

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 inhibiční kinázové signalizační cesty (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 nesetkávají (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. (methylprednisonol 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 mofetil)