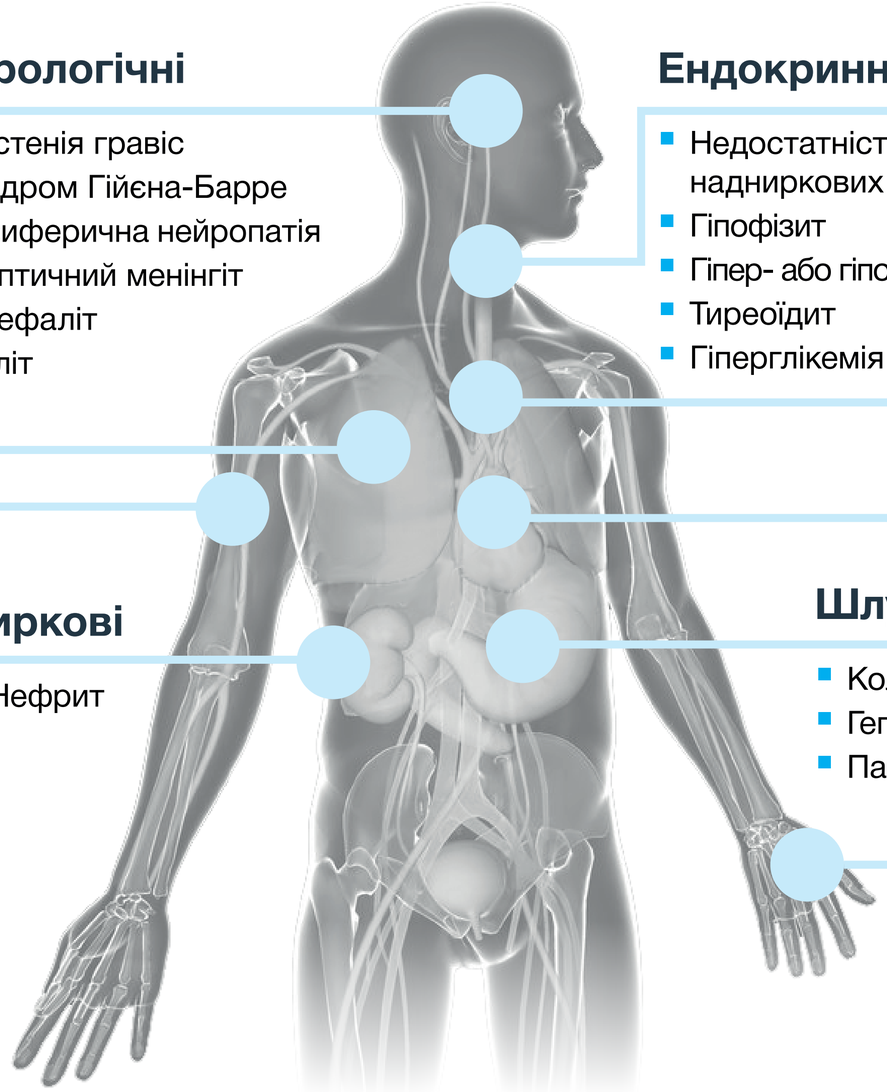
Менеджмент імуноопосередкованих побічних явищ

Імуноопосередковані небажані явища – це унікальний спектр побічних ефектів, пов’язаних з блокадою імунних контрольних точок

- Імуноопосередковані побічні явища можуть виникати при активізації імунної системи, призводячи до надмірної імунної відповіді нормальних органів та тканин.[1,2]
- Імуноопосередковані побічні явища можуть впливати практично на всі системи організму:[3,4]
  - Імуноопосередковані побічні явища по механізму дії та клінічних проявів відрізняються від побічних явищ, пов'язаних з хіміотерапією;[1,5]
  - Загалом, найчастіше виникають імуноопосередковані побічні явища, що впливають на шкіру, ендокринну систему, шлунково-кишковий тракт та легені;[6]
  - З меншою частотою можуть виникати неврологічні, офтальмологічні, серцево-судинні, гематологічні та ниркові імуноопосередковані побічні явища.[6]
- Для моніторингу, діагностики та усунення імуноопосередкованих побічних явищ існують рекомендації з клінічної практики для забезпечення належного ведення пацієнтів.[7–10]

1. Ramos-Casals M. et al. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6 (1): 38. **2.** Martins F. et al. Nat Rev Clin Oncol. 2019; 16 (9): 563–580. **3.** Postow M.A. et al. N Engl J Med. 2018;378(2):158–168. **4.** Palmieri D.J., Carlino M.S. Curr Oncol Rep. 2018; 20 (9): 72. **5.** Nagai H., Muto M. Int J Clin Oncol. 2018; 23 (3): 410–420. **6.** Daniels G.A. et al. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377. **7.** Brahmer J.R. et al. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **8.** Haanen J.B.A.G. et al. Ann Oncol. 2017; 28 (suppl 4): iv119–iv142. **9.** Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy-related Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed 25 May 2021. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data become available. **10.** Puzanov I. et al. J Immunother Cancer. 2017; 5 (1): 95.

Імуноопосередковані небажані явища – це унікальний спектр побічних ефектів, пов’язаних з блокадою імунних контрольних точок



Легеневі

- Пневмоніт

Неврологічні

- Міастенія гравіс
- Синдром Гійєна-Барре
- Периферична нейропатія
- Асептичний менінгіт
- Енцефаліт
- Мієліт

Ендокринні

- Недостатність надниркових залоз
- Гіпофізит
- Гіпер- або гіпотиреоз
- Тиреоїдит
- Гіперглікемія

Гематологічні

- Гемолітична анемія
- Лімфопенія
- Імунна тромбоцитопенія

Скелетно-м’язові

- Артрит
- Міалгія / міозит
- Ревматична поліміалгія / гігантськоклітинний артеріїт

Серцево-судинні

- Міокардит
- Перикардит
- Васкуліт

Ниркові

- Нефрит

Шлунково-кишкові

- Коліт
- Гепатит
- Панкреатит

Інші імуноопосередковані побічні явища

- Увеїт
- Втома
- Відторгнення трансплантата солідного органа

Дерматологічні

- Висип
- Свербіж
- Пухирчасті захворювання

1. Ramos-Casals M. et al. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6 (1): 38. **2.** Martins F. et al. Nat Rev Clin Oncol. 2019; 16 (9): 563–580. **3.** Postow M.A. et al. N Engl J Med. 2018;378(2):158–168. **4.** Palmieri D.J., Carlino M.S. Curr Oncol Rep. 2018; 20 (9): 72. **5.** Nagai H., Muto M. Int J Clin Oncol. 2018; 23 (3): 410–420. **6.** Daniels G.A. et al. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377. **7.** Brahmer J.R. et al. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **8.** Haanen J.B.A.G. et al. Ann Oncol. 2017; 28 (suppl 4): iv119–iv142. **9.** Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy-related Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed 25 May 2021. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data become available. **10.** Puzanov I. et al. J Immunother Cancer. 2017; 5 (1): 95.

