

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 kardiospecifických 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 metylpredisonu (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 encefalidou 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 encefalidity. K léčbě jsou opět doporučovány vysoké dávky glukokortikoidů, event. antibiotická léčba, dokud trvá podezření na možnou infekční etiologii encefalidity (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 atralgií až k projevům revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, vaskulitidy a poly(dermato)myositidy. Nejvíce popsaných 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-