru terapije s kortikosteroidi, samo enkrat $< 8 \text{ mg metilprednizolona}^{**}$). Če stanje ni povezano z irAE, se zdravljenje z ICPi lahko nadaljuje. Kortikosteroid zmanjšujte postopoma 2–4 tedne.</p>	<p>Preverite hidracijo, zdravila, analiza/kultura urina ob simptomih okužbe sečil; uporabite testni listič za analizo urina in pošljite na oceno UPCR; če sumite na obstrukcijo: ultrazvok ledvic +/- Doppler za izključitev obstrukcije/strdka; če proteinurija: 24-urno zbiranje urina ali UPCR; če hematurija: faznokontrastna mikroskopija in preiskava za GN*, če priporoča nefrolog; bolniku svetujte, naj vas obvesti, če pride do oligurije.</p>
<p>Stopnja 3: huda serumski kreatinin $> 3 \times$ izhodiščna vrednost ali $> 3-6 \times ZMN$</p>	<p>Zdravljenje z ICPi zadržite Bolnika hospitalizirajte (da se spremlja stanje, vzpostavi ravnovesje telesnih tekočin); Kreatinin preverjajte na 24 ur; Zgodnji posvet z nefrologom in potreba po biopsiji; Če se slabša, uvedite i.v. metilprednizolon $1-2 \text{ mg/kg}$. Kortikosteroid zmanjšujte postopno ≥ 4 tedne. Če je njihova uporaba > 4 tedne – profilaksa proti PJP, nadomeščanje kalcija/vitamina D, zaščita želodca in preverjanje glukoze popoldan zaradi hiperglikemije.</p>	<p>Preverite hidracijo, zdravila, analiza/kultura urina ob simptomih okužbe sečil; uporabite testni listič za analizo urina in pošljite na oceno UPCR; če sumite na obstrukcijo: ultrazvok ledvic +/- Doppler za izključitev obstrukcije/strdka; ob proteinuriji: 24-urno zbiranje urina ali UPCR; ob hematuriji: faznokontrastna mikroskopija in preiskava za GN*, če jo priporoča nefrolog; bolniku svetujte, naj vas obvesti, če pride do oligurije.</p>
<p>Stopnja 4: življenje ogrožajoča serumski kreatinin $> 6 \times ZMN$</p>	<p>Zdravljenje z ICPi zadržite Bolnika hospitalizirajte (da se spremlja stanje, vzpostavi ravnovesje telesnih tekočin); Kreatinin preverjajte na 24 ur; Zgodnji posvet z nefrologom in potreba po biopsiji; Če se slabša, uvedite i.v. metilprednizolon $1-2 \text{ mg/kg}$;</p>	<p>Preverite hidracijo, zdravila, analiza/kultura urina ob simptomih okužbe sečil; uporabite testni listič za analizo urina in pošljite na oceno UPCR; če sumite na obstrukcijo: ultrazvok ledvic +/- Doppler za izključitev obstrukcije/strdka; ob proteinuriji: 24-urno zbiranje urina ali UPCR; ob hematuriji: faznokontrastna mikroskopija in preiskava za GN*, če jo priporoča nefrolog; bolniku svetujte, naj vas obvesti, če pride do oligurije.</p>

	<p>Bolnika je treba obravnavati v bolnišnici, kjer je na voljo zdravljenje z nadomeščanjem delovanja ledvic.</p> <p>Kortikosteroid zmanjšujte postopno ≥ 4 tedne. Če je njegova uporaba > 4 tedne — profilaksa proti PJP, nadomeščanje kalcija/vitamina D, zaščita želodca in preverjanje glukoze popoldan zaradi hiperglikemije.</p>	
--	---	--

* Preiskave za GN: ANA, komplement C3, C4, ANCA, anti-GBM, hepatitis B in C, HIV, imunoglobulini ter elektroforeza proteinov.

ANA: antinuklearno protitelo; ANCA: protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov; anti-GBM: protitelesa proti antigenom glomerularne bazalne membrane; GN: glomerulonefritis; HIV: virus humane imunske pomanjkljivosti; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; irAE: imunsko pogojen neželeni učinek; PJP: pljučnica Pneumocystis jiroveci; UPCR: razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu; ZMN: zgornja meja normalne vrednosti.

** Pri pretvorbi odmerka prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 0,8 mg metilprednizolon).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Motnje delovanja ščitnice

Izhodiščne endokrinološke preiskave		Spremljanje med zdravljenjem
<p>TSH, FT4, T3, kadar je indicirano, TFT;</p> <p>Izhodiščne nenormalne vrednosti ne izključujejo zdravljenja; če niste sigurni, se posvetujte z endokrinologom.</p>		<p>Protitelesa proti CTLA4 (vključno s kombinacijo s protitelesi proti PD-1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ščitnični hormoni vsak cikel • Ščitnični hormoni 4–6 tednov po ciklu 4 (tj. s ponovitvijo slikanja CT) • Pride lahko do zapoznele endokrine disfunkcije <p>Protitelesa proti PD-1/PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ščitnični hormoni vsak cikel v prvih 3 mesecih, potem vsak drugi cikel (če se uporablja 2-tedenski raspored) • Kortizol, kot je indicirano glede na simptome/padajočo vrednost TSH
<p>Padajoča vrednost TSH pri dveh meritvah z normalno ali znižano ravniyo T4 lahko kaže na disfunkcijo hipofize, zato je treba opravljati tedenske meritve kortizola.</p>		
<p>Jod, ki se uporabi pri slikanju CT, lahko vpliva na izvide ščitničnih hormonov.</p>		
<p>Če je vrednost TSH nenormalna, glejte spodnji algoritem</p>		
Vrednost TSH	Vrednost FT4	Obravnava
Povečana	Normalna	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Če ni simptomov, ponovite naslednji cikel;</p> <p>Če so simptomi prisotni in je TSH > 10, razmislite o tiroksinu 0,5–1,5 µg/kg (pri starejših s srčno-žilnimi boleznimi začnite z nizkim odmerkom).</p>
	Zmanjšana	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Če ni simptomov, ponovite naslednji cikel;</p> <p>Če so simptomi prisotni, uvedite tiroksin 0,5–1,5 µg/kg (pri starejših s srčno-žilnimi boleznimi začnite z nizkim odmerkom).</p>
Normalna	Povečana	<p>Ponovite;</p> <p>Če je vrednost še vedno nenormalna, se posvetujte z endokrinologom.</p>
	Zmanjšana	<p>Če ni simptomov, ponovite naslednji cikel in preverite kortizol ob 9h (lahko kaže na hipopituitarizem).</p>
Zmanjšana	Povečana	<p>Če se bolnik ne počuti dobro, zdravljenje z ICPI zadržite in razmislite o ponovi uvedbi, ko so simptomi nadzorovani</p> <p>Če ni simptomov, ponovite naslednji cikel;</p> <p>Propranolol ali atenolol pri simptomih; razmislite o karbimazolu, če so protitelesa proti receptorju TSH pozitivna.</p> <p>Preiskave</p> <p>Protitelesa proti receptorju TSH, protitelesa proti TPO, scintigrafija ščitnice.</p> <p>Boleči tiroiditis – razmislite o metilprednizolonu 0,4 mg/kg* in postopoma zmanjšajte odmerek.</p>
	Zmanjšana	<p>Preverite kortizol ob 9h (lahko kaže na hipopituitarizem).</p>

CT: računalniška tomografija; CTLA4: s citotoksičnimi limfociti T povezan antigen; FT4: prosti tiroksin; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; PD-1: programirana celična smrt 1; PD-L1: ligand programirane celične smrti 1; T3: trijodotironin; T4: tiroksin; TFT: preiskava delovanja ščitnice; TSH: ščitnico stimulirajoči hormon.