Перед початком лікування інгібіторами імунних контрольних точок: рекомендації для навчання пацієнтів

Перед початком імунотерапії:

- Оцініть розуміння пацієнтом своєї хвороби та рекомендацій для лікування.
- Розкажіть пацієнтам про механізм дії та надайте обґрунтування застосування інгібіторів імунних контрольних точок.
- Задокументуйте будь-які основні захворювання, які впливають на будь-яку систему організму (наприклад, на легені, серце, неврологічну систему, скелетно-м’язовий апарат).
- Важливо зібрати анамнез будь-яких аутоімунних захворювань.
- Запишіть всі лікарські засоби, включаючи безрецептурні засоби та лікарські засоби рослинного походження.
- Пацієнтам репродуктивного віку слід порекомендувати застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом принаймні 5 місяців після введення останньої дози імунотерапевтичного засобу.
- Вплив імунотерапії на репродуктивну функцію людини є невідомим. Усіх пацієнтів, які починають лікування та які ще не завершили планування сім’ї, рекомендується направити на консультацію для збереження фертильності
- Грудне вигодовування є протипоказаним під час лікування та протягом принаймні 5 місяців після введення останньої дози імунотерапевтичного засобу.
- Видайте пацієнту картку із зазначенням типу імунотерапії, яку йому проводять, потенційних імуноопосередкованих побічних явищ та номерів телефону його лікаря-онколога та надайте пацієнту інструкції завжди носити цю картку при собі.
- Оцініть здатність пацієнта виявляти потенційні імуноопосередковані побічні явища та повідомляти про них. Може знадобитися залучення помічника.
- Ознайомте пацієнта з потенційним профілем токсичності інгібіторів імунних контрольних точок, включаючи опис симптомів і часу появи побічних явищ.

Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy-related Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed 25 May 2021. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data become available.

Перед початком лікування інгібіторами імунних контрольних точок: рекомендації для навчання пацієнтів

Попросіть пацієнтів повідомляти лікарю-онкологу про наступне:

- Поява будь-яких нових ознак або симптомів, включаючи сильну втому, головний біль, висип, кашель, задишку, біль у грудях, здуття живота, порушення випорожнення кишечника, втрату ваги, зміну зору або біль в очах, сильну м’язову слабкість, сильний біль у м’язах або суглобах та/або зміни настрою:
  - Імуноопосередковані побічні явища можуть з’являтися після завершення лікування. Пацієнти повинні контролювати симптоми протягом принаймні 2 років після завершення імунотерапії.
- Звернення пацієнта до іншого медичного працівника або госпіталізація.
- Призначення будь-яких нових лікарських засобів або консультація перед тим, як робити щеплення або вакцинацію:
  - Під час проведення імунотерапії дозволяється застосовувати вакцини, які є інактивованими або вбитими. Через відсутність ясності щодо застосування живої вакцини, її не рекомендується застосовувати під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy-related Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed 25 May 2021. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data become available.

Перед початком лікування інгібіторами імунних контрольних точок: оцінки перед лікуванням (1 з 2)

Оцінка перед лікуванням[a]	Частота моніторингу[b]	Оцінка при порушених результатах або при симптомах
Клінічна оцінка - Фізикальне обстеження - Збирання всебічного анамнезу пацієнта стосовно будь-якого аутоімунного/органоспецифічного захворювання, ендокринопатії чи інфекційного захворювання - Неврологічне обстеження - Оцінка випорожнення кишечника (типова частота / консистенція) - Скринінг на наявність інфекційних захворювань (ВІЛ; гепатит A, B, C) відповідно до показань	Клінічна оцінка під час кожного візиту з оцінкою симптомів побічних явищ	Подальше обстеження залежно від результатів, симптомів
Томографія - Отримання знімків у поперечному розрізі - МРТ головного мозку за наявності показань	Періодичне проведення томографії відповідно до показань	Подальше обстеження відповідно до показань на підставі результатів томографії
Загальний аналіз крові - Клінічний аналіз крові (з диференційним аналізом лейкоцитів за наявності показань) - Комплексна метаболічна панель	Повторювати перед кожним лікуванням або кожні 4 тижні протягом імунотерапії, потім через 6–12 тижнів або відповідно до показань	Визначити концентрацію HbA1c у разі підвищення вмісту глюкози
Дерматологічне дослідження - Огляд шкіри та слизових оболонок, якщо в анамнезі є імунні захворювання шкіри	Проводити/повторювати у разі необхідності на підставі симптомів	- Спостереження за порушеннями на шкірі та типом ураження; фотодокументація - Біопсія шкіри за наявності показань
Оцінка функції щитоподібної залози - ТТГ, вільний T4	Кожні 4-6 тижнів під час імунотерапії, а потім – кожні 12 тижнів залежно від показань	При підозрі порушення функції щитоподібної залози – визначити загальний T3 і вільний T4

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Prior to initiating treatment, counsel patients and caregivers on the warning signs and symptoms of irAEs. **b.** Closer monitoring may be required for patients with combination immunotherapy regimens. Refer to prescribing information for each individual immunotherapy agent for monitoring recommendations. **Note:** all recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy-related Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed 25 May 2021. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data become available.

Перед початком лікування інгібіторами імунних контрольних точок: оцінки перед лікуванням (2 з 2)

Оцінка перед лікуванням[a]	Частота моніторингу[b]	Оцінка при порушених результатах або при симптомах
Надниркові залози/гіпофіз - Визначення рівня кортизолу у сироватці крові (бажано вранці) та оцінка функції щитоподібної залози, як описується вище	Повторювати перед кожним лікуванням або кожні 4 тижні протягом імунотерапії, потім – кожні 6-12 тижнів	Лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон, тестостерон (у чоловіків), естрадіол (у жінок), АКТГ та кортизол у сироватці крові
Оцінка функції легенів - Насичення крові киснем (у стані спокою та під час рухів) - Проведення респіраторних функціональних тестів з визначенням дифузійної здатності у пацієнтів з високим ризиком (наприклад, при інтерстиціальному захворюванні легенів, виявленому при томографії, хронічному обструктивному захворюванні легенів, при попередній підозрі токсичного впливу на легені, пов'язаного з лікуванням) **Оцінки серцево-судинної діяльності** - Реєстрація ЕКГ на початку дослідження - Індивідуальна оцінка при консультації з кардіологом за наявності показань	Повторювати визначення насичення крові киснем залежно від симптомів	- КТ органів грудної клітки з контрастною речовиною для оцінки пневмоніту - Біопсія або бронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем, якщо це необхідно для виключення інших причин
	Розглянути можливість періодичного обстеження для осіб з порушеннями на початку лікування або з наявними симптомами	Індивідуальне спостереження при консультації з кардіологом за наявністю показань
Оцінка функції підшлункової залози - Обстеження перед лікуванням проводити не потрібно	У разі відсутності симптомів не потрібно проводити регулярну оцінку	Амілаза, ліпаза, та КТ органів черевної порожнини з контрастною речовиною або магнітно-резонансна панкреатохолангіографія у разі підозри панкреатиту
Оцінка скелетно-м'язового апарату - Огляд /функціональна оцінка суглобів, якщо це необхідно для пацієнтів із наявним в анамнезі захворюванням	У разі відсутності симптомів не потрібно проводити регулярну оцінку	- Розглянути можливість направлення пацієнта на консультацію ревматолога - Залежно від клінічної ситуації визначити С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів або концентрацію креатинфосфокінази

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Prior to initiating treatment, counsel patients and caregivers on the warning signs and symptoms of irAEs. **b.** Closer monitoring may be required for patients with combination immunotherapy regimens. Refer to prescribing information for each individual immunotherapy agent for monitoring recommendations. **Note:** all recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy-related Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed 25 May 2021. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data become available.

