

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky inhibitorů kontrolních bodů

David Suchý

Oddělení klinické farmakologie, Fakultní nemocnice v Plzni

Inhibitory kontrolních bodů (ICIs) jsou monoklonální protilátky s imunomodulačním účinkem, které blokují brzdné mechanismy aktivace T buněk. Léčba ICIs je schválena k terapii řady nádorových onemocnění a u části pacientů byla prokázána signifikantně lepší odpověď na léčbu a delší přežití. Tato terapie vede k upregulaci imunitního systému s výsledným efektem na protinádorovou imunitu. Důsledkem je i rozvoj imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAE), které jsou poměrně časté, mohou postihnout jeden nebo více orgánů a mohou být i život ohrožující. Péče o pacienta s irAE je komplexní a vyžaduje multidisciplinární přístup k zajištění rychlé diagnózy irAE a optimální léčby. V článku jsou stručně shrnuty nejčastější a nejzávažnější nežádoucí účinky ICIs a jejich léčba.

Klíčová slova: inhibitory kontrolních bodů, imunitně podmíněné nežádoucí účinky, léčba.

Immune-related adverse events associated with immune check-point inhibitors

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are monoclonal antibodies with immunomodulatory properties, that blocks inhibitors of T cells activation and function. ICIs are approved for treatment of select cancers and have shown survival benefit in some patients for more than 5 years. These therapies upregulate the immune system to enhance antitumor responses. As a consequence, they can cause immune-related adverse events (irAE) that are frequent, can affect one or more organs, can be serious, and on occasion lifethreatening. The management of these adverse events is complex, and requires a multidisciplinary approach to ensure prompt diagnosis and optimal management of these complications. This article reviews shortly the clinical manifestations and management of the most common and severe adverse events.

Key words: immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, management.

Úvod

Možnosti imunoterapie nádorových onemocnění se v posledních letech rozšířily díky úspěchu nových terapeutických strategií, mezi něž patří zejména léčba inhibitory kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors – ICIs), které představují novou modalitu imunoonkologické léčby. Kontrolní body jsou molekuly, které se za fyziologických okolností uplatňují v normální imunologické odpovědi v prevenci vzniku autoimunitních onemocnění a udržení buněčné tolerance (1). V roce 2011 byla registrována protilátka proti CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) ipilimumab

ab pro terapii maligního melanomu. V dalších letech se do centra zájmu dostaly i protilátky proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (programmed death-1) a proti jeho ligandu PD-L1 (1, 2).

Využití těchto léků znamenalo průlom v léčbě solidních a některých hematologických nádorů, protože u některých pacientů s diseminovaným nebo refrakterním onemocněním lze pomocí inhibitorů kontrolních bodů navodit dlouhodobě kompletní remisi. Výhodou těchto léků je i jejich poměrně univerzální využití, a proto jsou nyní ICIs schváleny pro léčbu pokročilých forem onkologických onemocnění, včetně melanomu,

nemalobuněčných a malobuněčných karcinomů plic a renálního karcinomu, Hodgkinova lymfomu, karcinomu hlavy a krku a uroteliálního karcinomu, přičemž další indikace lze očekávat (1–3). Blokátory kontrolních bodů jsou monoklonální protilátky s imunomodulačním účinkem, které blokují inhibitory aktivace a funkce T-lymfocytů (1). Je využívána blokáda inhibiční molekuly cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4, ipilimumab, tremelimumab) nebo receptoru programované buněčné smrti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) a jeho ligandu (PD-L1, avelumab, durvalumab, atezolizumab). CTLA-4 (CD 152) je proteinový receptor, který se nachází na povrchu T-buněk

