

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 (cytotoxický 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 remise. 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