

1 Příčiny edému mozku:

1. samotný tumor
2. neurochirurgický výkon
3. léčba radioterapií

2 Symptomy, po kterých je třeba pátrat:

- bolest hlavy
- nevolnost ±zvracení
- ložiskové neurologické symptomy nebo jejich zhoršování
- kvalitativní i kvantitativní poruchy vědomí

3 Dostupné léky:

3.1 Glukokortikoidy - DEXAMETHASON:

- přesný mechanismus snížení nitrolebního tlaku není znám
- uvádí se stabilizace hematoencefalické bariéry, snížení permeability endotelu nádorových kapilár a inhibice produkce a sekrece vazoaktivních faktorů (např. VEGF a prostacyklinů)
- výhody **dexamethasonu**: dlouhý poločas biologického účinku (36-54 hodin), nulová mineralokortikoidní aktivita

3.2 Obecná pravidla:

- NEEEXISTUJE ŽÁDNÉ JEDNOZNAČNÉ A KLINICKÝMI STUDIEMI OVĚŘENÉ DOPORUČENÍ DÁVEK A INTERVALŮ PODÁNÍ GLUKOKORTIKOIDŮ!
- dávka individuální, závisí na typu, velikosti a lokalizaci nádoru, na rozsahu edému atd.
- snaha najít nejnižší účinnou dávku steroidů, která ještě dostačuje ke kontrole symptomů nitrolební hypertenze a tím redukovat nežádoucí účinky dlouhodobé kortikoterapie (hyperglykémie, proximální myopatie, gastritida, perforace střeva, infekce, orální kandidóza, osteopenie, psychické změny, trombembolické příhody, cushingoidní vzhled ...)

Efekt a neurologické zlepšení lze očekávat během 24 až 72 hodin.

3.3 Osmotická diuretika - MANNITOL:

- bezprostřední plasma-expanzivní efekt (první minuty, bolusová aplikace) – redukce hematokritu, snížení viskozity krve a tím zlepšení průtoku krve mozkem a dodávky O₂
- vlastní osmotický efekt mannitolu (nástup za 15-30 minut, trvá 1,5-6 hodin) – osmotický gradient mezi plasmou a mozkovou buňkou vede k přesunu vody do systémového oběhu
- snížení produkce likvoru (až o 50 %)

3.3.1 CAVE:

- „**rebound fenomén**“ – při kontinuální aplikaci působí mannitol otevření hematoencefalické bariéry s následnou akumulací mannitolu v mozkové tkáni - po normalizaci osmolarity séra dojde k obrácení osmotického gradientu a otoku mozkových buněk!!!
- dbát na dostatečnou hydrataci pacienta (adekvátní objemová náhrada – preferovat fyziologický roztok před hypoosmolárními roztoky glukózy)

3.4 Přídavné léky:

Inhibitory protonové pumpy – omeprazol Antibiotika – cotrimoxazol

4 Doporučení:

4.1 Asymptomatický pacient bez rizika

- žádné známky edému dle zobrazovacích metod

- žádný neurologický nález
- stav před zahájením radioterapie

nebo

- probíhající radioterapie na oblast CNS u pacienta po **totální či subtotální resekci tumoru mozku**, bez známek edému dle zobrazovacích metod
- **bez kortikoterapie**

4.2 Asymptomatický pacient s rizikem

- malý edém dle zobrazovacích metod - u asymptomatického pacienta kortikoidy nejsou nutné
- + malý stacionární ložiskový neurologický nález
- + probíhající radioterapie na oblast CNS (tumor či metastázy in situ)
- **dexamethason p.o. 4-6 mg/den (ve 2 dávkách, lze zvážit i aplikaci 1x denně)**

Při radioterapii nasadit dexamethason 24 hodin před zahájením radioterapie.

Při objevení se neurologických symptomů doprovázejících radioterapii (bolesti hlavy, závratě, slabost, zvracení, rozvoj ložiskového neurologického nálezu...) navýšit dávku ve formě p.o. či i.v. aplikace na **4-8 mg 2x denně**, při dobrém efektu **po 2-3 dnech snížit na 4 mg 2x denně** a po **dalších 4 dnech snížit na 2 mg 2x denně**. Tuto dávku ponechat po celou dobu radioterapie.

4.3 Symptomatický pacient

- rozsáhlý edém
- hemiparéza
- vyjádřený syndrom nitrolební hypertenze
- horšící se stav vědomí
- **dexamethason i.v. 16-24 mg / den (resp. 8 mg 2-3x denně** - vzhledem k biol. poločasu 36-54 hodin není nutné dodržovat 8-hodinový dávkový interval)

Při hrozící herniaci i.v. bolus 40 mg a pak dexamethason i.v. 8 mg á 8 hod. + **manitol i.v.** (dle klinického stavu pacienta a pokud není kontraindikace)

- **1,0 - 2,0 g / kg t.hm. / 1 den**, tj. např. u 70 kg člověka 70 až 140 g / 1 den
- podat co nejdříve a rychle kapat (10 až 20 minut) – **ČÍM DŘÍVE, TÍM LÉPE!**
- vysadit po 3 až 5 dnech podávání (vznik tzv. „rebound fenoménu“)
- v praxi ve většině případů: **200 ml 15% Mannitolu rychlou i.v. infuzí první 3 dny á 8 hod, čtvrtý den á 12 hod, pátý den 1x a poté vysadit !**
- při rozsáhlém nálezu 1.den 200 ml 15% Mannitolu i.v. á 6 hodin • nutno sledovat: bilanci tekutin, iontogram (Na+, K+), TK, glykémii u diabetiků

4.4 Přídavné léky:

- k profylaxi pneumocystové pneumonie při dlouhodobé kortikoterapii či jiné imunosupresivní léčbě a současné lymfopenii ($CD4 \leq 0,2 \times 10^9/l$, resp. orientačně lymfocyty $\leq 0,4 \times 10^9/l$) lze zvážit (není povinností):
- **cotrimoxazol 480 mg** (= trimethoprim 80 mg + sulfamethoxazol 400 mg) **1 tbl denně po dobu kortikoterapie a měsíc poté**

(dle recentních studií lze zvážit i dávkování 1 tbl 2x denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů s následnou 4denní pauzou každý týden nebo 1 tbl 3x týdně /obden/ po dobu kortikoterapie a měsíc poté)

- k prevenci vzniku žaludečního vředu:
- **omeprazol 20 mg 1x denně nalačno**

5 Vysazování kortikosteroidů:

- vzhledem k nežádoucím účinkům kortikoterapie snaha o snížení dávky na nejnižší účinnou dávku co nejdříve po dosažení klinického efektu - začít snižovat už v prvním týdnu léčby !!
- kortikoterapie po dobu 5-7 dnů (do dávky 3 x 8mg dexamethasonu na den) – lze vysadit **ihned** bez postupného snižování !
- v ostatních případech **POMALU!!!**
- obecně: snižovat o 50 % každé 4 dny (o 25 % každých 8 dnů u špatně kontrolovaného tumoru a/nebo rozsáhlého edému)
- v praxi: **iniciálně z dávky 3x 8 mg dexamethasonu lze snížit ihned na 3x 4 mg, poté snižovat postupně o 25 % každých 4-5 dnů** (dle rozsahu edému a rizikovosti pacienta)
- zcela vysadit během 2 – 4 týdnů
- **v případě klinického zhoršování se vrátit ihned k dávce, která byla účinná**
- v případě stresu (infekce, operace) dočasně zvýšit dávku o 100 %!!!
- při vysazování dodržet diurnální rytmus (tedy nejprve snížit či vysadit večerní dávku)

6 Literatura:

1. Hildebrand J. et al: Management of peritumoral edema, EANO – Guideline – Discussion Peritumoral Edema, 1/2003
2. Skříčková J.: Pneumocystová pneumonie a její profylaxe. Klinická farmakologie a farmacie, 5/2005
3. Ambler, Bednařík, Růžička a kol.: Klinická Neurologie, 2004
4. Šlampa P. a kol. Radiační onkologie v praxi. Čtvrté aktualizované vydání. MOÚ, 2016
5. Ryken T.C., McDermott M., Robinson P.D. et al: The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol (2010) 96:103–114
6. Drappatz J, Schiff D, Kesari S et al: Medical management of brain tumor patients. Neurol Clin. 2007 Nov;25(4): 1035-71
7. Pruitt A A: Medical Management of Patients With Brain Tumors. Current Treatment Options in Neurology (2011) 13:413–426
8. Roth P, Regli L, Tonder M et al: Tumor-associated edema in brain cancer patients: pathogenesis and management. Expert Rev Anticancer Ther. 2013 Nov;13(11):1319-25.

Vypracoval: MUDr. Radim Němeček, Ph.D.

Konzultovali: doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., MUDr. Ivana Šiková, prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D., doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav, Brno, 12/2021