a po aktivaci buňky je zvýšeně exprimován na její plazmatické membráně. Po vazbě na kostimulační molekuly (CD80 a CD86) na membráně dendritických buněk je spuštěna inhibiční reakce s výsledným útlumem aktivace T-lymfocytů. Jeho blokáda protilátkou umožňuje dlouhodobou aktivaci a proliferaci T-lymfocytů a v ideálním případě i napadení a destrukci nádorových buněk aktivovanými cytotoxickými T-lymfocyty (1, 2). PD-1 je receptor nacházející se na povrchu T-buněk. PD-1 funguje jako negativní regulátor imunitního systému, zabraňuje aktivaci T-lymfocytů inhibičními kinázovými signálními cestami (1). Zatímco CTLA-4 ovlivňuje aktivitu T-buněk zejména v časně fázi jejich aktivace, PD-1 se uplatňuje v pozdější efektorové fázi zaměřené proti tkáni či nádoru. PD-1 váže dva ligandy: PDL-1 a DL-2. Oba ligandy inhibují proliferaci buněk, produkci cytokinů a buněčnou adhezi. Signalizace přes PD-1 tlumí funkci T-buněk v periferních tkáních, vede k apoptóze antigen specifických T-lymfocytů a naopak tlumí apoptózu supresorových T-lymfocytů. Za fyziologických podmínek působí proti rozvoji autoimunitních reakcí a excesivní reakce na patogenní podněty. V současnosti jsou v terapii onkologických pacientů rovněž využívány kombinace imunoterapeutických léků nebo kombinace anti-PD-1/PDL-1 s klasickými cytostatiky (1, 2). Unikátní mechanismus účinku těchto léků je doprovázen i novými typy imunitně podmíněných nežádoucích příhod, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním – tzv. imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune related adverse events – irAE). Mezi orgány nejvíce postižené autoimunitní reakcí patří střeva, muskuloskeletální systém, kůže, endokrinní orgány, játra a plíce. Léčba ICIs rovněž může aktivovat již léčená nebo latentní autoimunitní onemocnění (1, 3). Vzhledem k vysoké četnosti irAEs – procento nemocných s těmito komplikacemi se pohybuje mezi 5–40 %, je nutná edukace pacienta, rodinných příslušníků i lékařů prvního kontaktu, kteří se běžně s těmito pacienty setkávají (2–4).

Bylo navrženo několik možných mechanismů vzniku imunitně podmíněných nežádoucích účinků ICIs:

- zvýšená T-buněčná aktivita zaměřená proti antigenům na nádorových i zdravých buňkách,
- nárůst hladin preexistujících autoprotilátek a zvýšená exprese prozánětlivých cytokinů,

- komplementem mediováný zánět v důsledku vazby CTLA4 inhibitoru na CTLA-4 exprimované na zdravé tkáni (5).

Autoimunitní nežádoucí účinky jsou podobné mezi jednotlivými ICIs, nicméně při léčbě anti-CTLA-4 vznikají dříve, jsou častější a závažnější oproti autoimunitním AE asociovanými s léčbou anti-PD-1 a anti-PD-L1 (3).

Závislost mezi autoimunitními nežádoucími účinky a dávkou je potvrzena pro léčbu anti-CTLA-4, nikoli pro anti-PD-1 a anti-PD-L1. Nejvyšší riziko vzniku irAE je při kombinaci imuno-onkologických léků (3).

Zatímco sporadická autoimunitní onemocnění se vyvíjejí měsíce nebo roky, je frekvence irAE při léčbě ICIs největší během prvních 12 týdnů léčby, ale byly zaznamenány i po 6 měsících po ukončení terapie ICIs (1, 2). Byla vypracována doporučení, jak při podezření na irAE nežádoucí účinek hodnotit a jak postupovat (stupně toxicity jsou v souladu s National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Verze 3.0-NCI-CTCAE v3) (tabulka 1). Stupeň toxicity rovněž podmiňuje rozhodnutí o případném přerušení nebo ukončení imunoterapie (tabulka

2). Zásadním krokem je časně zahájení systémové terapie glukokortikoidy v rozmezí dávek 0,5 mg/kg (mírné nežádoucí účinky) až 1–2 mg/kg v případě závažných, vysazování kortikoidů má probíhat po dobu minimálně jednoho měsíce (2). K recidivám nežádoucích účinků po vynechání kortikoterapie dochází přibližně v 10 % s nutností hospitalizace v 5 % (monoterapie anti-PD-1) či až v 36 % (kombinace ICIs) (6). V případě nedostačité odpovědi na glukokortikoidy je indikována specifická imunosupresivní léčba AE, např. infliximabem, methotrexátem nebo mykofenolátem (2). Systémová léčba glukokortikoidy pravděpodobně nevede ke snížení protinádorového potenciálu imunoterapie ICIs (7).

