

inhibitory kontrolních bodů (Li et al., 2019). Kontrolní body jsou molekuly, které se za fyziologických okolností uplatňují v normální imunologické odpovědi v prevenci vzniku autoimunitních onemocnění. V roce 2011 byla registrována protilátka proti CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) ipilimumab 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 (Haanen et Robert, 2015). Monoklonální protilátky pembrolizumab a nivolumab jsou ICI, které blokují PD-1. Léčiva ze skupiny ICI jsou v současné době používána a schválena pro léčbu pokročilých forem melanomu, nemalobuněčných a malobuněčných karcinomů plic, karcinomu ledviny, Hodgkinova lymfomu, uroteliálního karcinomu a dalších onemocnění.

Nežádoucí účinky ICI

Při užívání ICI dochází k aktivaci imunitního systému, a tím ke stimulaci protinádorové aktivity. Mohou se však oslabit mechanismy, které brání rozvoji imunitní reakce namířené proti vlastním antigenům (tzv. toxicita ICI). Proto tato léčiva vyvolávají celou řadu imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (Li et al., 2019). Uvažuje se o několika možných mechanismech jejich vzniku (Dalakas, 2018). Může jít například o zvýšenou buněčnou aktivitu T lymfocytů, které jsou zaměřené proti antigenům na nádorových i zdravých buňkách. Další možností je zvýšení hladin autoprotilátek a zvýšená exprese prozánětlivých cytokinů. Uplatnit se může také vliv komplementu se vznikem zánětu při vazbě CTLA-4 inhibitoru na receptory CTLA-4 exprimované na zdravé tkáni (Postow et al., 2018).

Toxicita se liší při podávání CTLA-4 inhibitorů a PD-1/PD-L1 inhibitorů. Nejvyšší je v případě kombinované léčby (Darnell et al., 2020). Autoimunitní nežádoucí účinky při léčbě anti-CTLA-4 vznikají dříve, jsou častější a závažnější ve srovnání s léčbou anti-PD-1 a anti-PD-L1. Nežádoucí účinky se objevují relativně brzy, nejčastěji během prvních třech měsíců po nasazení léčby. Mohou se objevit i po šesti měsících po skončení terapie

(Johnson et al., 2018). V současnosti je snahou nalézt také vhodné prediktivní biomarkery (Gibney et al., 2016).

Nejčastěji se projeví nežádoucí účinky ICI kožními obtížemi (exantém, pruritus), postižením trávicího traktu (průjem, kolitida) a endokrinního systému (hypofyzitida, hypotyreóza, hypopituitarismus, insuficience nadledvin), hepatotoxicitou (elepace transamináz, hepatitida) a postižením dýchacího traktu (pneumonitida).

Neurotoxická ICI

Neurotoxické projevy léčby ICI jsou naštěstí velmi vzácné (< 1 %). Pojí se s nimi často endokrinní a revmatologické nežádoucí účinky (Haugh et al., 2020). Neurotoxické projevy ICI jsou důvodem k okamžitému ukončení imunoterapie. Lehké nespecifické neurologické klinické příznaky (vertigo, cefalea, parestezie) se vyskytují až v 10 %, závažnější manifestace s poruchou nervového systému ve 2,5–3 %.

K neurologickým nežádoucím účinkům ICI patří myastenien, Guillainův-Barrého syndrom (GBS), neuropatie (anti-GM u GBS/CIDP, anti-HU, anti-CV2/CRMP5, anti-MAG), aseptická meningitida, mononeuritis multiplex, encefalitida (anti-NMDA, anti-HU) a transverzální myelitida (LETM, longitudinally extensive transverse myelitis), vzácné LEMS (Lambertův-Eatonův myastenický syndrom) a myopatie (dermatomyozitida, nekrotizující autoimunitní myozitida (Dalakas, 2018). Pacienti, kteří jsou léčeni ICI, jsou také ohroženi výskytem oportunních infekcí (tuberkulóza, infekční hepatitidy, herpetické infekce viry HSV1,2, VZV, EBV, CMV, HHV6 aj.).

V současném systematickém přehledu jsou zahrnuty všechny případy, které popisují neurologické imunitní nežádoucí účinky spojené s použitím ICI (celkem 255 případů) (Khan et al., 2022). V tomto souboru byla většina pacientů starších 50 let. Vyskytovaly se u nich poruchy periferního nervového systému (83 %), nejčastěji myastenien a neuropatie. Nejvíce případů vzniklo po podání prvních pěti dávek ICI. Většina pacientů se následně klinicky zlepšila, ale 24 % případů bylo fatálních. Mortalita byla nejvyšší u pacientů s myastenii a myozitidou.

V jedné studii (Mikami et al., 2021) bylo ze souboru 50 406 nemocných léčených ICI nalezeno 3 619 (7,2 %) neurologických komplikací, z toho 1 985 s anti-PD-1, 372 s anti-PD-L1,

366 s anti-CTLA-4 a 896 s kombinací ICI. Vyskytovala se zejména myastenien, encefalitidy/myelitidy, meningitidy, Guillainův-Barrého syndrom, vaskulitidy a neuropatie. Riziko neurologických nežádoucích účinků spojených s kombinovanou terapií ICI bylo vyšší než u monoterapie ICI, často s projevy hypofyzitidy/hypopituitarismu. Pacienti ve vyšším věku, s melanomem nebo nemalobuněčným karcinomem plic a na duální terapii ICI mají vyšší riziko fatálních neurologických nežádoucích účinků.

Z Vigibase, farmakovigilanční databáze Světové zdravotnické organizace, bylo analyzováno hlášení neurologických nežádoucích účinků u pacientů užívajících ICI (Johnson et al., 2019). V celé databázi bylo hlášeno 18 518 994 nežádoucích příhod, včetně 48 653 s ICI. Léčba ICI byla spojena s vyšším výskytem myastenien (0,47 % hlášení ICI vs. 0,04 % v celé databázi), encefalitidy (0,51 vs. 0,01 %), periferní neuropatie (1,16 vs. 0,67 %) a meningitidy (0,15 vs. 0,06 %). Myastenien a encefalitidy byly spojeny s anti-PD-1, další neurologické nežádoucí příhody byly spojeny s léčbou anti-CTLA-4. Myastenien byla charakterizována vysokou úmrtností (~ 20 %), časným nástupem (medián 29 dnů) a častou souběžnou myokarditidou a myozitidou. U dalších neurologických nežádoucích účinků byla zjištěna nižší úmrtnost (6–12 %), pozdější nástup (medián 61–80 dnů) a tyto nežádoucí účinky se nepřekrývaly.

Doporučení a léčba

Vzhledem k závažnosti toxických nežádoucích účinků ICI byla vytvořena podrobná doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků checkpoint inhibitorů PD-1 a PD-L1 (Brahmer et al., 2018). Dělí se podle závažnosti do čtyř stupňů. Každému danému nežádoucímu účinku je přiřazen určitý léčebný postup. U závažných nežádoucích účinků je doporučeno okamžité přerušení léčby ICI, podat vysoké dávky kortikosteroidů, případně intravenózní imunoglobuliny v dávce 2 g/kg nebo zvolit výměnnou plazmaferézu.

Kazuistika 1

Uvádíme zde případ 42leté pacientky, u které byl prokázán diseminovaný maligní melanom, pro což jí byl podán nivolumab