* Pri pretvorbi prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizolona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Avtonomna nevropatija

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Brez motenj delovanja, simptomi so za bolnika nemoteči</p>	<p>Prag za odložitev zdravljenja z ICPI je nizek, potrebno je 1-tedensko spremljanje simptomov</p> <p>Če zdravljenje nadaljujete, je potrebno zelo pozorno spremljanje morebitnega napredovanja simptomov.</p>	<p>Ocena nevrologa ali ustreznega specialista (odvisno od organskega sistema) s preiskavami, ki lahko vključujejo:</p> <p>Presejanje za druge vzroke avtonomne disfunkcije: sladkorna bolezen, adrenalna insuficienca, HIV, paraproteinemija, amiloidoza, botulizem. Razmislite o kroničnih boleznih, kot je Parkinsonova, in presejanju za druge avtoimunske bolezni;</p> <p>Ortostatski vitalni znaki;</p> <p>Razmislite o elektrodiagnostičnih študijah za oceno morebitne sočasne polinevropatije;</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Nekaj motenj pri ADL, simptomi so za bolnika moteči</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite in ponovno uvedite, ko se vrne na stopnjo 1</p> <p>Začetno opazovanje ali uvedba metilprednizolona 0,4–0,8 mg/kg* (če napreduje z blage stopnje);</p> <p>Posvet z nevrologom.</p>	<p>Razmislite o testiranju protiteles za paraneoplastično avtoimunsko disavtonomijo (npr. proti ganglionskemu acetilholinskemu receptorju, nevronske protijedrno protitelo tipa 1 [ANNA-1] in protitelesa proti napetostnim kalcijevim kanalčkom tipa N).</p>
<p>Stopnja 3–4: huda Omejena skrb zase in potrebna uporaba pripomočkov</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Bolnika hospitalizirajte;</p> <p>Uvedite metilprednizolon 1 g na dan za 3 dni, čemur sledi postopno zmanjševanje odmerka peroralnega kortikosteroida;</p> <p>Posvet z nevrologom.</p>	

ADL: vsakodnevne aktivnosti; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Pnevmonitis

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga samo radiografske spremembe; fokalni vzorci mlečnega stekla, nespecifična intersticijska pljučnica</p>	<p>Razmislite o odložitvi zdravljenja z ICPI</p> <p>Spremljajte simptome vsake 2–3 dni.</p>	<p>Izhodiščne preiskave: rentgensko slikanje prsnega koša; krvne preiskave (KKS/UEC/LFT/TFT/Ca/ESR/CRP); glede na klinično stanje razmislite o odvzemu vzorca sputuma in presejanju za virusne, oportunistične ali specifične bakterijske (Mycoplasma, Legionella) okužbe.</p>
↓ Če se stanje slabša ↓		
<p>Stopnja 2: zmerna blagi/zmerni novi simptomi; dispneja, kašelj, bolečina v prsni koši</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Uvedite antibiotik, če obstaja sum na okužbo (povišana telesna temperatura, CRP, število nevtrofilcev);</p> <p>Če ni dokazov o okužbi ali ni izboljšanja ob uporabi antibiotika po 48 urah, dodajte metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan* peroralno;</p> <p>Glede na klinične okoliščine razmislite o profilaksi proti Pneumocystis (sulfametoksazol/trimetoprim 480 mg dvakrat na dan v ponedeljek/sredo/petek ali inhalacijski pentamidin, če ima bolnik alergijo na sulfametoksazol/trimetoprim);</p> <p>CT visoke ločljivosti +/- bronhoskopija in BAL.</p> <p>Kortikosteroide postopno zmanjšujte vsaj 6 tednov, titrirajte glede na simptome. Nadomeščanje kalcija in vitamina D skladno z lokalnimi smernicami.</p>	<p>Ambulantno spremljanje: Simptome spremljajte vsak dan</p> <p>Izhodiščne preiskave: Rentgensko slikanje prsnega koša ponovite vsak teden; krvne preiskave (KKS/UEC/LFT/TFT/Ca/ESR/CRP); glede na klinične okoliščine razmislite o odvzemu vzorca sputuma in presejanju za virusne, oportunistične ali specifične bakterijske (Mycoplasma, Legionella) okužbe; preiskave pljučne funkcije, vključno s TCLO.</p>
↓ Če po 48 urah peroralnega metilprednizolona ni izboljšanja/poslabšanje ↓		
<p>Stopnja 3/4: huda hudi novi simptomi; hipoksija se pojavi/poslabša; življenje ogrožujoče; težave pri dihanju, ARDS</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Bolnika hospitalizirajte;</p> <p>Metilprednizolon i.v. 2–4 mg/kg/dan; zdravite z empiričnim antibiotikom;</p> <p>CT visoke ločljivosti +/- bronhoskopija in BAL;</p> <p>Razmislite o eskalaciji in ventilaciji.</p> <p>Kortikosteroide postopno zmanjšujte vsaj 8 tednov. Nadomeščanje kalcija in vitamina D skladno z lokalnimi smernicami.</p>	
↓ Če po 48 urah peroralnega metilprednizolona ni izboljšanja/poslabšanje ↓		
	<p>Dodajte infliksimab 5 mg/kg ali mofetilmikofenolat, če so sočasno prisotni neželeni učinki na jetrih.</p> <p>Nadaljujte z i.v. steroidi – zmanjšujte odmerek, kot je klinično indicirano. Nadomeščanje kalcija in vitamina D skladno z lokalnimi smernicami.</p>	

ARDS: akutni respiratorni distresni sindrom; BAL: bronhoalveolarna lavaža; Ca: kalcij; CRP: C-reaktivni protein; CT: računalniška tomografija; ESR: hitrost sedimentacije eritrocitov; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; KKS: kompletna krvna slika; LFT: preiskava delovanja jeter; TCLO: transferni faktor za ogljikov monoksid; TFT: preiskava delovanja ščitnice; UEC: sečnina, elektroliti, kreatinin.

* Pri pretvorbi odmerka prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 0,8 mg metilprednizolon).
Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Periferna nevropatija

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Brez motenj delovanja, simptomi so za bolnika nemoteči. Vse okvare možganskih živcev je treba obravnavati kot stopnjo 2.</p>	<p>Prag za odložitev zdravljenja z ICPi je nizek, potrebno je 1-tedensko spremljanje simptomov</p> <p>Pozorno spremljajte morebitno napredovanje.</p>	<p>Izčrpen nevrološki pregled;</p> <p>Preiskave za sladkorno bolezen, B12/folat, HIV, TSH, razmislite o preiskavah za vaskulitične in avtoimune bolezni, preverite anamnezo uživanja alkohola in drugih zdravil;</p> <p>Razmislite o potrebi po MRI/MRA možganov ali hrbtenice (izključite CVI, strukturne vzroke).</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Nekaj motenj pri ADL, simptomi so za bolnika moteči (tj. bolečina, vendar brez šibkosti ali omejitve hoje)</p>	<p>Zdravljenje z ICPi zadržite</p> <p>Na začetku je smiselno opazovanje ali uvedba metilprednizolona 0,4–0,8 mg/kg* (če na primer napreduje z blage oblike) in/ali pregabalin ali duloksetin za bolečino;</p> <p>Ponovno uvedite ICPi, ko se vrne na stopnjo 1.</p>	<p>Enako kot zgoraj</p> <p>Razmislite o NCS/EMG za spodnje motorične nevrone in/ali senzorične spremembe;</p> <p>Razmislite o preiskavah delovanja pljuč/nosnega inspiracijskega tlaka/delovanju diafragme;</p> <p>Razmislite o posvetu z nevrologom.</p>
<p>Če se simptomi slabšajo</p>		
<p>Stopnja 3–4: huda Omejena skrb zase in potrebna uporaba pripomočkov, šibkost, ki omejuje hojo ali težave z dihanjem (tj. šibkost nog, padajoče stopalo, hitro vzpenjajoče se senzorične spremembe) Guillain-Barréjev sindrom spada pod hudo stopnjo in ga je treba obravnavati temu primerno.</p>	<p>Zdravljenje z ICPi zadržite</p> <p>Hospitalizacija bolnika;</p> <p>Uvedite metilprednizolon 2 mg/kg i.v.;</p> <p>V oskrbo vključite nevrologa;</p> <p>Nevrološki pregled vsak dan +/- vitalna kapaciteta vsak dan.</p>	<p>Priporočljiv je MRI možganov/hrbtenice;</p> <p>NCS/EMG;</p> <p>Lumbalna punkcija;</p> <p>Ocena pljučne funkcije.</p>
<p>Nasvet glede postopnega zmanjševanja odmerka kortikosteroidov</p> <p>Prehod z i.v. na peroralne kortikosteroide po presoji zdravnika, ko se opazi izboljšanje;</p> <p>Priporočljivo je postopno zmanjševanje odmerka peroralnega metilprednizolona 4–8 tednov;</p> <p>Razmislite o profilaksi proti PJP, vitaminu D, če traja > 4 tedne.</p>		