Інфузійні реакції при моноімунотерапії

Інфузійні реакції, які іноді важкі та загрозливі для життя[a]	
Лихоманка, озноб	Задишка
Кропив’янка, висип, свербіж	Кашель, хрипи
Набряки	Гіпоксемія
Почервоніння, головний біль	Запаморочення, синкопе
Гіпертензія	Пітливість
Гіпотензія	Артралгія, міалгія

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Зверніться до інформації про призначення кожного окремого імунотерапевтичного засобу, щоб отримати рекомендації щодо премедикації для запобігання інфузійним реакціям.

Посилання наведено з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Всі права захищені. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію настанови, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані.

Рекомендації NCCN щодо інфузійних реакцій

Моніторинг пацієнтів	Ведення пацієнтів
▪ Фізикальне обстеження ▪ Обстеження вітальних функцій ▪ Пульсоксиметрія ▪ ЕКГ (при наявності болю в грудях або стійкої тахікардії)	**1 ступінь важкості:** ▪ Почекайте, поки симптоми не зникнуть, а потім відновіть інфузію при задовільній переносимості; втручання не показано ▪ Розгляньте премедикацію ацетамінофеном, фамотидином і димедролом під час майбутніх інфузій **2 ступінь:** ▪ Продовжіть імунотерапію; розглянте питання про утримання або сповільнення швидкості інфузії у 2 рази та лікування відповідно до рекомендацій ▪ Показано терапія або переривання інфузії, симптоматичне лікування миттєвої дії: можуть знадобитися антигістамінні препарати, ацетамінофен, НПЗП, наркотики або внутрішньовенне введення рідини; профілактичні препарати показані протягом ≤ 24 годин ▪ Розгляньте премедикацію ацетамінофеном, фамотидином і димедролом під час майбутніх інфузій; розглядайте стероїди як крайній засіб **3–4 ступені:** ▪ Показана госпіталізація: можливі наслідки, загрозливі для життя; ургентне лікування відповідно до рекомендацій ▪ Припинення імунотерапії; розглянте альтернативні засоби для лікування[a]

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Якщо інфузійні реакції, стійкі до стандартної терапії, виникають у пацієнтів, які отримують інгібітори PD-L1, розгляньте можливість переходу на інгібітор PD-1 для наступного лікування. Немає даних щодо використання альтернативних ICI.

Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Всі права захищені. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: пневмоніт

Клінічні симптоми

Вогнищеве або дифузне запалення легеневої паренхіми (як правило, визначається на КТ). Симптоми можуть включати сухий кашель, задишку, лихоманку, біль у грудях і підвищену потребу в кисні[1,a]

G1
- Безсимптомне, ураження < 25% легеневої паренхіми або одна доля

Розгляньте можливість проведення імунотерапії

- Проведіть КТ ОГК з контрастом

→
- Повторне обстеження і пульсоксиметрія через 1–2 тижні
- Розгляньте повторну КТ грудної клітки через 4–6 тижнів або за клінічними показаннями, якщо у пацієнта з'являються симптоми

G2
- Помірний пневмоніт
- Нові ураження паренхіми або погіршення симптомів

Призупинення імунотерапії

- Розгляньте консультацію пульмонолога
- Розгляньте емпіричне призначення антибіотиків широкого спектру дії (включаючи покриття атипових патогенів), якщо інфекцію не було повністю виключено

Мінімально інвазивна оцінка:
- Обстеження на інфекційне захворювання (мазок з носа, посів мокротиння та крові, а також аналіз сечі на антиген)
- Розгляньте КТ ОГК з контрастом, повторіть КТ грудної клітки через 3–4 тижні

Інвазивна оцінка:
- Розгляньте бронхоскопію з БАЛ і трансбронхіальну біопсію легенів, якщо це клінічно можливо

→
- Преднізон/ метилпреднізолон 1–2 мг/кг/добу
- Контроль фізикальних даних і пульсоксиметрії кожні 3–7 днів

G3
- Тяжкий пневмоніт
- Ураження всієї частки або > 50% легеневої паренхіми
- Обмеження фізичної активності для самообслуговування

G4
- Небезпечне для життя порушення дихання

Назавжди припинити імунотерапію

- Стаціонарне лікування
- Консультація пульмонолога та інфекціаніста.
- Розгляньте емпіричне призначення антибіотиків широкого спектру дії (включаючи покриття для атипових патогенів), якщо інфекцію не було повністю виключено

Мінімально інвазивна оцінка:
- Обстеження на інфекційне захворювання (мазок з носа, посів мокротиння та крові, а також тест на антиген сечі)
- Обстеження серцево-судинної системи для виключення патології.

Інвазивна оцінка:
- Бронхоскопія з БАЛ, якщо це можливо, щоб виключити інфекцію та злоякісну інфільтрацію легенів, і розглянути трансбронхіальну біопсію легень, якщо це можливо та клінічно показано

→
- Розглядати як 3 ступінь, якщо немає покращення через 48–72 години

→
- Метилпреднізолон 1–2 мг/кг/день, через 48 годин переоцінити стану пацієнта та запланувати зниження дози протягом ≥ 6 тижнів

→ Якщо через 48 годин стан хворого не покращиться, додайте будь-який препарат з наступного:
- Інфліксимаб 5 мг/кг, друга доза через 14 днів, якщо лікар вважає за необхідне
- Мікофенолату мофетилу 1–1,5 г 2 рази на добу, потім зменшувати за погодженням із пульмонологом
- Імуноглобулін в/в (загальна доза має становити 2 г/кг)[b]

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Відомо, що візуалізаційні ознаки пневмоніту різноманітні та можуть включати помутніння в формі матового скла, організовану пневмонію, гіперчутливість, ретикулонодулярні зміни або суміш усіх цих проявів. **b.** Призначають у добових дозах протягом 2–5 днів або відповідно до інструкції до упаковки.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: шлунково-кишковий тракт – коліт

Клінічні симптоми

Водяниста діарея, спазми, позиви, біль у животі, кров і слиз у калі, гарячка, нічні випорожнення. Кров у калі та/або лихоманка повинні спонукати до більш ретельного обстеження на виявлення інфекції та інші причини шлунково-кишкової кровотечі, включаючи пептичні виразки та кровотечу з пухлини[1]

- Оцінка калу для виключення інфекційної етіології
- Скринінг на інфекційні захворювання за клінічними показаннями

Якщо G2–G4:

- Розгляньте КТ ОЧП, ОМТ з контрастом
- Консультація гастроентеролога

G1
Легкий ступінь

- < 4 випорожнення вище базового рівня на добу
- Симптомів коліту немає

Розгляньте можливість продовження імунотерапії

- Ретельний моніторинг
- Гідратація
- Якщо симптоми стійкі або прогресують, перевірте лактоферин/кальпротектин. У разі позитивного результату розглядати як G2; якщо негативний і інфекції немає, додати мезаламін, холестирамін

- Лоперамід або дифеноксилат/атропін 2–3 дні; якщо немає покращень і це ще не зроблено, зробіть дослідження нанаявність інфекційного збудника

G2
Помірний

- 4–6 випорожнень вище базового рівня на добу
- Симптоми коліту
- Не обмежує фізичну активність