Imunitně podmíněná kolitida a průjem

Vyskytuje se u přibližně 25 % pacientů léčených ipilimumabem, asi u 5 % pacientů léčených anti-PD-1/PD-L1 monoterapií a velmi často u kombinací ICIs (3). Typické příznaky zahrnují vodnatý průjem, který se vyskytuje u více než 90 % postižených pacientů, dále dyspepsie, gastrointestinální obtíže dolního typu a krvácení, které se vyskytuje až u 20 % pacientů. Opožděná léčba

Tab. 1. Stupně toxicity ICIs podle NCI-CTCAE v.4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0) (podle 2)

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v.4.0	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
Stupeň 1	pokračování v léčbě s imunoterapií <ul style="list-style-type: none"> ■ vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) ■ symptomatická léčba 	častější monitorace <ul style="list-style-type: none"> ■ při zhoršení: viz stupeň 2–4
Stupeň 2	přerušení léčby s imunoterapií <ul style="list-style-type: none"> ■ vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) ■ symptomatická léčba ■ pokud není do týdne zlepšení, tak zvážit p.o. kortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den) 	při zlepšení do stupně 1 nebo baseline <ul style="list-style-type: none"> ■ v případě nasazení kortikoidů jejich pomalé vysazování (po dobu 1 měsíce) ■ pokračování v léčbě s imunoterapií (možné při dávce prednisonu 10 mg/den a méně) ■ zvážit kontroly u specialisty dle povahy ir-AE
Stupeň 3–4	většinou trvalé ukončení léčby s imunoterapií <ul style="list-style-type: none"> ■ zvážit hospitalizaci ■ vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresse onemocnění) ■ symptomatická a podpůrná léčba ■ kortikoidy i.v. (methylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2x denně) nebo p.o. (prednison 1–2 mg/kg/den) 	při zlepšení do stupně 1 nebo baseline, kontrola symptomů <ul style="list-style-type: none"> ■ pomalé vysazování kortikoidů, min. po dobu 1 měsíce ■ pokračování v léčbě s imunoterapií je možné zvážit jen u vybraných toxicit stupně 3 (např. kožní exantém) ■ kontroly u specialisty dle povahy ir-AE ■ při nezlepšení – přidání dalšího imunosupresiva (infliximab, mykofenolát mefetil)

může vést k těžké dehydrataci nebo střevní perforaci (3). Mírnou až středně závažnou kolitidu (4–6 stolic denně oproti výchozí hodnotě) lze většinou zvládnout řízenou rehydratací a antidiarhoiky, s event. přerušením imuno-onkologické léčby na 5–7 dní (2). Těžké průjemy (> 6 za den), nebo mírné až středně závažné případy, které přetrvávají po dobu delší než 5–7 dní vyžadují vysoké dávky glukokortikoidů (1–2 mg/kg/den). Intravenózní podávání glukokortikoidů za hospitalizace by mělo být zváženo zejména u pacientů s vážnou nebo trvalou bolestí břicha, známkami peritoneálního dráždění, teplotami, dehydratací, elektrolytovou nerovnováhou nebo velmi častými stolicemi (> 7 za den). V těchto případech je třeba konzultovat gastroenterologa, vyloučit střevní perforaci, ileus, sepsi i jinou etiologii kolitidy (klostridium, cytomegalovirus) (2–4). Kolonoskopie s biopsií s nálezem intraepiteliálních neutrofilů a zvýšenou apoptózou krypt a žláz může podpořit diagnózu kolitidy asociované s ICIs. V případech nedostatečného efektu 3 až 5denní léčby glukokortikoidy nebo relapsu kolitidy při vysazování glukokortikoidů je indikována léčba infliximabem v dávce 5 mg/kg iv. spolu s parenterální terapií glukokortikoidy (2, 3).

