

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 anti-diarrhoiky, s event. přerušením imuno-onkologické léčby na 5–7 dní (2). Těžké průjem (> 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 zvaženo 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
<b>Gastrointestinální</b>	
Závažné příznaky (bolest břicha, těžký průjem nebo významná změna počtu stolic, krev ve stolici, gastrointestinální krvácení, perforace)	průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4
<b>Jaterní</b>	
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
<b>Kožní</b>	
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
<b>Neurologické</b>	
Nově vzniklá nebo zhoršující se těžká motorická nebo senzorická neuropatie	motorická nebo senzorická neuropatie stupně 3 nebo 4
<b>Jiné orgánové soustavy</b>	
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 přerušování imunoterapie, zvažení 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, okamžitě parenterální podání glukokortikoidů s mineralokortikoidní složkou (iv. methylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2x denně)