Призупинення імунотерапії

- Преднізон/метилпреднізолон 1–2 мг/кг/ добу[a,b]
- Якщо реакції немає протягом 2-3 днів, продовжуйте прийом стероїдів і розгляньте можливість додавання інфліксимабу або ведолізумабу протягом 2 тижнів

G3–G4
Важкий

- > 6 випорожнень вище базового рівня на добу
- Симптоми коліту
- Обмежує фізичну активність
- Нестабільність гемодинаміки, госпіталізація
- Інші серйозні ускладнення, такі як ішемічна кишка, перфорація, токсичний мегаколон

G3

- Припиніть анти-CTLA-4
- Не проводити анти-PD-1/PD-L1

G4

- Назавжди припиніть прийом імуно-терапевтичного засобу, що викликає токсичність

Розгляньте стаціонарне лікування для надання підтримуючої терапії

- В/в метилпреднізолон 1–2 мг/кг/добу[b]
- Якщо реакції немає протягом 1–2 днів, продовжуйте прийом стероїдів, наполегливо подумайте про додавання інфліксимабу або ведолізумабу

G3
Подумайте про відновлення прийому анти-PD-1/PD-L1, коли симптоми зникнуть до ≤ G1

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Внутрішньовенно через можливе порушення всмоктування. **b.** Лікуйте, доки симптоми не покращаться до ≤ 1 ступеня, потім зменшуйте протягом < 4–6 тижнів. У випадках застосування інфліксимабу або ведолізумабу слід спробувати скоротити дозу стероїдів протягом < 2–4 тижнів, щоб мінімізувати ускладнення інфекції.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією. Версія 3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN ® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: шлунково-кишковий гепатит (1 з 2)

Гепатит

Підвищення трансамініназ[1]

- Виключити вірусну етіологію захворювання печінки, інші підвищення трансаміназ, спричинені прийомом лікарських засобів
- УЗД черевної порожнини
- Частіше оцінювати трансамінази та білірубін
- Обмежте/ припиніть прийом гепатотоксичних препаратів (ацетамінофену, дієтичних добавок та алкоголю)
- Розгляньте оцінку ШКТ

G1
Помірний
- < 3 × ВМН

Розгляньте можливість проведення імунотерапії для оцінки відповідних лабораторної змін

- Більш частіща оцінка трансаміназ та білірубіну

G2
Помірний
- 3–5 × ВМН

G3
Важкий
- 5–20 × ВМН

Призупинити імунотерапію

- Оцінка функції печінки кожні 3–5 днів → Розглянте призначення преднізону 0,5–1 мг/кг/добу

- Консультація гепатолога
- Розгляньте можливість стаціонарного лікування
- Контролюйте ферменти печінки кожні 1–5 днів залежно від величини та швидкості змін
- Інфліксимаб не слід застосовувати при гепатиті

→ Розпочати прийом преднізону 1–2 мг/кг/добу

G4
Небезпечні для життя
- > 20 × ВМН

Назавжди припинити імунотерапію

- Консультація гепатолога
- Стаціонарний догляд
- Щодня контролювати рівень печінкових ферментів
- Розгляньте можливість біопсії печінки, якщо немає протипоказань
- Інфліксимаб не слід застосовувати при гепатиті

→ Розпочати прийом преднізону/ метилпреднізолону 1–2 мг/кг/добу

Якщо стероїди стійкі або немає покращення через 3 дні, подумайте про додавання мікофенолат мофетілу

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією. V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Перевірено 25 травня 2021 р . Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Емерг Мед Дж . 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: шлунково-кишковий гепатит (2 з 2)

Гепатит

Трансамінази > 1 ступеня з підвищеним рівнем білірубіну (за винятком синдрому Жильбера)[1]

- Виключити вірусну етіологію, пов’язану із дисфункцією печінки, інші підвищення трансаміназ, спричинені прийомом лікарських засобів.
- Розгляньте оцінку ШКТ, печінки
- Обмежте або припиніть прийом інших гепатотоксичних ліків (ацетамінофен, дієтичні добавки та вживання алкоголю)
- Розгляньте можливість проведення візуалізації черевної порожнини для симптоматичних пацієнтів, щоб виключити ускладнення

Білірубін 1–2 × ВМН

Призупинити імунотерапію

- Розгляньте можливість стаціонарного лікування
- Контролюйте печінкові ферменти та функцію печінки кожні 2–3 дні
- Консультація гепатолога

Білірубін 3–4 × ВМН

Назавжди припинити імунотерапію

- Стаціонарний догляд
- Щодня контролювати рівень печінкових ферментів
- Консультація гепатолога

- Розпочати прийом преднізону/ метилпреднізолону 1–2 мг/кг/добу
- Інфліксимаб не слід застосовувати

Якщо стероїди неефективні або немає покращення через 3 дні, подумайте про додавання мікофенолат мофетілу

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов’язаної з імунотерапією. V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Перевірено 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Емерг Мед Дж. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: шлунково-кишковий тракт – підшлункова залоза: гострий панкреатит

Гострий панкреатит[1,a]

- Оцініть наявність ознак/симптомів панкреатиту
- КТ черевної порожнини з контрастуванням
- Розглянемо магніторезонансну панкреато-холангіографію, якщо є клінічна підозра на панкреатит і немає рентгенологічних доказів на КТ

G1

Легкий ступінь

- Безсимптомне підвищення амілази/ліпази

АБО

- Рентгенологічні ознаки на КТ або клінічні дані щодо панкреатиту

Розгляньте можливість проведення імунотерапії[b]

- Розгляньте консультацію гастроентеролога
- Розглянте в/в гідратацію
- Лікуйте згідно з алгоритмом підвищенням рівня в амілази/ліпази (безсимптомно)

G2

Помірний

- Симптоматичний біль або блювота

ТА

- Будь-яке підвищення рівня амілази/ліпази або результати КТ, що вказують на панкреатит

Призупинення імунотерапії

- Преднізон/метилпреднізолон 0,5–1 мг/кг/ добу[c]
- Направлення до гастроентеролога
- В/в гідратація

G3–G4

Важкий

- Клінічні дані панкреатиту (підвищення ферментів АБО результати КТ) із загрозливими для життя наслідками

АБО

- Гемодинамічна нестабільність

АБО

- Показано термінове втручання

Назавжди припинити імунотерапію

- Преднізон/метилпреднізолон 1–2 мг/кг/ добу[c]
- Направлення до гастроентеролога
- В/в гідратація

Розгляньте можливість відновлення імунотерапії, якщо немає клінічних/ радіологічних ознак панкреатиту ± покращення рівня амілази/ліпази. Розгляньте консультацію відповідного спеціаліста з підшлункової залози щодо відновлення

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Внутрішньовенно через можливе порушення всмоктування. **b.** Лікуйте, доки симптоми не покращаться до ≤ 1 ступеня, потім зменшуйте протягом < 4–6 тижнів. У випадках застосування інфліксимабу або ведолізумабу слід спробувати скоротити дозу стероїдів протягом < 2–4 тижнів, щоб мінімізувати ускладнення інфекції.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією. Версія 3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN ® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: шлунково-кишковий тракт – підшлункова залоза: підвищення рівня амілази/ліпази

Підвищення амілази/ліпази (безсимптомно)

- Оцініть наявність ознак/симптомів панкреатиту
  - – У разі клінічного занепокоєння щодо панкреатиту див. Алгоритм гострого панкреатиту