Imunitně podmíněná plicní toxicita

Je potenciálně život ohrožující nežádoucí účinek a vyskytuje se u 2–5 % pacientů léčených ICIs, častěji při terapii anti-PD-1 protilátkami. Významný rizikový faktor představuje konkomitantní plicní onemocnění (včetně nádorů) (4). Pneumonitida se obvykle manifestuje suchým kašlem, dušností a hypoxií (8). Případy s klinickým obrazem horečky a produktivního kašle jsou vzácné a svědčí spíše pro infekční etiologii obtíží (bakteriální, virová nebo pneumocystová pneumonie). V rámci diferenciální diagnostiky je třeba vyloučit i ev. exacerbaci chronické obstrukční choroby bronchopulmonální nebo sarkoidózu (4). Při klinických obtížích (kašel, dušnost) je doporučeno konzultovat pneumologa, provést RTG plic, případně vyšetření pomocí počítačové tomografie (v typických případech s obrazem denzity mléčného skla – ground glass opacity – nebo zahuštění plicního intersticia), vyloučit infekci a zvážit bronchoskopii s laváží a/ nebo plicní biopsii. Vyšší opatrnost je nutná již u 1. stupně toxicity, od 2. stupně je indikována terapie glukokortikoidy. Toxicita 3. a 4. stupně je důvodem k definitivnímu ukončení léčby (2–4).

Tab. 2. Situace vyžadující trvalé ukončení léčby inhibitory kontrolního bodu (podle 2)

Závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky	Stupeň dle NCI-CTCAE v. 3
Gastrointestinální	
Závažné příznaky (bolest břicha, těžký průjem nebo významná změna počtu stolic, krev ve stolici, gastrointestinální krvácení, perforace)	průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4
Jaterní	
Výrazné zvýšení hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu nebo příznaky hepatotoxicity	AST nebo ALT > 8x horní hranice normy nebo celkový bilirubin > 5x horní hranice normy
Kožní	
Život ohrožující kožní vyrážka (zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu) nebo výrazně rozšířený pruritus interferující s aktivitami denního života nebo vyžadující lékařskou intervenci	vyrážka stupně 4 nebo pruritus stupně 3
Neurologické	
Nově vzniklá nebo zhoršující se těžká motorická nebo senzorická neuropatie	motorická nebo senzorická neuropatie stupně 3 nebo 4
Jiné orgánové soustavy	
Např. nefritida, pneumonitida, pankreatitida, neinfekční myokarditida	≥ stupeň 3 imunitně podmíněné reakce* ≥ stupeň 2 pro imunitně podmíněné poruchy oka, které nereagují na lokální imunosupresivní terapii

*pacienti s těžkou endokrinopatií (stupeň 3 nebo 4) kontrolovanou hormonální substituční léčbou mohou na této léčbě zůstat

Imunitně podmíněná kožní toxicita

Patří mezi nejčastější irAE a objevují se až u 45 % pacientů léčených ICIs, obvykle se objevují jako první po 3. týdnu léčby s vrcholem v 6. týdnu. Obvyklým projevem je makulopapulózní exantém (20 %) nebo svědění kůže (25 %), vitiligo (které se neléčí), postižení slizniční mukózy či puchýře. Byl popsán vznik nebo exacerbace již existující psoriázy při léčbě všemi ICIs. Kazuisticky byl popsán rovněž rozvoj Sweetova syndromu, bulózního pemphigu, pyoderma gangrenosum a dalších. Asi v 1 % případů pacient vyvine syndrom toxické epidermální nekrolýzy, který je důvodem k ukončení léčby ICIs. Lehčí formy reagují na terapii topickými steroidy a antihistaminiky. Toxicita 3. stupně (exantém s postižením > 30 % povrchu těla) je důvodem k přerušení imunoterapie, zvážení kožní biopsie a zahájení léčby po. nebo iv. glukokortikoidy (prednison 1–2 mg/kg/den, metylprednisolon 1–2 mg/kg/den). U pacientů s toxicitou 4. stupně (exantém > 30 % povrchu těla se závažnými symptomy jako puchýře, ulcerace, nekrózy, trvalé svědění, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza) je nutno ukončit imunoterapii, hospitalizovat na JIP, konzultovat dermatologa, zvážit kožní biopsii a zahájit léčbu parenterálními glukokortikoidy (methylprednisolon 1–2 mg/kg iv. 2x denně) (2).