ADL: vsakodnevne aktivnosti; CVA: cerebrovaskularni insult; HIV: virus humane imunske pomanjkljivosti; i.v.: intravensko; ICPi: zaviralci imunskih nadzornih točk; MRA: magnetnoresonančni angiogram; MRI: magnetnoresonančno slikanje; NCS/EMG: študije živčne prevodnosti/elektromiografija; PJP: pljučnica Pneumocystis jiroveci; TSH: ščitnico stimulirajoči hormon.

* Pri pretvorbi odmerka prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 0,8 mg metilprednizolon).
Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Guillain-Barréjev sindrom

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
Stopnja 1: blaga Brez simptomov	Posvet z nevrologom	Posvet z nevrologom;
Stopnja 2: zmerna Nekaj motenj pri ADL, simptomi so za bolnika moteči	Zdravljenje z ICPI trajno ukinite Hospitalizacija z možnostjo hitre preместitve na intenzivno enoto; Uvedite i.v.IG (0,4 g/kg/dan 5 dni v skupnem odmerku 2 g/kg) ali plazmaferezo; Pri idiopatskem Guillain-Barréjevem sindromu se navadno ne priporočajo kortikosteroidi, vendar je pri z ICPI povezanih oblikah smiselno poskusiti z njimi (metilprednizolon 2–4 mg/kg/dan), potem pa postopoma zmanjševati njihov odmerek; Lahko se uporabi pulzno odmerjanje kortikosteroidov (metilprednizolon 1 g/dan 5 dni) v kombinaciji z i.v.IG ali plazmaferezo; Pogosti nevrološki pregledi in spremljanje delovanja pljuč; Spremljajte morebiten pojav sočasne avtonomne disfunkcije; Neopioidna obravnavna nevropatske bolečine; Zdravljenje zaprtosti/ileusa.	MRI hrbtenice s kontrastnim sredstvom ali brez njega (izključitev kompresijske lezije in ocena ojačanja/zadebelitve korenine živca); Lumbalna punkcija: v CSF je običajno povišana raven beljakovin in pogosto povišana raven levkocitov; čeprav to ni pogosto pri klasičnem Guillain-Barréjevem sindromu, je treba vsak vzorec CSF bolnika z rakom poslati na citologijo; Preiskave protiteles proti gangliozidu v serumu za Guillain-Barréjev sindrom in njegove podvrste (npr. proti GQ1b za Miller Fisherjevo različico, povezano z ataksijo in oftalmoplegijo); Elektrodiagnostične študije za oceno polinevropatije; Spirometrija (NIF/VC); Pogosti nevrološki pregledi.
Stopnja 3–4: huda Omejena skrb zase in potrebna uporaba pripomočkov, šibkost, ki omejuje hojo, KAKRŠNA KOLI disfagija, obrazna šibkost, šibkost dihalnih mišic ali hitro napredujoči simptomi		
Dodatni ukrepi Počasi postopno zmanjševati odmerek kortikosteroida po pulznem odmerjanju kortikosteroidov v kombinaciji z i.v.IG ali plazmaferezo; Potrebni so lahko večkratni cikli i.v.IG;		

ADL: vsakodnevne aktivnosti; CSF: likvor; ICPI: zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva; i.v.IG: intravenski imunoglobulin; MRI: magnetnoresonančno slikanje; NIF: negativna inspiracijska sila; VC: vitalna kapaciteta.

Avtoimunska hemolitična anemija

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
Stopnja 1: blaga Hgb od 100 g/l do SMN	Nadaljujte zdravljenje z ICPI Pozorno klinično sledenje in laboratorijska ocena.	
Stopnja 2: zmerna Hgb od 80 g/l do 100 g/l	Zdravljenje z ICPI zadržite in razmislite o trajni ukinitvi zdravljenja Uvedite zdravilo, enakovredno 0,4–0,8 mg/kg/dan* metilprednizolona.	Anamneza in status (s posebnim poudarkom na anamnezi novih zdravil ter ugrizov žuželk, pajkov ali kač); Biokemija, krvna slika z dokazi anemije, makrocitoze, hemolize na razmazu periferne krvi; LDH, haptoglobin, bilirubin, število retikulocitov, prosti Hgb;
Stopnja 3: huda Hgb < 80 g/l; indicirana je transfuzija	Zdravljenje z ICPI trajno ukinite Razmislite o hospitalizaciji bolnika; Posvet s hematologom; Uvedite metilprednizolon 0,8–1,6 mg/kg/dan* (peroralno ali i.v., odvisno od simptomov/hitrosti napredovanja); Če se stanje slabša ali ni izboljšanja, uvedite zdravilo, enakovredno 0,8–1,6 mg/kg/dan* metilprednizolona, in dokončno ukinite zdravljenje z ICPI; Razmislite o transfuziji eritrocitov skladno z obstoječimi smernicami; pri transfuziji uporabite minimalno število enot eritrocitov potrebnih za lajšanje simptomov anemije ali vrnitev v varni razpon Hgb (70–80 g/l pri stabilnih bolnikih brez srčnih posebnosti); Bolniku ponudite nadomeščanje folne kisline 1 mg enkrat na dan.	Preiskava za DIC, ki lahko vključuje infekcijske vzroke, PT/INR; Avtoimunske serološke preiskave; Presejanje za paroksizmalno nočno hemoglobinurijo; Direktni in indirektni bilirubin; LDH; direktni test aglutinina; in če ni očitnega vzroka, analiza kostnega mozga, citogenetska analiza za oceno mielodisplastičnih sindromov; Ocena virusnih/bakterijskih (mikoplazma ipd.) vzrokov vrednotenja hemolize; Proteinska elektroforeza, analiza krioglobulinov; Preiskava sindroma odpovedi kostnega mozga, če je refraktaren, vključno z B12, folatom, bakrom, parvovirusom, železom, ščitnico, okužbo;
Stopnja 4: življenje ogrožajoča Življenje ogrožajoče posledice, indicirana nujna intervencija	Zdravljenje z ICPI trajno ukinite Bolnika hospitalizirajte; Posvet s hematologom; Uvedite i.v. kortikosteroide, metilprednizolon, 0,8–1,6 mg/kg/dan*; Če ni izboljšanja ali če pride do poslabšanja med uporabo kortikosteroidov ali so prisotni hudi simptomi, uvedite druge imunosupresive, kot so rituksimab, i.v.IG, ciklosporin A in mofetilmikofenolat; Transfuzija eritrocitov skladno z obstoječimi smernicami; pred transfuzijo se posvetujte z osebjem Zavoda za transfuzijsko medicino glede hospitaliziranega bolnika z morebitnimi resnimi NU zaradi ICPI.	Glukoza-6-fosfat dehidrogenaza; Ocena pogostih posledic zdravil (ribavirin, rifampin, dapson, interferon, cefalosporini, penicilini, NSAID, kinin/kinidin, fludarabin, ciprofloksacin, lorazepam, diklofenak ipd.); Ocena methemoglobinemije.
Dodatni ukrepi Spremljajte ravni Hgb enkrat na teden, dokler ni postopek zmanjševanja odmerka kortikosteroida končan; potem so lahko preiskave manj pogoste.		