Легкий ступінь

- ≤ 3 × ВМН амілази та/або ≤ 3 × ВМН ліпази

При ізольованому підвищенні ферментів без ознак панкреатиту продовжують імунотерапію

- Обстеження на панкреатит[a]
  - – Якщо є ознаки панкреатиту, лікування згідно з алгоритмом гострого панкреатиту
  - – Розгляньте інші причини підвищеного рівня амілази/ліпази[c]

Помірний

- > 3–5 × ВМН амілази та/або > 3–5 × ВМН ліпази

Важкий

- > 5 × ВМН амілази та/або > 5 × ВМН ліпази

Якщо спостерігається ізольоване підвищення рівня ферментів без ознак панкреатиту, розглянути можливість продовження імунотерапії

- Обстеження на панкреатит[a]
  - – Клінічна оцінка[b]
  - – Якщо підвищення рівня амілази та/або ліпази від помірного до сильного стійке, КТ ОЧП з контрастом або магніторезонансну панкреатохолангіографію
  - – Розгляньте інші причини підвищеного рівня амілази/ліпази[c]
  - – Якщо є ознаки панкреатиту, лікування згідно з алгоритмом гострого панкреатиту

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Внутрішньовенно через можливе порушення всмоктування. **b.** Лікуйте, доки симптоми не покращаться до ≤ 1 ступеня, потім зменшуйте протягом < 4–6 тижнів. У випадках застосування інфліксимабу або ведолізумабу слід спробувати скоротити дозу стероїдів протягом < 2–4 тижнів, щоб мінімізувати ускладнення інфекції.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією. Версія 3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN ® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: ендокринопатії – надниркова недостатність, гіпофізит і тиреотоксикоз

Первинна надниркова недостатність

Високий рівень АКТГ з низьким ранковим кортизолом, аномальний тест стимуляції косинтропіну[1]

- Рідкісний діагноз, який зазвичай не пов'язаний з імунотерапією
- Рекомендовано консультацію ендокринолога

Гіпофізит

Симптоми включають головний біль, запаморочення, нудоту/блювання, анорексію та/або сильну втому; пацієнти можуть мати низький АТ, млявість або сплутаність свідомості[1,a]

- Рідкісний діагноз, який зазвичай не пов'язаний з імунотерапією
- Рекомендовано консультацію ендокринолога

Тиреотоксикоз[1,b]

- Рідкісний діагноз, який зазвичай не пов'язаний з імунотерапією
- Рекомендовано консультацію ендокринолога

Призупиніть імунотерапію, доки гострі симптоми не зникнуть і не почнеться гормональна терапія

Продовжуйте імунотерапію, якщо протікає безсимптомно

- Консультація ендокринолога
- Лікування замісною терапією за показаннями
- Вторинна надниркова недостатність (низький рівень АКТГ, низький рівень кортизолу):
- Замісна терапія стероїдами
- Рекомендовано браслет-оповіщення
- Навчання пацієнтів щодо запобігання стресу
- Центральний гіпотиреоідизм (низький рівень ТТГ, низький рівень вільного Т4):
- Заміщення гормонів щитовидної залози
- Слідкуйте за рівнем вільного Т4 для титрування дози гормону щитовидної залози

→ Якщо симптоми стають більш серйозними, розгляньте збільшення дози стероїдів

- Розглянте пропранолол (10–20 мг кожні 4–6 годин для усунення симптомів за потребою) або атенолол чи метопролол за потребою
- Повторіть досдідження функції щитоподібної залози через 4–6 тижнів
- Тиреотоксикоз часто розвивається до гіпотиреозу (50–90%), що потребує лікування гормонами щитоподібної залози

→ Якщо стан покращився, терапія тиреотоксикозу не проводиться

→ У разі стійкого тиреотоксикозу розгляньте можливість обстеження на хворобу Грейвса (звичайна тривалість тиреотоксикозу після контрольної імунотерапії становить 4–6 тижнів)

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Тести можуть виявити низький рівень АКТГ, низький рівень кортизолу, а іноді низький рівень натрію в сироватці крові або аномалії інших гормонів гіпофіза. Стимуляційний тест на козинтропін може бути нормальним при гострій вторинній надниркові недостатності та не повинен виключати гіпофізит. Симптоми можуть бути гострими або підгострими. **b.** Визначається як пригнічений ТТГ, який може бути а) субклінічним, якщо вільний Т4 нормальний, б) клінічним, якщо високий вільний Т4. Більшість пригнічених рівнів ТТГ (< 0,01) пов'язані з транзиторним або прогресуючим безболісним тиреоїдитом. Більшість хворих на тиреотоксикоз протікає безсимптомно. Симптоми, якщо присутні, можуть включати серцебиття, непереносимість тепла, неспокій або тривогу, дрібний тремор та/або втрату ваги. Розгляньте аутоантитіла до щитовидної залози, але кореляція з тиреоїдитом, інгібітором контрольної точки, залишається невідомою. **c.** Гіпофізит , викликаний терапією анти-PD-1 або –PD-L1, може не показувати класичне збільшення гіпофіза на МРТ, як це спостерігається при гіпофізиті, асоційованому з анти-CTLA-4. **d.** Дозування левотироксину див. у розділі «Клінічний первинний гіпотиреоз».

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією. Версія 3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN ® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: ендокринопатії – гіпотиреоз

Субклінічний гіпотиреоз[1,a]

Контролювати ТТГ, вільний Т4 кожні 4–6 тижнів

Продовжити імунотерапію

- ТТГ від 4 до < 10, пацієнт безсимптомний, нормальний вільний Т4 → Продовжуйте контролювати функцію щитоподібної залози
- ТТГ >10, вільний Т4 в нормі → Рекомендовано левотироксин
- Нормальний або низький ТТГ, низький вільний Т4 →
  - Виключити одужання від тиреотоксикозу
  - Замісна терапія гормонами щитовидної залози
  - Слідкуйте за рівнем вільного Т4 для титрування дози гормону щитоподібної залози

Клінічний первинний гіпотиреоз[1,b]

Контроль ТТГ кожні 4–6 тижнів

Продовжити імунотерапію

- Розгляньте консультацію ендокринолога
- Виключити супутню надниркову недостатність

Почніть прийом гормонів щитовидної залози з левотироксину

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Підвищений ТТГ при нормальному вільному Т4. **b.** Явний первинний гіпотиреоз; загалом підвищений ТТГ (> 10) з низьким рівнем вільного Т4, клінічні симптоми.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Доступ 25 травня 2021 року. Всі права захищені. Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: гіперглікемія

Гіперглікемія

Бажано глюкозу натщесерце[1,a]

- Вперше виникла гіперглікемія < 11,1 ммоль/л

ТА/АБО

- Анамнез ЦД 2 типу з низькою підозрою на діабетичний кетоацидоз
- Стероїдна гіперглікемія

АБО

- Існуючий ЦД 2 типу

Продовжити імунотерапію

- Контролюйте послідовний рівень глюкози в крові з кожною дозою
- Розгляньте консультацію ендокринолога, якщо у пацієнта є симптоми та/або рівень глюкози постійно не контролюється