Imunitně podmíněné endokrinní dysfunkce

Spektrum endokrinopatií při terapii ICIs je poměrně široké a zahrnuje hypofyzitidu, dysfunkce štítné žlázy, a méně často primární adrenální insuficienci, hypogonadismus, a diabetes 1. typu (4). Vyskytují se méně často než kožní a gastrointestinální irAE a jejich nástup je poměrně pozdní (2, 4). Pacienti mají být sledováni kvůli klinickým příznakům a symptomům endokrinopatií a hyperglykemie a kvůli změnám funkce štítné žlázy na začátku a v průběhu léčby a dle potřeby na základě klinického zhodnocení. Hypofyzitida se objevuje častěji u mužů při léčbě anti-CTLA-4 (až 10% incidence, 2–4 měsíce po zahájení léčby) a u kombinované léčby ICIs. Onemocnění probíhá zpravidla pod obrazem adrenální insuficience s hypotenzí, únavností, cefalgemií, nauzeou a zvracením (9). Doporučuje se podávání hydrokortizonu v dávce 10–20 mg ráno a 5–10 mg večer. Léčba glukokortikoidy zpravidla mírní i těžké bolesti hlavy. Akutní adrenální insuficience může být život ohrožujícím stavem a patří mezi toxicity 4. stupně. Klinicky se adrenální krize projevuje hypotenzí, tachykardií, bolestmi břicha, hypoglykemií, hypokalemií, acidózou až šokovým stavem s ohrožením života. V těchto případech je nutná hospitalizace na JIP, podpurné infuze, okamžitá parenterální podání glukokortikoidů s mineralokortikoidní složkou (iv. methylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2x denně)

a následně konzultace endokrinologa ohledně hormonální substituce, MRI vyšetření hypofýzy. Léčba ICIs se v těchto případech přerušuje nebo trvale ukončuje. Hypotyreóza se vyskytuje až u 20 % pacientů a je často předcházena asymptomatickou imunitně podmíněnou tyreoiditidou a vyžaduje substituční léčbu hormony štítné žlázy (3). V některých případech se objevuje pouze izolovaná adrenální insuficience (adrenalitis) (2, 4).

Imunitně podmíněná hepatotoxicita (elevece transamináz, hepatitida)

Vyskytuje se při léčbě ICI léčených anti-PD-1/PD-L1 asi u 1 % pacientů, podstatně vyšší je výskyt při léčbě anti-CTLA-4 (10 %). U většiny pacientů se jedná pouze o laboratorní abnormality, méně často se objevují obtíže charakteru zvýšené únavnosti, nauzey, s rozvojem ikteru, svědění kůže a edémů (10). Při mírných elevacích transamináz (< 3násobek normy) a bilirubinu < 1,5násobek normy) se imunoterapie nepřerušuje, od 2. stupně toxicity (zvýšení transamináz > 3násobek normy a bilirubinu > 1,5násobek normy) je doporučeno krátkodobé přerušení (5–7 dní) imunoterapie s dovyšetřením etiologie (vyloučit infekční příčinu, odebrat protilátky proti antinukleárnímu a antimitochondriálnímu antigenu) a v případě přetrvávání nebo zhoršení jaterních testů zahájení léčby p.o. glukokortikoidy v dávce 0,5–1 mg/kg prednisonu/ekvivalentu (2, 4). Léčba vyšších stupňů toxicity spočívá v přerušení nebo trvalém ukončení imunoterapie a podávání vysokých dávek parenterálních glukokortikoidů, v případě rezistentních forem i imunosupresivní léčby (mykofenolát mofetil). Případy fulminantního jaterního selhání jsou vzácné a zpravidla odpovídají na podávání iv. imunoglobulinů a antithymocytárního globulinu (2, 3).