KKS: kompletna krvna slika; DIC: diseminirana intravaskularna koagulacija; Hgb: hemoglobin; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; INR: internacionalno normalizirano razmerje; i.v.: intravensko; LDH: laktat-dehidrogenaza; NSAID: nesteroidni antirevmatiki; NU: neželeni učinek; PT: protrombinski čas; SMN: spodnja meja normalne vrednosti.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Transverzni mielititis

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Brez motenj delovanja, simptomi so za bolnika nemoteči. Vse okvare možganskih živcev je treba obravnavati kot stopnjo 2.</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Metilprednizolon 2 mg/kg;</p> <p>Resno razmislite o večjih odmerkih 1 g/dan 3–5 dni;</p> <p>Resno razmislite o i.v.IG.</p>	<p>Posvet z nevrologom;</p> <p>MRI hrbtenice (s tankimi aksialnimi rezinami skozi območja domnevne abnormalnosti) in MRI možganov;</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Nekaj motenj pri ADL, simptomi so za bolnika moteči (tj. bolečina, vendar brez šibkosti ali omejitve hoje)</p>		<p>Lumbalna punkcija: število celic, proteini, glukoza, oligoklonalni trakovi, virusni PCR, citologija, onkonevralna protitelesa;</p>
<p>Stopnja 3–4: huda Omejena skrb zase in potrebna uporaba pripomočkov</p>		<p>Kri: B12, HIV, RPR, ANA, Anti Ro/anti La, TSH, anti-akvaporin-4 IgG;</p> <p>Ocena morebitne retence urina, zaprtja.</p>

ADL: vsakodnevne aktivnosti; ANA: protitjedna protitelesa; ICPI: zaviralec imunskih nadzornih točk; i.v.IG: intravenski imunoglobulin; MRI: magnetnoresonančno slikanje; PCR: polimerazna verižna reakcija; RPR: hitra preiskava reagina v plazmi; TSH: ščitnico stimulirajoči hormon.

Artralgiya

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga blaga bolečina z vnetjem, rdečino ali otekanjem sklepov</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI Uvedite analgetik (paracetamol in ibuprofen).</p>	<p>Kompletna revmatološka anamneza, povezana z diferencialno diagnozo (artritis, revmatična polimialgija, miozitis), ter pregled vseh sklepov in kože; razmislite o rentgenskem slikanju/drugem slikanju, da izključite metastaze, če je primerno; avtoimunske krvne preiskave.</p>
<p>Stopnja 2: zmerna zmerna bolečina, povezana z znaki vnetja, rdečino ali otekanjem sklepov; omejuje ključne vsakodnevne aktivnosti</p>	<p>Razmislite o odložitvi zdravljenja z ICPI in ponovni uvedbi, ko so simptomi nadzorovani, metilprednizolon <8 mg Stopnajte terapijo z analgetiki (diklofenak ali naproksen ali etorikoksib); Če nadzor ni zadosten, uvedite metilprednizolon 8–16 mg* ali razmislite o intraartikularnem injiciranju steroidov v velike sklepe.</p>	<p>Kompletna revmatološka anamneza, povezana z diferencialno diagnozo (artritis, revmatična polimialgija, miozitis), ter pregled vseh sklepov in kože; avtoimunske krvne preiskave; UZ +/- MRI prizadetih sklepov; razmislite o zgodnji napotitvi k revmatologu.</p>
<p>↓ Če se stanje poslabša ↓</p>		
<p>Stopnja 3: huda huda bolečina, povezana z znaki vnetja, rdečino ali otekanjem sklepov; ireverzibilna poškodba sklepov; onesposobljajoča; omejuje vsakodnevne aktivnosti za skrb zase</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite Uvedite metilprednizolon 0,4–0,8 mg/kg*; Če po 4 tednih ne pride do izboljšanja ali se stanje vmes poslabša – napotite bolnika k revmatologu (razmislite o zdravljenju z anti-TNFa).</p>	<p>Kompletna revmatološka anamneza, povezana z diferencialno diagnozo (artritis, revmatična polimialgija, miozitis), ter pregled vseh sklepov in kože; avtoimunske krvne preiskave; UZ +/- MRI prizadetih sklepov; posvetujte se z revmatologom o morebitnem pregledu.</p>

ICPi: zaviralci imunskih nadzornih točk; MRI: magnetnoresonančno slikanje; UZ: ultrazvok.

* Pri pretvorbi odmerka prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 0,8 mg metilprednizolon).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Miastenija gravis

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
Stopnja 1 ne obstaja	/	/
<p>Stopnja 2: zmerna Nekateri simptomi, ki ovirajo ADL, z razredom resnosti po MGFA 1 (samo očesni simptomi in izvidi) in razredom resnosti po MGFA 2 (blaga generalizirana šibkost)</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Ponovno jih lahko uvedete samo, če simptomi izzvenijo;</p> <p>Priporočen je posvet z nevrologom;</p> <p>Piridostigmin z začetnim odmerkom 30 mg peroralno trikrat na dan in postopnim povečanjem na največ 120 mg peroralno štirikrat na dan, glede na bolnikovo toleranco in simptome;</p> <p>Uvedite kortikosteroide (metilprednizolon 0,8–1,2 mg/kg* peroralno na dan); postopoma zmanjšujte odmerke na podlagi izboljšanja simptomov.</p>	<p>Protitelesa proti AChR in progasti mišičnini v krvi; če so protitelesa proti AChR negativna, razmislite o za mišice specifični kinazi in protitelesih proti z lipoproteinom povezanem proteinu 4 v krvi;</p> <p>Spirometrija;</p> <p>CPK, aldolaza, ESR, CRP za morebitni sočasni miozitis;</p> <p>Razmislite o MRI možganov in/ali hrbtenice glede na simptome, da izključite prizadetost CŽS v okviru boleznih ali diferencialne diagnoze;</p> <p>Če so prisotni dihalna insuficienca ali povišane ravni CPK, troponina T, opravite pregled srca z EKG in TTE zaradi morebitnega sočasnega miokarditisa;</p> <p>Posvet z nevrologom;</p>
<p>Stopnja 3–4: huda Omejena skrb zase in potrebna uporaba pripomočkov, šibkost, ki omejuje hojo, KAKRŠNA KOLI disfagija, obrazna šibkost, šibkost dihalnih mišic ali hitro napredujoči simptomi ali razred resnosti po MGFA 3–4, od zmerne do hude generalizirane šibkosti do miastenične krize</p>	<p>Zdravljenje z ICPI trajno ukinite</p> <p>Bolnika hospitalizirajte, morda bo potrebno zdravljenje na intenzivni enoti;</p> <p>Posvet z nevrologom;</p> <p>Nadaljujte s kortikosteroidi in uvedite 5-dnevni i.v.IG 2 g/kg i.v. (0,4 g/kg/dan) ali 5-dnevno plazmaferezo;</p> <p>Pogosta ocena delovanja pljuč;</p> <p>Nevrološki pregled vsak dan.</p>	<p>Elektrodiagnostične študije, vključno s testiranjem motorične ploščice s ponavljajočo se stimulacijo in/ali študijo drgeta (jitter), NCS za izključitev nevropatije in igelni EMG za oceno miozitisa.</p>
Dodatni ukrepi		
<p>Ne predpisujte zdravil, ki lahko poslabšajo miastenijo: β-blokatorji, i.v. magnezij, fluorokinoloni, aminoglikozidi in makrolidi;</p> <p>Začnite ali s 5-dnevnim ciklom plazmafereze ali s 5-dnevnim ciklom i.v.IG 2 g/kg;</p> <p>1–2 mg/kg metilprednizolona na dan, postopoma zmanjšujte glede na izboljšanje simptomov;</p> <p>Piridostigmin ukinjajte postopoma glede na izboljšanje;</p> <p>Z ICPI povezana miastenija gravis je lahko monofazna, zato dodatna zdravila, ki varčujejo s kortikosteroidi morda ne bodo potrebna.</p>		