Корекція дієти та способу життя та терапія відповідно до локальних протоколів

- Продовжити імунотерапію
- Контролюйте послідовний рівень глюкози в крові з кожною дозою
- Корекція дієти та способу життя, якщо необхідно, і медикаментозна терапія відповідно до локальних протоколів
- Розгляньте консультацію ендокринолога, якщо у пацієнта є симптоми та/або рівень глюкози неконтрольований

- Глікемія натще > 11,1ммоль/л

АБО

- Випадкове визначення глюкози в крові > 13,88 ммоль/л

АБО

- ЦД 2 типу в анамнезі з глюкозою натще/випадково > 13,88 ммоль/л

- Розглянемо вперше виявлений ЦД 1
- Оцініть діабетичного кетоацидозу(Д,
– РН крові, основна метаболічна панель, кетони в сечі або сироватці, бета-гідроксибутират
- Оцініть с-пептиди, якщо кетоно/аніонний інтервал позитивний у сечі або сироватці
- Розгляньте анти-декарбоксилазу глютамінової кислоти, антитіла до острівцевих клітин

ДКА-негативний

ДКА-позитивний

- Призупиніть імунотерапію до зникнення ДКА
- Консультація ендокринолога
- Стаціонарний догляд
- Лікування ДКА відповідно до локальних протоколів
- Інсулін за потребою

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Підвищений рівень цукру натщесерце < 200 мг/дл повинен контролюватись відповідно до національних /інституційних рекомендацій та/або лікарем або ендокринологом пацієнта. Розгляньте вимірювання HbA_{1c}.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Всі права захищені. Доступ 25 травня 2021 р . Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. 2. Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: нефрит

Підвищена сироватка креатинін/ гостре ураження нирок

Азотемія, підвищення креатиніну, нездатність підтримувати кислотно-лужний або електролітний баланс і зміна виділення сечі[1]

- Обмежте/ припиніть прийом нефротоксичних препаратів і відкоригуйте дозу відповідно до кліренсу креатиніну
- Оцініть потенційну альтернативну етіологію (останнє внутрішньовенне контрастування, ліки, стан рідини, інфекції сечовивідних шляхів)
- Співвідношення білка/креатиніну в сечі

G1
Помірний ступінь
- Креатинін в 1,5–2 рази вище базового рівня

Розгляньте можливість проведення імунотерапії

- Контролюйте співвідношення білка/ креатиніну в сечі кожні 3–7 днів
- Розгляньте консультацію нефролога, якщо креатинін залишається незмінним протягом 2 тижнів

G2
Помірний
- Креатинін у 2–3 рази вище базового рівня

Призупинити імунотерапію

- Контролюйте співвідношення білка/ креатиніну в сечі кожні 3–7 днів
- Консультація нефролога, розгляньте можливість біопсії нирки, якщо це можливо, перед початком стероїдів

→ Преднізон 0,5–1 мг/кг/ добу, якщо інші причини виключені

→ Якщо стійкий G2 більше 1 тижня

→ Преднізон/ метил-преднізолон 1–2 мг/кг/добу

G3–G4
Важкий (G3) або небезпечний для життя (G4)
- Креатинін > 3 × вище базового рівня або > 4,0 мг/ дл; показаний діаліз

Призупинити імунотерапію

- Контролюйте співвідношення білка/креатиніну в сечі кожні 3–7 днів
- Консультація нефролога, розгляньте можливість біопсії нирки, якщо це можливо, перед початком стероїдів
- Розгляньте можливість стаціонарного лікування

Якщо ураження нирок залишається > G2 через 4–6 тижнів, подумайте про додавання 1 із наведеного нижче: азатіоприн, циклофосфамід (щомісяця), циклоспорин, інфліксимаб, мікофенолат мофетіл

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Внутрішньовенно через можливе порушення всмоктування. **b.** Лікуйте, доки симптоми не покращаться до ≤ 1 ступеня, потім зменшуйте протягом < 4–6 тижнів. У випадках застосування інфліксимабу або ведолізумабу слід спробувати скоротити дозу стероїдів протягом < 2–4 тижнів, щоб мінімізувати ускладнення інфекції.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією. Версія 3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN ® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: дерматологічні реакції – висип

Макуло-папульозний висип[1,a]

- Оцініть наявність запальних дерматологічних захворювань в анамнезі
- Загальний огляд шкіри тіла
- При незвичайних ознаках розгляньте можливість біопсії

G1

- Легкий висип, що охоплює < 10% поверхні тіла із симптомами або без них (наприклад, свербіж, печіння, стиснення)

Продовжити імунотерапію

- Місцевий пом'якшувальний засіб
- Пероральний антигістамінний засіб від сверблячки
- Лікуйте уражені ділянки місцевими стероїдами помірної дії

G2

Помірний

- Помірний висип, що охоплює 10–30% ПТ із симптомами або без них
- Обмеження фізичної активності

Продовжити імунотерапію

- Місцевий пом'якшувальний засіб
- Пероральний антигістамінний засіб від сверблячки
- Обробіть уражені ділянки місцевими стероїдами середньої та високої дії

→ Якщо немає відповіді, розгляньте дозу преднізону 0,5 мг/кг/добу

G3–G4

Важкий

- Сильний висип, що покриває > 30% ПТ із симптомами або без них
- Обмеження фізичної активності для самообслуговування

Призупинити імунотерапію

Розгляньте можливість стаціонарного лікування

- Преднізон 0,5–1 мг/кг/добу
- Термінова консультація дерматолога, можливість біопсії
- Обробіть уражені ділянки сильнодіючими місцевими стероїдами

→ Розгляньте можливість відновлення імунотерапії, коли симптоми зникнуть до ≤ G1

→ Якщо покращення немає, збільште дозу преднізону до 2 мг/кг/добу

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Внутрішньовенно через можливе порушення всмоктування. **b.** Лікуйте, доки симптоми не покращаться до ≤ 1 ступеня, потім зменшуйте протягом < 4–6 тижнів. У випадках застосування інфліксимабу або ведолізумабу слід спробувати скоротити дозу стероїдів протягом < 2–4 тижнів, щоб мінімізувати ускладнення інфекції.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією. Версія 3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN ® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: дерматологічні реакції – бульозний дерматит та Синдром Стівенса-Джонса або токсико-епідермальний некроліз

Бульозний дерматит

Характеризується запаленням шкіри та наявністю булл, які заповнені рідиною[1,a]

Термінова консультація дерматолога, розгляньте можливість біопсії шкіри та/або аналізу сироватки

Синдром Стівенса-Джонса або токсико-епідермальний некроліз[b]

Термінова консультація дерматолога, розгляньте можливість біопсії шкіри

G1
Легкий, безсимптомний
- Пухирі, що покривають < 10% поверхні тіла

Призупинити імунотерапію

- Обробіть уражені ділянки місцевими стероїдами сильної дії

G2
Помірний
- Пухирі, що покривають 10–30% ПТ
- Хворобливі пухирі, що обмежують фізичну активність

Призупинити імунотерапію

- Преднізон/метилпреднізолон 0,5–1 мг/кг/добу до покращення симптомів до ≤ G1, потім зменшують протягом 4–6 тижнів
- Якщо через 3 дні стан не покращиться, подумайте про додавання ритуксимабу

→ Відновіть імунотерапію, коли симптоми зникнуть до < G1

G3
Важкий
- Пухирі, що покривають > 30% ПТ
- Обмеження фізичної активності для самообслуговування