Imunitně podmíněná myokarditida

Myokarditida se vyskytuje pouze u asi 1 % pacientů léčených ICI, často v kombinaci se současně probíhající myositidou. Průběh myokarditidy může zahrnovat nefulminantní i fulminantně probíhající formy, přičemž fulminantní průběh byl zaznamenán nejčastěji v prvním měsíci po zahájení léčby ICI. Pacienti s myokarditidou jsou

nevýkonní, zvýšeně unavení, dušní, s bolestmi na hrudi charakteru hrudního dyskomfortu (ostrá píchavá bolest s vazbou na dýchání, svírání), laboratorně s elevací kardiocystických enzymů. Na EKG se mohou objevit pouze nespecifické změny ST-úseků, nízká voltáž QRS komplexů, AV blokády různého stupně, komorové arytmie (11). Je nutná monitorace těchto pacientů, echokardiografické (popřípadě i MRI vyšetření) a provedení koronarografie (SKG) k vyloučení koronární ischemie. Je indikováno přerušení imunoterapie a rychlé zahájení léčby glukokortikoidy v dávkách 1 mg/kg metypredisonu (3).

Imunitně podmíněná neurotoxicita

Projevy neurotoxicity při terapii ICI jsou vzácné (< 1 %), ale mohou zahrnovat závažná onemocnění jako syndrom Guillain Barré, myastenii gravis a encefalidu (12). U pacientů s encefalitidou může dominovat zmatenost či meningeální symptomy. Syndrom Guillain Barré i myastenii gravis vyžadují promptní specifickou léčbu (iv. imunoglobuliny, plazmaferézu, terapii vysokými dávkami glukokortikoidů). Je indikováno provedení lumbální punkce, má být vyloučena infekční příčina encefalitidy. K léčbě jsou opět doporučovány vysoké dávky glukokortikoidů, event. antibiotická léčba, dokud trvá podezření na možnou infekční etiologii encefalitidy (3). Nově vzniklá nebo zhoršující se motorická nebo senzorická neuropatie je důvodem k ukončení imunoterapie (2).

Imunitně podmíněné muskuloskeletální nežádoucí účinky

Zahrnují celé spektrum revmatických projevů, od nespecifických muskuloskeletálních obtíží, lumbalgii a atalgií až k projevům revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, vaskulitidy a poly(dermato)myositidy. Nejvíce popsanych případů myositidy je spojeno s léčbou nivolumabem (13). Existují i ojedinělá kazuistická sdělení s popisy pembrolizumabem indukované sklerodermie (14). V případech muskuloskeletální bolesti I. stupně postačuje léčba nesteroidními protizánětlivými léky, event. s eskalací do nízkých dávek prednisonu 10 mg, dokud nedojde ke zlepšení. U refrakterních nebo progresivních případů i přes léčbu steroidy by měla být zvážena další imunosupresivní léčba, včetně použití TNF inhibitorů nebo methotrexátu (3).

Imunitně podmíněná toxicita kombinační léčby anti-PD-1 a anti-CTLA-4

Kombinační léčba ICIs je spojena se signifikantně vyšší četností nežádoucích účinků, v klinických studiích se výskyt závažných nežádoucích účinků 3.–4. st. pro kombinaci nivolumab a ipilimumab pohyboval kolem 50 %, přičemž nejčastěji byly zastoupeny projevy hepatotoxicity (19 %) a gastrointestinální toxicity (5 %). Řada vážných projevů toxicity však splňovala jen laboratorní kritéria NCI-CTCEA. Při kombinační léčbě nebyla zaznamenána žádná nová toxicita (2, 4).