ADL: vsakodnevne aktivnosti; AChR: acetilholinski receptor; CPK: kreatin-fosfokinaza; CRP: C-reaktivni protein; CŽS: centralno živčni sistem; EKG: elektrokardiogram; EMG: elektromiografija; ESR: hitrost sedimentacije eritrocitov; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.: intravensko; i.v.IG: intravenski imunoglobulin; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MRI: magnetnoresonančno slikanje; NCS: študija živčne prevodnosti; NIF: negativna inspiracijska sila; TTE: transtorakalni ehokardiogram; VC: vitalna kapaciteta.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Kolitis in driska

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
Stopnja 1: blaga tj. < 4 × odvajanje tekočega blata na dan v primerjavi z izhodiščem, dobro počutje	Nadaljujte zdravljenje z ICPI Simptomatska obravnava: peroralna tekočina, loperamid, omejitev uživanja vlaknin/laktoze.	Izhodiščne preiskave: KKS, UEC, LFT, CRP, TFT; Preiskava blata na levkocite/jajčeca/parazite, kultura, virusni PCR, toksin <i>Clostridium difficile</i> in kriptosporidij;
Stopnja 2: zmerna tj. 4–6 × tekoče blato na dan v primerjavi z izhodiščem ali bolečina v trebuhu ali kri v blatu ali navzea ali nočne epizode	Zdravljenje z ICPI zadržite Simptomatska obravnava: peroralna tekočina, loperamid, omejitev uživanja vlaknin/laktoze.	Kultura za mikroorganizme, odporne na zdravila.
↓ Stopnja 1 je persistentna > 14 dni -ALI- ↓ Stopnja 2 je persistentna > 3 dni ali poslabšanje		
	Ne čakajte na sigmoidoskopijo/kolonoskopijo. Metilprednizolon 0,4–0,8 mg/kg* (ne sme biti gastrorezistenten) ali razmislite o peroralnemu budezonidu 9 mg enkrat na dan, če ni krvave driske; Kortikosteroide postopoma zmanjšujte 2–4 tedne;	Ambulantni bolniki: KKS, UEC, LFT, CRP, TFT; Ob neugodju v trebuhu razmislite o rentgenskem slikanju abdomna za znake kolitisa; Izključite steatorejo; Naročite na sigmoidoskopijo/kolonoskopijo (+/- biopsija); Z bolnikom bodite v stiku vsakih 72 ur; Pri ambulantnem pregledu ponovite izhodiščne krvne preiskave.
↓ Odsotnost izboljšanja po 72 urah ali poslabšanje ali težave z absorpcijo ↓		
Stopnja 3/4: huda tj. ≥ 7 × odvajanje tekočega blata na dan ali življenje ogrožajoče stanje	Zdravljenje z ICPI zadržite Zahteva hospitalizacijo in izolacijo, dokler se ne izključi okužba i.v. metilprednizolon 1–2 mg/kg; Kortikosteroide postopoma zmanjšujte 4–8 tednov; Ob kortikosteroidih > 4 tedne: razmislite o profilaksi proti PJP, redno preverjanje naključne glukoze v krvi, ravni vitamina D, uvedite nadomeščanje kalcija/vitamina D; Gastroenterološki posvet in napotitev na kolonoskopijo;	KKS, UEC, LFT, CRP vsak dan; Razmislite o CT abdomna/medenice, ponovite rentgensko slikanje abdomna, kot je indicirano; Preglejte prehrano (npr. nobenega peroralnega uživanja, bistre tekočine, PPP); Zgodnji kirurški pregled, če je prisotna krvavitev, bolečina ali distenzija.
↓ Odsotnost izboljšanja po 72 urah ali poslabšanje ↓		
	Infliksimab 5 mg/kg (če ni perforacije/sepse/tuberkuloze/hepatitisa/CHF III/IV po NYHA); Lahko ponovite čez 2 tedna; Treba je opraviti predhodno kolonoskopijo; Druge možnosti imunosupresivov: MMF 500–1000 mg dvakrat na dan ali takrolimus.	

CHF: kongestivno srčno popuščanje; CRP: C-reaktivni protein; CT: računalniška tomografija; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.: intravensko; KKS: kompletna krvna slika; LFT: preiskava delovanja jeter; MMF: mofetilmikofenolat; NYHA: združenje New York Heart Association; PCR: polimerazna verižna reakcija; PJP: pljučnica Pneumocystis jiroveci; PPN: popolna parenteralna prehrana; TFT: preiskava delovanja ščitnice; UEC: sečnina, elektroliti, kreatinin. PPP- popolna paranteralna prehrana

* Pri pretvorbi odmerka prednizolona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr. 1 mg prednizolon = 0,8 mg metilprednizolon).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Miozitis

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Blaga šibkost z bolečino ali brez nje</p>	<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI</p> <p>Če je raven CK povišana in ima bolnik mišično šibkost, lahko uvedete peroralne kortikosteroide in zdravite kot stopnjo 2;</p> <p>Lahko uvedete analgezijo s paracetamolom ali NSAID, če ni kontraindikacij.</p>	<p>Kompletna revmatološka in nevrološka anamneza, povezana z diferencialno diagnozo; revmatološki in nevrološki pregled, vključno z mišično močjo, ter pregled kože zaradi znakov, ki kažejo na dermatopolimiozitis. Mišična šibkost je značilnejša za miozitis kot bolečina. Razmislite o obstoječih stanjih, ki lahko povzročijo podobne simptome;</p> <p>Krvne preiskave za ocenjevanje mišičnega vnetja;</p> <p>Povišane so lahko tudi ravni CK, transaminaz (AST, ALT), LDH in aldolaze;</p> <p>Troponin za oceno vključenosti miokardija in po potrebi druge srčne preiskave, kot je ehokardiogram;</p> <p>Vnetni označevalci (ESR in CRP);</p> <p>Razmislite o EMG, slikanju (MRI) in/ali biopsiji glede na posameznega bolnika, če diagnoza ni zanesljiva in obstaja sum na sočasne nevrološke sindrome, kot je miastenija gravis;</p> <p>Razmislite o preiskavi paraneoplastičnih avtoproteiteles za miozitis in nevrološka stanja, kot je miastenija gravis;</p> <p>Spremljanje: CK, ESR, CRP.</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Zmerna šibkost z bolečino ali brez nje, ki omejuje ključne, za starost primerne ADL</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Lahko ga ponovno uvedete ob nadzoru simptomov, če je CK normalna in je odmerek metilprednizolona < 8 mg*; če se poslabša, zdravite kot pri stopnji 3;</p> <p>NSAID po potrebi;</p> <p>Napotitev k revmatologu ali nevrologu;</p> <p>Če je raven CK povišana za trikrat ali več, uvedite metilprednizolon 0,4–0,8 mg/kg* ali ekvivalent;</p> <p>Razmislite o trajni ukinitvi ICPI - pri večini bolnikov s simptomi stopnje 2 in objektivnimi znaki (povišani encimi, patološki EMG, patološki MRI ali biopsija mišic).</p>	<p>Kot stopnja 1;</p> <p>Krvne preiskave za avtoimuni miozitis in nevrološke krvne preiskave (na primer za miastenijo gravis);</p> <p>EMG, MRI za prizadete sklepe;</p> <p>Razmislite o mišični biopsiji, če diagnoza ni zanesljiva;</p> <p>Zgodnja napotitev k revmatologu ali nevrologu.</p>

<p>Stopnja 3–4: huda Huda šibkost z bolečino ali brez nje, ki omejuje ADL za skrb zase</p>	<p>Zdravljenje z ICPi zadržite dokler ne pride do stopnje 1 ali manjše, kadar se ne uporablja imunosupresija, in dokončno ukinite, če obstajajo dokazi vpletenosti miokardija</p> <p>Pri hudi šibkosti razmislite o hospitalizaciji;</p> <p>Napotitev k revmatologu ali nevrologu;</p> <p>Uvedite metilprednizolon 0,8 mg/kg* ali ekvivalent. Razmislite o 1–2 mg/kg metilprednizolona i.v. ali bolusa v večjem odmerku, če je prisotna huda ogroženost (šibkost, ki zelo omejuje gibanje, srčna, dihalna, disfagija);</p> <p>Razmislite o plazmaferezi;</p> <p>Razmislite o zdravljenju z i.v.IG;</p> <p>Razmislite o zdravljenju z imunosupresivi, kot so metotreksat, azatioprin ali mofetilmikofenolat, če se simptomi in ravni CK v 4–6 tednih ne izboljšajo ali poslabšajo;</p>	<p>Kot stopnja 2;</p> <p>Nujna napotitev k revmatologu ali nevrologu.</p>
---	--	---

rituksimab se uporablja pri primarnem miozitisu, vendar je potrebna previdnost zaradi dolge biološke prisotnosti.

ADL: vsakodnevne aktivnosti; ALT: alanin-aminotransferaza; AST: aspartat-aminotransferaza; CK: kreatin-kinaza; CRP: C-reaktivni protein; EMG: elektromiografija; ESR: hitrost sedimentacije eritrocitov; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.: intravensko; i.v.IG: intravenski imunoglobulin; LDH: laktat-dehidrogenaza; MRI: magnetnoresonančno slikanje; NSAID: nesteroidni antirevmatik.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Pridobljena trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Dokazi uničenih eritrocitov (shistocitoza) brez anemije, ledvična insuficienca ali klinična trombocitopenija</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Prvi korak pri zdravljenju TTP je sum na diagnozo in pravočasno prepoznavanje; nemudoma se posvetujte s hematologom, saj je zapozneno odkritje povezano s povečano umrljivostjo/obolevnostjo. Najprej je potrebno stabilizirati bolnika in vse kritične disfunkcije organov;</p> <p>Z bolnikom se o nadaljevanju zdravljenja pogovorite šele po pretehtanju tveganj in koristi ter upoštevajte, da trenutno ni podatkov, ki bi podpirali ponovno uvedbo zdravljenja z ICPI</p> <p>Posvet s hematologom;</p> <p>Uvedite 0,4–0,8 mg/kg/dan* metilprednizolona.</p>	<p>Anamneza s specifičnimi vprašanji glede izpostavljenosti zdravilom (npr. kemoterapija, sirolimus, takrolimus, oksimorfon, antibiotiki, kinin);</p> <p>Status, razmaz periferne krvi;</p> <p>Stopnja aktivnosti ADAMTS13 in titer zaviralca;</p> <p>LDH, haptoglobin, število retikulocitov, bilirubin, analiza urina za izključitev drugih vzrokov;</p> <p>PT, aktiviran PTT, fibrinogen;</p> <p>Krvna skupina in preiskave protiteles, direktni antiglobulinski test, serološka preiskava za CMV;</p> <p>Razmislite o CT/MRI možganov, ehokardiogramu, EKG;</p> <p>Mikrobiološke preiskave za viruse.</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Dokazi uničenih eritrocitov (shistocitoza) brez kliničnih posledic anemije stopnje 2 in trombocitopenija</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Prvi korak pri zdravljenju TTP je sum na diagnozo in pravočasno prepoznavanje; nemudoma se posvetujte s hematologom, saj je zapozneno odkritje povezano s povečano umrljivostjo/obolevnostjo. Najprej je potrebno stabilizirati bolnika in vse kritične disfunkcije organov;</p> <p>Z bolnikom se o nadaljevanju zdravljenja pogovorite šele po pretehtanju tveganj in koristi ter upoštevajte, da trenutno ni podatkov, ki bi podpirali ponovno uvedbo zdravljenja z ICPI;</p> <p>Posvet s hematologom;</p> <p>V sodelovanju s hematologijo uvedite PEX skladno z obstoječimi smernicami in glede na klinični napredek dodaten PEX;</p> <p>Uvedite metilprednizolon 1 g i.v. na dan za 3 dni, pri čemer se prvi odmerek običajno uporabi takoj po prvem PEX;</p> <p>Možna je tudi uvedba rituksimaba.</p>	<p>LDH, haptoglobin, število retikulocitov, bilirubin, analiza urina za izključitev drugih vzrokov;</p> <p>PT, aktiviran PTT, fibrinogen;</p> <p>Krvna skupina in preiskave protiteles, direktni antiglobulinski test, serološka preiskava za CMV;</p> <p>Razmislite o CT/MRI možganov, ehokardiogramu, EKG;</p> <p>Mikrobiološke preiskave za viruse.</p>
<p>Stopnja 3: huda Patološki laboratorijski izvidi s spremembami v klinični sliki (trombocitopenija stopnje 3, anemija, ledvična insuficienca > 2)</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Prvi korak pri zdravljenju TTP je sum na diagnozo in pravočasno prepoznavanje; nemudoma se posvetujte s hematologom, saj je zapozneno odkritje povezano s povečano umrljivostjo/obolevnostjo. Najprej je potrebno stabilizirati bolnika in vse kritične disfunkcije organov;</p> <p>Z bolnikom se o nadaljevanju zdravljenja pogovorite šele po pretehtanju tveganj in koristi ter upoštevajte, da trenutno ni podatkov, ki bi podpirali ponovno uvedbo zdravljenja z ICPI;</p> <p>Posvet s hematologom;</p> <p>V sodelovanju s hematologijo uvedite PEX skladno z obstoječimi smernicami in glede na klinični napredek dodaten PEX;</p> <p>Uvedite metilprednizolon 1 g i.v. na dan za 3 dni, pri čemer se prvi odmerek običajno uporabi takoj po prvem PEX;</p> <p>Možna je tudi uvedba rituksimaba.</p>	<p>LDH, haptoglobin, število retikulocitov, bilirubin, analiza urina za izključitev drugih vzrokov;</p> <p>PT, aktiviran PTT, fibrinogen;</p> <p>Krvna skupina in preiskave protiteles, direktni antiglobulinski test, serološka preiskava za CMV;</p> <p>Razmislite o CT/MRI možganov, ehokardiogramu, EKG;</p> <p>Mikrobiološke preiskave za viruse.</p>
<p>Stopnja 4: življenje ogrožajoča Življenje ogrožajoče posledice (npr. krvavitev v CZS ali tromboza/embolija ali ledvična odpoved)</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Prvi korak pri zdravljenju TTP je sum na diagnozo in pravočasno prepoznavanje; nemudoma se posvetujte s hematologom, saj je zapozneno odkritje povezano s povečano umrljivostjo/obolevnostjo. Najprej je potrebno stabilizirati bolnika in vse kritične disfunkcije organov;</p> <p>Z bolnikom se o nadaljevanju zdravljenja pogovorite šele po pretehtanju tveganj in koristi ter upoštevajte, da trenutno ni podatkov, ki bi podpirali ponovno uvedbo zdravljenja z ICPI;</p> <p>Posvet s hematologom;</p> <p>V sodelovanju s hematologijo uvedite PEX skladno z obstoječimi smernicami in glede na klinični napredek dodaten PEX;</p> <p>Uvedite metilprednizolon 1 g i.v. na dan za 3 dni, pri čemer se prvi odmerek običajno uporabi takoj po prvem PEX;</p> <p>Možna je tudi uvedba rituksimaba.</p>	<p>LDH, haptoglobin, število retikulocitov, bilirubin, analiza urina za izključitev drugih vzrokov;</p> <p>PT, aktiviran PTT, fibrinogen;</p> <p>Krvna skupina in preiskave protiteles, direktni antiglobulinski test, serološka preiskava za CMV;</p> <p>Razmislite o CT/MRI možganov, ehokardiogramu, EKG;</p> <p>Mikrobiološke preiskave za viruse.</p>
<p>Opomba: Pridobljena TTP je navadno povezana s hudim nenadnim padcem števila trombocitov in hemolizo/anemijo.</p>		

CMV: citomegalovirus; CT: računalniška tomografija; CZS: centralno živčni sistem; EKG: elektrokardiogram; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.: intravensko; LDH: laktat-dehidrogenaza; MRI: magnetnoresonančno slikanje; PEX: izmenjava plazme; PT: protrombinski čas; PTT: parcialni tromboplastinski čas.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Aseptični meningitis

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Brez motenj delovanja, simptomi so za bolnika nemoteči. Vse okvare možganskih živcev je treba obravnavati kot stopnjo 2.</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Z bolnikom se o ponovni uporabi pogovorite šele po pretehtanju tveganj in koristi;</p> <p>Razmislite o empirični protivirusni (i.v. aciklovir) in protibakterijski terapiji, dokler ne dobite izvidov likvorja;</p> <p>Če so izvidi za bakterijske in virusne okužbe negativni, lahko postopoma zmanjšujete odmerke kortikosteroidov ob pozornem spremljanju ali razmislite o peroralnem metilprednizolonu 0,4–0,8 mg/kg* ali i.v. metilprednizolonu 1 mg/kg, če so simptomi zmerni/hudi.</p>	<p>MRI možganov s kontrastnim sredstvom ali brez njega + protokol za hipofizo;</p> <p>Jutranji kortizol, ACTH, da izključite adrenalno insuficienco;</p> <p>Razmislite o lumbalni punkciji: izmerite likvorski pritisk; preverite število celic in beljakovin, glukozo; izvedite barvanje po Gramu, kulturo, PCR za HSV ter PCR za druge viruse na podlagi suma, citologija;</p> <p>Prisotno je lahko povečano število levkocitov z normalno ravniyo glukoze, normalnimi kulturami in barvanjem po Gramu; na citologiji so lahko vidni reaktivni limfociti ali histociti.</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Nekaj motenj pri ADL, simptomi so za bolnika moteči (tj. glavobol, fotofobija, otrdelost vratu, bruhanje in normalna kognitivna oz cerebralna funkcija za razliko od encefalitisa, kjer je kognitivna in cerebralna okrnjena; vročina +/-</p>		
<p>Stopnja 3–4: huda Omejena skrb zase in potrebna uporaba pripomočkov</p>		

ACTH: adrenokortikotropni hormon; ADL: vsakodnevne aktivnosti; HSV: virus herpes simpleks; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.: intravensko; MRI: magnetnoresonančno slikanje; PCR: polimerazna verižna reakcija.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005

Imunska trombocitopenija

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
Stopnja 1: blaga Število trombocitov < 100 x 10 ⁹ /L	Nadaljujte zdravljenje z ICPI Pozorno klinično sledenje in laboratorijska ocena.	
Stopnja 2: zmerna Število trombocitov < 75 x 10 ⁹ /L	Zdravljenje z ICPI zadržite Spremljajte izboljšanje; če se NU ne izboljša, prekinite zdravljenje, dokler se NU ne zmanjša na stopnjo 1; Uvedite metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan* (razpon odmerka 0,4–1,6 mg/kg/dan) peroralno 2–4 tedne, nato odmerek postopoma zmanjšajte 4–6 tednov do najmanjšega učinkovitega odmerka; i.v.IG se lahko uporabi v kombinaciji s kortikosteroidi, če je potrebno hitrejše povečanje števila trombocitov.	Anamneza in status (posebna pozornost na oblike zdravljenja, ki izčrpavajo limfocite, kot so fludarabin, ATG, kortikosteroidi, citotoksična kemoterapija); Družinska ali osebna anamneza avtoimunske bolezni; Virusna bolezen v anamnezi; KKS;
Stopnja 3: huda Število trombocitov < 50 x 10 ⁹ /L	Zdravljenje z ICPI zadržite Spremljajte izboljšanje; če se NU ne izboljša, prekinite zdravljenje, dokler se NU ne zmanjša na stopnjo 1; Posvet s hematologom; Metilprednizolon 0,8–1,6 mg/kg/dan* (peroralno ali i.v. glede na simptome); Če pride do poslabšanja ali ni izboljšanja, uvedite ekvivalent 0,8–1,6 mg/kg metilprednizolona in trajno ukinite zdravljenje; i.v.IG v kombinaciji s kortikosteroidi, če je potrebno hitrejše povečanje števila trombocitov;	Razmaz periferne krvi, število retikulocitov; Ocena kostnega mozga zgolj, če so pri zgornjih preiskavah prisotne abnormalnosti in so za postavitev diagnoze potrebne dodatne preiskave; Pri bolnikih z novo postavljeno diagnozo imunske trombocitopenije je potrebno opraviti preiskave za HIV, virus hepatitisa C, virus hepatitisa B in Helicobacter pylori; Preveriti je treba direktni antigenski test, da izključite sočasni Evansov sindrom;
Stopnja 4: življenje ogrožajoča Število trombocitov < 25 x 10 ⁹ /L	Če se uporabljajo i.v.IG, jih je treba na začetku dati v enkratnem odmerku 1 g/kg. Ta odmerek se lahko po potrebi ponovi; Če predhodno zdravljenje s kortikosteroidi in/ali i.v.IG ni bilo uspešno, lahko poznejše zdravljenje vključuje rituksimab, agoniste trombopoetinskih receptorjev ali močnejšo imunosupresijo.	Prehranska ocena; Ocena kostnega mozga, če so prizadete druge celične linije in obstaja sum na aplastično anemijo.

ATG: imunoglobulin proti timocitom; HIV: virus humane imunske pomanjkljivosti; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.IG: intravenski imunoglobulin; i.v.: intravensko; KKS: kompletna krvna slika; NU: neželeni učinek.

* Pri pretvorbi prednizona (ESMO/ASCO smernice) v metilprednizolon smo uporabili faktor 0,8 (npr.: 1 mg prednizona = 0,8 mg metilprednizolona).

Vir: Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.

Encefalitis

Resnost neželenega učinka	Obravnava	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga Brez motenj delovanja, simptomi so za bolnika nemoteči. Vse okvare možganskih živcev je treba obravnavati kot stopnjo 2.</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Z bolnikom se o ponovni uporabi ICPI pogovorite šele po pretehtanju tveganj in koristi;</p>	<p>Posvet z nevrologom;</p> <p>MRI možganov s kontrastnim sredstvom ali brez njega lahko pokaže T2/FLAIR spremembe, značilne za avtoimunske encefalopatije ali limbični encefalitis, ali pa je izvid normalen;</p>
<p>Stopnja 2: zmerna Nekaj motenj pri ADL, simptomi so za bolnika moteči (tj. zmedenost, glavobol, motnje zavesti, spremenjeno obnašanje, motorično ali senzitivno poslabšanje, motnje govora; vročina+/-</p>	<p>Razmislite o empirični uporabi i.v. aciklovirja, dokler ne dobite negativnih izvidov PCR;</p> <p>Poskus zdravljenja z metilprednizolonom 1–2 mg/kg;</p> <p>Če so simptomi hudi ali napredujoči ali so prisotni oligoklonalni trakovi, razmislite o pulznih kortikosteroidih, metilprednizolon 1 g i.v. na dan 3–5 dni v kombinaciji z i.v.IG 2 g/kg 5 dni;</p> <p>Če so izvidi na protitelesa avtoimunske encefalopatije pozitivni ter je bolnik omejen in brez izboljšanja, razmislite o rituksimabu ali plazmaferezi ob posvetu z nevrologom.</p>	<p>Lumbalna punkcija: število celic, beljakovine, glukoza, barvanje po Gramu, kultura, PCR za HSV in PCR za druge viruse odvisno od suma, citologija, oligoklonalni trakovi, avtoimunske encefalopatije in paraneoplastične preiskave;</p> <p>Prisotno je lahko povečano število levkocitov s prevladujočimi limfociti in/ali povišano raven beljakovin;</p> <p>EEG za oceno subkliničnih epileptičnih napadov;</p> <p>Kri: biokemija, KKS, ESR, CRP, ANCA (ob sumu na vaskulitični proces), ščitnične preiskave, vključno s TPO in tiroglobulinom;</p>
<p>Stopnja 3–4: huda Omejena skrb zase in potrebna uporaba pripomočkov</p>		<p>Izključite sočasno anemijo/trombocitopenijo, ki se lahko kaže s hudimi glavoboli in zmedenostjo.</p>

ADL: vsakodnevne aktivnosti; ANCA: protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov; CRP: C-reaktivni protein; EEG: elektroencefalogram; ESR: hitrost sedimentacije eritrocitov; HSV: virus herpes simpleks; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; i.v.: intravensko; i.v.IG: intravenski imunoglobulin; KKS: kompletna krvna slika; MRI: magnetnoresonančno slikanje; PCR: polimerazna verižna reakcija; TPO: ščitnična peroksidaza.

Blefaritis

Obravnavna	Ocena in preiskave
<p>Nadaljujte zdravljenje z ICPI, razen če je blefaritis persistenten in resen;</p> <p>Tople komprese in vlažilne kapljice za oko.</p>	<p>Opozorite bolnika, naj takoj obvesti svojega zdravnika, če ima katere koli od naslednjih očesnih simptomov: zamegljen vid, sprememba barvnega vida, fotofobija, popačenje slike, skotomi, spremembe vidnega polja, dvojni vid, občutljivost, bolečina ob premikanju očesa, otekanje očesne veke, eksoftalmus.</p> <p>Priporočljivo je, da skladno s posvetom z oftalmologom diagnostične preiskave vključujejo naslednje: preverjanje vida ločeno za obe očesi, barvni vid, refleks rdeče luči, velikost, oblika in reaktivnost zenic, fundoskopija, pregled anteriornega dela očesa z diagnostično svetilko.</p>

ICPi: zaviralci imunskih nadzornih točk.

Aplastična anemija

Resnost neželenega učinka	Obravnav	Ocena in preiskave
<p>Stopnja 1: blaga > 0,5 polimorfonuklearnih celic $\times 10^9/l$, hipocelularni kostni mozeg s celularnostjo < 25 %, število trombocitov v periferni krvi > 20.000, število retikulocitov > 20.000</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Uvedite podporno zdravljenje z ravnim faktorjem; skrbno klinično sledenje in laboratorijska ocena;</p> <p>Podporne transfuzije skladno z lokalnimi smernicami.</p>	<p>Anamneza in telesni pregled (bodite pozorni na zdravila, izpostavljenost sevanju, toksine, nedavne virusne okužbe);</p> <p>KKS, razmaz, število retikulocitov;</p> <p>Mikrobiološke preiskave za viruse, vključno s CMV, HHV6, EBV, parvovirusom;</p>
<p>Stopnja 2: huda Hipocelularni kostni mozeg < 25 % in dvoje od naslednjega: ANCA < 500, trombociti v periferni krvi < 20.000 in retikulociti < 20.000</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Uvedite podporno zdravljenje z ravnim faktorjem in podrobne vsakodnevne laboratorijske ocene;</p> <p>Uvedite imunoglobulin proti timocitom + ciklosporin; tipizacija in ocena HLA za transplantacijo kostnega mozga, če je bolnik kandidat; vse krvne produkte je treba obsevati in filtrirati;</p> <p>Doda se lahko podpora oskrba z granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem (G-CSF).</p>	<p>Prehranska ocena, vključno z B12, folatom, železom, bakrom, ceruloplazminom, vitaminom D;</p> <p>LDH v serumu, delovanje ledvic;</p> <p>Mikrobiološke preiskave;</p> <p>Ugotavljanje hipo/aplazije kostnega mozga;</p> <p>Biopsija kostnega mozga in analiza aspirata;</p>
<p>Stopnja 3–4: zelo huda ANCA < 200, število trombocitov < 20.000, število retikulocitov < 20.000 in hipocelularni kostni mozeg < 25 %</p>	<p>Zdravljenje z ICPI zadržite</p> <p>Spremljajte vsak teden za preverjanje izboljšanja; če NU ne izgine, prekinite zdravljenje, dokler se NU ne zmanjša na stopnjo 1;</p> <p>Posvet s hematologom, podpora z ravnim faktorjem;</p> <p>Konjski imunoglobulin proti timocitom + ciklosporin;</p> <p>Če ni odziva, ponovite imunosupresijo s kunčjim imunoglobulinom proti timocitom + ciklosporinom, ciklofosfamid;</p> <p>Pri neodzivnih bolnikih razmislite o eltrombopagu v kombinaciji s podporno oskrbo.</p>	<p>Analiza periferne krvi, vključno s številom nevtrofilcev, delež za GPI negativnih celic s pretočno citometrijo pri PNH;</p> <p>Pretočna citometrija za oceno izgube GPI-sidranih proteinov;</p> <p>Pri bolniku izvedite tipizacijo in presejanje za transfuzije ter Zavod za transfuzijsko medicino obvestite, da je treba vse transfuzije obsevati in filtrirati.</p>

ANCA: protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov; CMV: citomegalovirus; EBV: virus Epstein-Barr; GPI: glikozil-fosfatidilinozitol; HHV6: humani herpesvirus 6; HLA: humani levkocitni antigen; ICPI: zaviralci imunskih nadzornih točk; KKS: kompletna krvna slika; LDH: laktat-dehidrogenaza; PNH: paroksizmalna nočna hemoglobinurija; TTP: trombotična trombocitopenična purpura.

Literatura

J. B. A. G. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert, K. M. Kerr, S. Peters, J. Larkin & K. Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): i119–i142, 2017.

Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. et al. in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768.

The background features several abstract, light grey shapes. On the left, a large, curved shape sweeps across the page. To its right, there is a smaller, vertically oriented oval. Below these, there are two more shapes: a larger, irregular one on the left and a smaller, triangular one on the right. The text is positioned in the lower-middle part of the page, overlapping the larger grey shapes.

Priporočila in klinične poti so dosegljivi
na spletni strani Onkološkega inštituta

<https://www.onko-i.si/priporocila>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>