G4
Загроза життю
- Пухирі, що покривають > 30% ПТ
- Пов’язані з порушеннями рідини або електролітів
- Показано відділення реанімації або опікового відділення

Назавжди припинити імунотерапію

- Термінова консультація дерматолога, офтальмолога, уролога
- Необхідний стаціонарний догляд

- Преднізон/метилпреднізолон 1–2 мг/кг/день до покращення симптомів до ≤ G1, потім зменшують протягом 4–6 тижнів
- Якщо покращення немає через 3 дні, розгляньте можливість додавання ритуксимабу або в/в імуноглобулін (1 г/кг/добу у розділених дозах) протягом 3–4 днів (G3–4)
- Розглянемо в/в імуноглобулін (1 г/кг/добу у розділених дозах) протягом 3–4 днів

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Інтенсивний або поширений; переривчастий; зміни шкіри внаслідок подряпин (наприклад, набряк, папуляція, екскоріації, лихенифікація, виділення/кірки); обмеження iADL. **b.** SJS, SJS/TEN, що перекривається, і TEN характеризуються поділом дерми, що включає < 10%, 10–30% і > 30% BSA відповідно. Синдром вважається комплексом гіперчутливості шкіри та слизових оболонок.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) щодо лікування токсичності, пов’язаної з імунотерапією. Версія 3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Усі права захищено. Доступ 25 травня 2021 р. Рекомендації NCCN ® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Emerg Med J. 2019; 36 (6): 369–377.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: опорно-руховий апарат – запальний артрит

Запальний артрит

Біль у суглобах, набряк суглобів; запальні симптоми: скутість після бездіяльності, поліпшення при зігріванні[1]

- Розгляньте консультацію ревматолога
- Кількість залучених суглобів
- Функціональна оцінка
- Рентген, УЗД суглобів або МРТ суглобів
- Антинуклеарний фактор
- Антициклічний цитролініровний пептид (анти-ЦЦП)
- С-реактивний білок, ШОЕ та ревматоїдний фактор

G1
Легкий ступінь
(або залучений лише 1 суглоб)

Продовжити імунотерапію

- НПЗП[b]
- Якщо НПЗЗ неефективні, розгляньте низькі дози преднізону 10–20 мг на день × 2–4 тижні; якщо стан не покращився, розглянте як помірний ступінь
- Розглянте внутрішньосуглобове введення стероїдів в ураженій(і) суглоб(и)

G2
Помірний

Призупинити імунотерапії

- Преднізон 0,5 мг/кг/добу × 2–3 тижні,[c] розглядати як важку ступінь, якщо немає покращення

G3
Важкий
- Обмеження фізичної активності, наявність ерозій суглобів

Призупинити чи назавжди припинити імунотерапію

- Преднізон/метилпреднізолон 1 мг/кг/день[c]
- Якщо до кінця 1 тижня немає покращення або до 2 тижня неможливо зменшити дозу стероїдів, потрібна консультація ревматолога для розгляду додаткових антиревматичних препаратів: інфліксимаб, метотрексат, тоцилізумаб, сульфасалазин, азатіоприн, адалімумаб, етанерцепт, гідроксихлорохін

Спостереження, моніторинг лабораторних даних:
± ШОЕ, СРБ
кожні 4–6 тижнів після лікування[d]

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Розгляньте можливість припинення імунотерапії, якщо артрит погіршується під час повторного прийому до такої міри, що повсякденна діяльність обмежена або якість життя пацієнта серйозно погіршується. **b.** Розгляньте неопіоїдні знеболюючі препарати. **c.** Лікуйте, доки симптоми не покращаться до ступеня ≤ 1, потім зменшуйте протягом 4–6 тижнів. **d.** Розгляньте ШОЕ, СРБ для моніторингу відповіді, якщо вони підвищені на початку терапії.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Всі права захищені. Доступ 25 травня 2021 р . Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: опорно-руховий апарат – запальний артрит

Міалгія або міозит[1]

- Комплексна метаболічна панель
- ШОЕ, СРБ, анти-ЦЦП
- Перевірте рівні креатинин –кінази / альдолази та тропоніну
- Тестування м’язової сили (проксимальних м’язів, включаючи згиначі шиї та дистальних м’язів)
- симптоми паралічу черепних нервів
- Оцініть супутні IRAE міастенію та міокардит

G1
Легкий біль

Розгляньте можливість проведення імунотерапії

- Моніторинг креатинин кінази/альдолази
- Розгляньте ревматичну поліміалгію/ гігантоклітинний артеріїт
- Лікування болю за показаннями (наприклад, НПЗП)

G2
Помірний[a] або сильний[b] або небезпечний для життя[c]

Призупинити імунотерапію

- Розгляньте МРТ та ЕМГ ураженого м’яза
- Розгляньте можливість біопсії м’язів, особливо у важких або рефрактерних випадках
- Контролюйте серійну альдолазу/КК до зникнення симптомів або припинення прийому стероїдів
- Лікування болю за показаннями
- Консультація ревматолога або невролога при міозиті
- Розглянемо в\в імуноглобулін 2 г/кг у розділених дозах
- Плазмаферез, інфліксимаб, ритуксимаб або біоподібні препарати або мікофенолат мофетіл, якщо є резистентність до стероїдів

→ Преднізон 1–2 мг/кг/день[d]

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Розгляньте можливість припинення імунотерапії, якщо артрит погіршується під час повторного прийому до такої міри, що повсякденна діяльність обмежена або якість життя пацієнта серйозно погіршується. **b.** Розгляньте неопіоїдні знеболюючі препарати. **c.** Лікуйте, доки симптоми не покращаться до ступеня ≤ 1, потім зменшуйте протягом 4–6 тижнів. **d.** Розгляньте ШОЕ, СРБ для моніторингу відповіді, якщо вони підвищені на початку терапії.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Всі права захищені. Доступ 25 травня 2021 р . Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: міастенія

Міастенія гравіс

Прогресуюча або флуктуююча м’язова слабкість, як правило, проксимально-дистально.
Може мати бульбарне ураження (наприклад, птоз, аномалії екстраокулярних рухів, що призводять до двоїння в очах, дисфагію, слабкість м’язів обличчя) та/або слабкість дихальних м’язів.
Може виникати при міозитах і міокардитах.
Респіраторні симптоми можуть вимагати обстеження, щоб виключити пневмоніт)[1]

- Антитіла до рецептора ацетилхоліна та м’язо-специфічної рецепторної кінази в крові (не потрібні для діагностики)
- Оцінка легеневої функції легенів
- ШОЕ, СРБ, креатинфосфокіназа, альдолаза та антитіла проти смугастої тканини для накладеного міозиту
- Якщо дихальна недостатність або підвищена КФК, виконайте обстеження серця, ЕКГ, тропонін і трансторакальна ехокардіограма для можливого супутнього міокардиту
- Електроміографія з повторюваною стимуляцією та дослідження нервового імпульсу
- Консультація невролога
- Розгляньте МРТ головного мозку та/або хребта залежно від симптомів, щоб виключити ураження захворюванням ЦНС

G1
Помірний[a]

Назавжди припинити імунотерапію

- Стаціонарний догляд
- Піридостигмін 30 мг 3 × на добу і поступово збільшувати до максимальної дози 120 мг перорально 4 × на добу залежно від переносимості та симптомів
- Розгляньте низьку дозу перорального преднізону 20 мг на день.[c] Збільшувати на 5 мг кожні 3–5 днів до цільової дози 1 мг/кг/добу, але не більше ніж 100 мг на добу (зменшення стероїдів на основі покращення симптомів)

G2
Важкий[b]

Назавжди припинити імунотерапію

- Стаціонарне лікування (може знадобитися моніторинг на рівні інтенсивної терапії)
- Часта оцінка легеневої функції
- Щоденне неврологічне обстеження
- Уникайте ліків, які можуть погіршити міастенію[c,d]

- Метилпреднізолон 1–2 мг/кг/день (зменшення стероїдів при покращенні симптомів)
- Розпочати плазмаферез або в/в імуноглобулін[e]
  - Розгляньте можливість додавання ритуксимабу (375 мг/м^2 щотижня протягом 4 сеансів або 500 мг/м^2 кожні 2 тижні для 2 доз, якщо рефрактерність до плазмаферезу або в/в IG

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Деякі симптоми, що заважають ADL. MGFA клас тяжкості I (лише очні симптоми та знахідки) та MGFA клас тяжкості II (легка генералізована слабкість). **b.** Виправдане обмеження самообслуговування та допоміжних засобів, слабкість, що обмежує ходьбу, будь-яка дисфагія, слабкість обличчя, слабкість дихальних м’язів або симптоми, що швидко прогресують, або ступінь тяжкості MGFA, клас III – IV, помірна або важка генералізована слабкість до міастенічного кризу. **c.** Високі дози стероїдів (≥ 2 мг/кг/день) можуть посилити симптоми. **d.** Бета-блокатори, ципрофлоксацин і магній внутрішньовенно. **e.** Загальне дозування має становити 2 г/кг, розділене на дози відповідно до вкладиша.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Всі права захищені. Доступ 25 травня 2021 р . Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: синдром Гієна-Барре

Гієна-Барре (СГБ)

Прогресуюча, найчастіше симетрична м’язова слабкість з відсутністю або зниженням глибоких сухожильних рефлексів. Може вражати кінцівки, лицьовий, дихальний, бульбарний і окоруховий нерви.
Можлива дисрегуляція вегетативних нервів.
Часто починається з болю в попереку та стегнах[1]

- Стаціонарне лікування з доступом до моніторингу на рівні реанімації
- Консультація невролога
- МРТ хребта з контрастом або без (виключити компресійне ураження)
- Люмбальна пункція
- Тести на антитіла в сироватці крові для варіантів гангліозиду (GQ1b) для варіанту Міллера Фішера, пов’язаного з атаксією та офтальмоплегією)
- Оцінка функції легенів

G2[a] або G3–4[b]

Середній або важкий

Назавжди припинити імунотерапію

- Стаціонарне лікування (може знадобитися моніторинг на рівні інтенсивної терапії)
- Часта оцінка легеневої функції
- Щоденне неврологічне обстеження
- Уникайте ліків, які можуть погіршити міастенію[c,d]

Розпочати внутрішньовенний імуноглобулін[c] або плазмаферез на додаток до пульсової дози метилпреднізолону 1 г на день протягом 5 днів[d], потім зменшувати протягом 4 тижнів

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Певна взаємодія з ADL, симптоми, що стосуються пацієнта. **b.** Виправдане обмеження самообслуговування та допомоги, слабкість, що обмежує ходьбу, будь-яка дисфагія, слабкість обличчя, слабкість дихальних м’язів або швидко прогресуючі симптоми. **c.** Загальна доза має становити 2 г/кг, розділена на дози відповідно до вкладиша. **d.** Стероїди зазвичай не рекомендуються при ідіопатичному СГБ; однак у формах, пов’язаних з імунотерапією, доцільним є дослідження на додаток до ВВІГ або плазмаферезу.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Всі права захищені. Доступ 25 травня 2021 р . Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768.

Оцінка та лікування імуноопосередкованих небажаних явищ: серцево-судинні захворювання – міокардит/перикардит

Підозра на міокардит/ перикардит

Порушення провідності, міозит/міастенія, перикардіальний випіт[1,b]

Диференціювати від: інфаркту міокарда/ гострого коронарного синдрому, васкуліту, COVID-19

- Невідкладна консультація кардіолога (бажано кардіоонколога)
- ЕКГ (на початку та з будь-якою підозрою на кардіоваскулярне побічне явище)
- Телеметричний моніторинг (амбулаторний)
- Ехокардіограма
- Серцеві біомаркери[c]
- Біомаркери запалення
- Розглянемо ШОЕ, СРБ або інші
- МРТ серця (якщо можливо)[d]
- Розгляньте катетеризацію серця та біопсію міокарда в спеціалізованому центрі, якщо є підозра на міокардит
- Враховуйте титри вірусу (особливо COVID-19)

Перикардит/ перикардіальний випіт

- Керуйте відповідно до звичайних рекомендацій
- Вважайте міокардит причиною

Міокардит

Назавжди припинити імунотерапію

- Високі дози стероїдів, такі як метилпреднізолон, пульсове введення 1 г/ добу внутрішньовенно протягом 3–5 днів
- Перейдіть на пероральний преднізон, потім повільно знижуйте протягом 4–6 тижнів залежно від клінічної відповіді та покращення біомаркерів
- Моніторинг на рівні реанімації

Якщо протягом 24 годин після прийому стероїдів немає покращення, подумайте про додавання інших потужних імуносупресивних засобів

- Абатацепт
- Імікофенолат мофетіл
- В/в IG
- Алемтузумаб
- Інфліксимаб (використовуйте з особливою обережністю у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ)
- Антитимоцитарний глобулін

NCCN не надає жодних гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким способом. NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних дослідженнях.

a. Це також може бути пов'язано з тимомою. **b.** Симптоми міокардиту неспецифічні. Це рідко, але потенційно важке, не є вірусним за етіологією, пов'язане з міозитом/міастенією та частіше зустрічається при комбінованій терапії. У летальних випадках аномалії провідності були причиною смерті та фракція викиду була збережена. **c.** Панель ліпідів буде рекомендована на початковому етапі для оцінки серцево-судинного ризику; також розгляньте тропонін і NTproBNP на початковому етапі для виявлення осіб із підвищеним ризиком. **d.** Немає доказів щодо міокардиту, пов'язаного з імунотерапією; рекомендації, отримані з інших причин міокардиту.

1. Адаптовано з дозволу NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy Toxicities V3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Всі права захищені. Доступ 25 травня 2021 р . Рекомендації NCCN® та ілюстрації, наведені тут, не можна відтворювати в будь-якій формі з будь-якою метою без прямого письмового дозволу NCCN. Щоб переглянути останню та повну версію Рекомендацій NCCN, перейдіть на сайт NCCN.org. Рекомендації NCCN є незавершеною роботою, яка може бути вдосконалена щоразу, коли будуть доступні нові важливі дані. **2.** Brahmer J.R. та ін. J Clin Oncol. 2018; 36 (17): 1714–1768. **3.** Daniels G.A. та ін. Емерг Мед Дж. 2019; 36 (6): 369–377.

Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «МСД Україна».

Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров’я.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування.

Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам: +38044 393-74-80, або напишіть: pharmacovigilance.ukraine@merck.com.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: dpoc.ukraine.cis@merck.com.

MI-PD1-0088-UC
Матеріал затверджено: квітень 2023
Матеріал придатний: квітень 2025