Fatální průběh imunitně podmíněných nežádoucích účinků

V loňském roce byla provedena analýza nežádoucích účinků ICI s fatálním průběhem. Bylo využito dat z farmakovigilanční databáze WHO Vigilyze z let 2009–2018. Ze 193 reportovaných úmrtí při léčbě anti-CTLA-4 bylo 70 % v souvislosti s kolitidou, zatímco pacienti léčení anti-PD-1/PD-L1 umírali častěji na pneumonitidu (333 [35 %]), hepatitis (115 [22 %]), a neurotoxické nežádoucí účinky (50 [15 %]). Při kombinaci anti-PD-1 a CTLA-4 byla úmrtí nejčastěji spojena s kolitidou (32 [37 %]) a myokarditidou (22 [25 %]). Obecně je nejvyšší riziko úmrtí spojeno s myokarditidou, ze 131 reportovaných případů skončilo 52, tj. 39,7 %, fatálně. Riziko úmrtí roste časně po zahájení léčby a je vyšší při kombinované léčbě ICIs (15).

Nezanedbatelná jsou i rizika spojená s imunosupresivní léčbou imunitně podmíněných nežádoucích účinků. S léčbou je spojené signifikantní riziko vzniku oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená *Aspergillus fumigatus*, cytomegalovirová hepatitida a pneumocystová pneumonie (16, 17). Vzhledem k tomuto potenciálnímu riziku oportunních infekcí je vhodné u pacientů léčených dávkou glukokortikoidů odpovídající 20 mg prednisonu denně nebo ekvivalentu po dobu nejméně 4 týdnů zvážit profylaxi infektu *Pneumocystis jirovecii* s trimetoprim-sulfamethoxazolem (18).

Závěr

Použití inhibitorů kontrolních bodů je ve vysoké míře zatíženo výskytem imunitně podmíněných nežádoucích účinků, které vyplývají z jejich mechanismu účinku s variabilní klinic-

kou manifestací a závažností. Toxicita se liší mezi CTLA-4 inhibitory a PD-1/PD-L1 inhibitory, signifikantně nejvyšší je v případě kombináčn

hypofyzitida, hypotyreóza, insuficience nadledvin), hepatotoxicita (elevace transamináz, hepatitida) a pneumonitida. U stejného pacienta se může vyvinout více irAE. Ačkoliv je poměrně dobře znám počátek a délka trvání irAEs u jednotlivých typů toxicity, není jasný

bezpečný interval od ukončení léčby a nejsou známy prediktivní biomarkery pro jejich výskyt. Pro léčbu nežádoucích účinků se kromě spolupráce onkologa s příslušnými specialisty jeví jako zásadní časné zahájení léčby steroidy, popřípadě jinými imunosupresivy.

LITERATURA

1. Büchler T. Imuno-onkologická léčba inhibitory kontrolních bodů. *Acta medica* 2019; 1: 80–82.
2. Lakomý R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi. *Klin Onkol* 2015; 8 28(Suppl4): 4S103–4S114.
3. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA*. 2018 Oct 23; 320(16): 1702–1703.
4. Noha AW, Alshawwa A, Suarez-Almazor ME. Adverse Events in Cancer Immunotherapy. In: Naing, J, Hajar (eds.). *Immunotherapy, Advances in Experimental Medicine and Biology* 995.
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 158–168.
6. Shoushtari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma. *JAMA Oncol*. 2018; 4(1): 98–101.
7. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(7): 785–792.

8. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(7): 709–717.
9. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11): 4078–4085.
10. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018; 38(6): 976–987.
11. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018; 391(10124): 933.
12. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016; 60: 210–225.
13. Pundole X, Sarangdhar M, Suarez-Almazor ME. Rheumatic and musculoskeletal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: data mining of the US Food and

- drug administration adverse event reporting system. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77(Suppl 2): 147.2–148.
14. Barbosa NS, Wetter DA, Carylin M, et al. Scleroderma Induced by Pembrolizumab: A Case Series. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(7): 1158–1163.
15. Wang YD, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(12): 1721–1728.
16. Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, Chapman PB, et al. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer* 2014; 18(2): 19.
17. Arriola E, Wheeler M, Krishnan R, Smart J, Faria V, Ottensmeyer C. Immunosuppression for ipilimumab-related toxicity can cause pneumocystis pneumonia but spare antitumor immune control. *Oncoimmunology* 2015; 4(10): e1040218–e1040218.
18. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 1. 2018, December 1, 2017. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf