

Komplikace imunoterapie checkpoint inhibitory

MUDr. Kristián Hrušák, Krajská nemocnice Liberec a.s., Komplexní onkologické centrum

PROČ JE TO PODSTATNÉ?

1



Extrémní nárůst indikací a četnosti léčby checkpoint inhibitory.

2



Nežádoucí účinky checkpoint inhibitorů jsou **nepředvídatelné**.

3



U závažných nežádoucích účinků je **časná diagnóza** základem úspěšné léčby.

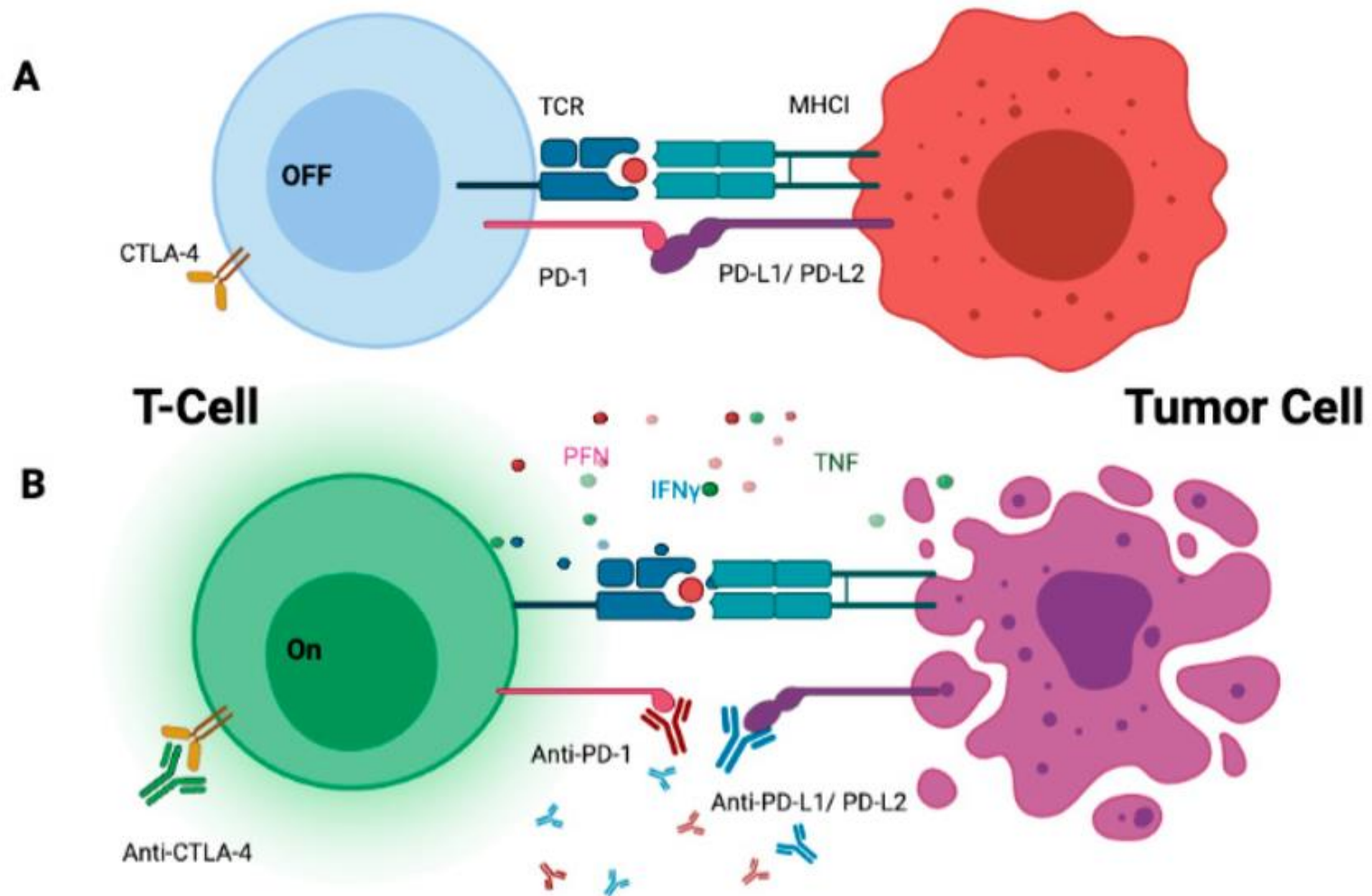


**LÉČBA ZAHRNUJÍCÍ IMUNOTERAPII
CHECKPOINT INHIBITORY JE
„ZÁTĚŽOVÝ TEST“**

mezioborové spolupráce nemocnice.

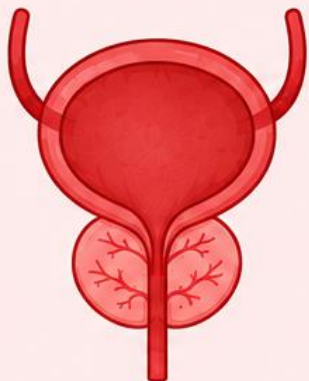


Mechanismus účinku checkpoint inhibitorů



VYUŽITÍ CHECKPOINT INHIBITORŮ U NEJČASTĚJŠÍCH NÁDOROVÝCH DIAGNÓZ

PROSTATA



PRS *



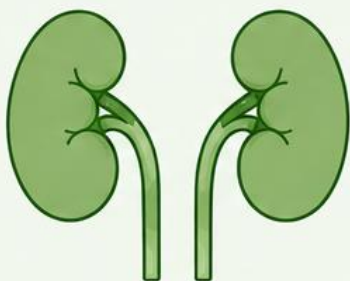
KOLOREKTUM *



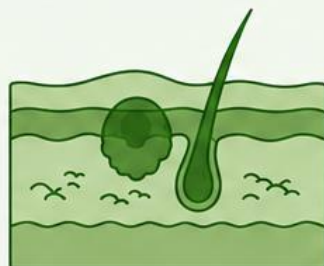
PLÍCE



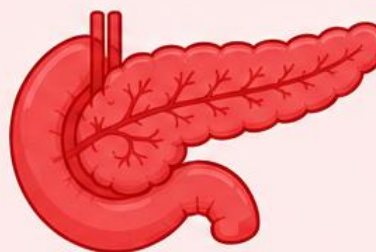
LEDVINA



MALIGNÍ MELANOM



PANKREAS



MOČOVÝ MĚCHÝŘ



ICI NEJSOU RUTINNĚ VYUŽÍVÁNY



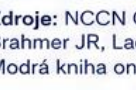
ICI JSOU RUTINNĚ VYUŽÍVÁNY
POUZE V PALIATIVNÍ LÉČBĚ

* pouze specifické podtypy



ICI JSOU VYUŽÍVÁNY V PALIATIVNÍM,
I (NEO)ADJUVANTNÍM ZÁMĚRU

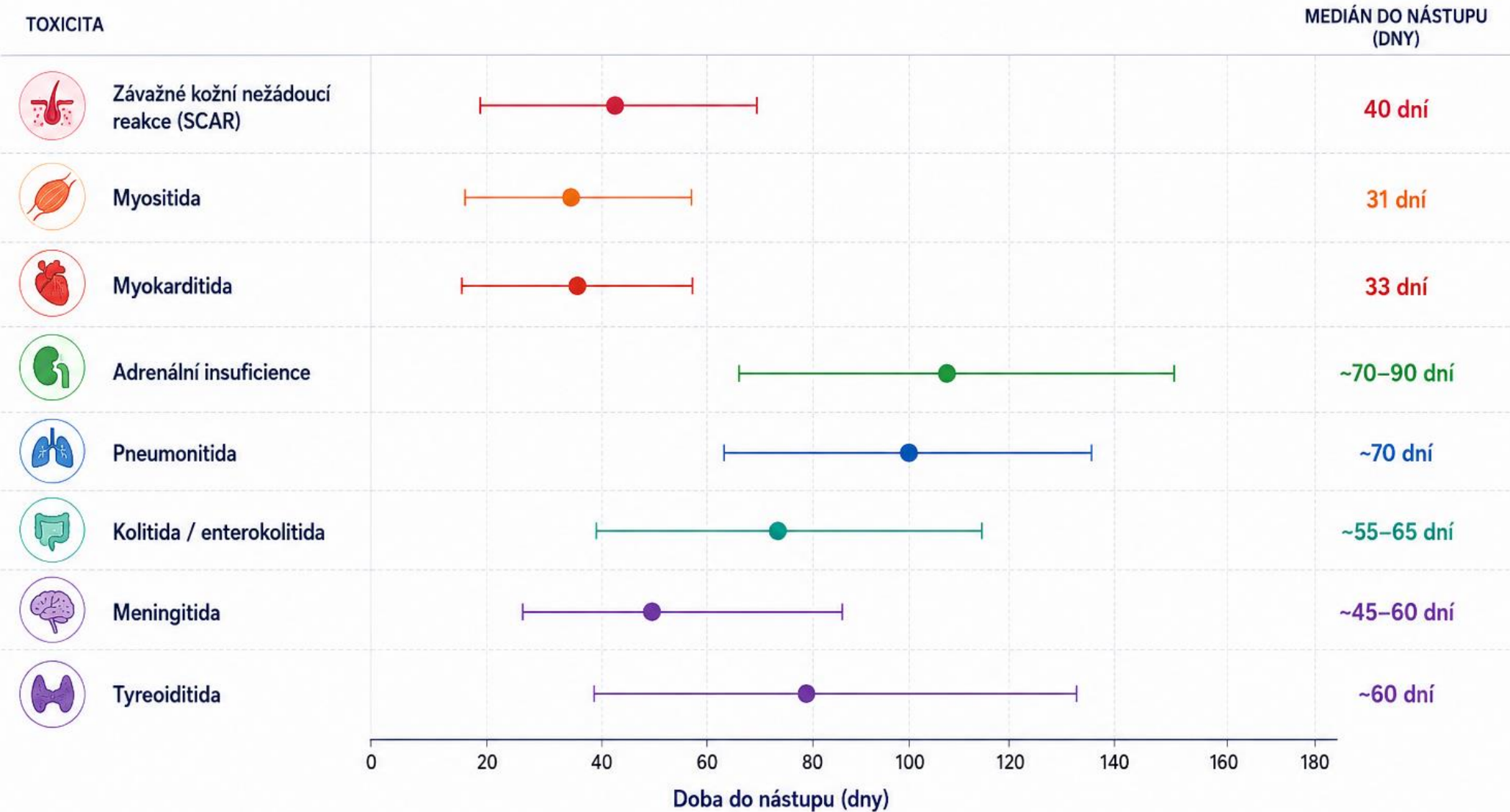
* pouze specifické podtypy

TOXICITA	INCIDENCE % všech léčených (G3+ reakce)	SYMPTOMY	1. KROKY DIAGNOSTIKY	MORTALITA (%)
 Tyreoiditida	8–38 % (1–5 %)	- Únava - Intolerance tepla/zimy - Palpitace, třes	- TSH, fT4 (± fT3) - Protilátky: anti-TPO, anti-Tg (mohou být pozitivní) - Vyloučit jiné příčiny dysfunkce štítné žlázy	<1 %
 Kožní toxicita	15–34 % (1–4 %)	- Makulopapulózní exantém - Pruritus, xeróza - Vitiligo	- Klinické vyšetření - Vyloučení infekce - Základní lab.: KO, CRP, jaterní testy (dle rozsahu)	<1 %
 Kolitis / enterokolitida	7–20 % (2–10 %)	- Průjem - Bolesti břicha - Krev nebo hlen ve stolici	- Vyloučení NPB - Fekální kalprotektin - Vyloučení střevní infekce včetně <i>Clostridium difficile</i>	~0,5 %
 Pneumonitida	3–10 % (1–5 %)	- Dušnost - Kašel (suchý) - Bolest na hrudi	- Klinické vyšetření, SpO₂ - RTG hrudníku - Vyloučení infekce (např. PCR z dýchacích cest)	~1 %
 Myositida	1–3 % (0,5–1 %)	- Proximální svalová slabost - Myalgie - Únava	- CK, myoglobin - Jaterní testy (AST/ALT) - Myslet na myastenii a myokarditidu	~5–10 %
 Myokarditida	0,3–1 % (0,2–0,6 %)	- Dušnost - Bolest na hrudi - Palpitace	- Kardiomarkery: troponin, NT-proBNP - EKG - Echokardiografie - Kardio-MR	~25–50 %
 Adrenální insuficience	0,7–2,5 % (0,2–0,6 %)	- Únava, slabost - Hypotenze, závratě - Nauzea, zvracení	- Ranní kortizol ± ACTH - ACTH stimulační test pouze při diagnostických pochybách	<1 %
 Meningitida / encefalitida	0,1–0,5 % (0,1–0,3 %)	- Bolest hlavy - Ztuhlost šíje - Horečka	- Klinické neurologické vyšetření - Lumbální punkce (bb, biochemie, kultivace, PCR) - MR mozku	~5–15 %

Zdroje: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities (verze 1.2024);
Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(4):387–405;
Modrá kniha onkologie. 6. vydání. Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2023.

Medián doby do nástupu vybraných toxicit imunitních checkpoint inhibitorů

Data z VigiBase® (WHO Global Individual Case Safety Reports), uvedeno v EClinicalMedicine 2024;72:102536 (obr. 3B)



- Tečka představuje medián doby do nástupu; čáry představují interkvartilové rozpětí (IQR).
- Hodnoty jsou přibližné, pokud není uvedeno jinak v původním zdroji.

Zdroj: EClinicalMedicine 2024;72:102536 (obr. 3B)
Data z VigiBase®, WHO Global ICSR Database

LÉČBA TOXICITY IMUNOTERAPIE

G1–2 TOXICITA



- Podpurná léčba
- $\pm$ perorální kortikosteroidy v dávce 0,5–1 mg/kg/den

G3–4 TOXICITA



- Podpurná léčba
- Intravenózní kortikosteroidy v dávce 1–2 mg/kg/den

REFRAKTERNÍ TOXICITA



- Záložní imunosupresiva (infliximab / mykofenolát mofetil)

SPECIFICKÉ PŘÍPADY



ENDOKRINNÍ TOXICITA (kromě hypofysitidy)

Bez rutinního podávání kortikosteroidů.
Léčba je převážně substituční (např. levotyroxin, hydrokortizon).



MYOKARDITIDA

Pulsní dávky kortikosteroidů 1 g/den intravenózně po dobu 3 dnů vstupně, následně pokračovat dávkou 1–2 mg/kg/den.



NEUROLOGICKÁ TOXICITA

(s bulbárními či respiračními příznaky, Guillain-Barrého syndrom)

Přidat IVIG v dávce 0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů nebo zvážit plasmferézu (5–7 výměn).

KAZUISTIKA – MYOKARDITIDA



ZÁKLADNÍ DIAGNÓZA

Karcinom ledviny
po metastazektomii
bilaterálních
adrenálních metastáz
(14 let po nefrektomii)



PACIENTKA

68 let
Diabetes Mellitus 2. typu,
st.p. iCMP v roce 2022,
hyperurikemie



INDIKACE

Indikována
k adjuvantní
imunoterapii
pembrolizumabem
(PD-1 Ab)



27.11.2025

Podána
1. dávka
pembrolizumabu



9.12.2025

Hospitalizace
pro myokarditis
Pulsní dávky
kortikosteroidů
(1 g/den i.v.
po dobu 3 dnů)



12.12.2025

Kortikosteroidy
1 mg/kg i.v.
denně



18.12.2025

Zahájen mykofenolát mofetil 2 g/den
a prednison p.o. 1 mg/kg/den



18.12.2025

Dimise na přání
pacientky
(terminálně
nemocný manžel)



31.12.2025

Při kontrole
výrazná svalová
slabost,
neurologické
vyšetření však
bez nálezu



DALŠÍ MĚSÍCE

Postupná detrakce
imunosupresiv
v dalších měsících
dle klinického stavu
a laboratorních hodnot

VÝVOJ MYOGLOBINU (µg/l)

Ref. meze: 25,0–58,0 µg/l



VÝVOJ TROPONINU T hs (ng/l)

Ref. meze: 0–14 ng/l



POZNÁMKY

- Pacientka odmítla MR srdce – neuležela.
- PET/CT jako záložní metoda – pacientka si nepřála.

Pulsní dávky kortikosteroidů
(1 g/den i.v. po dobu 3 dnů)
9.–11.12.2025

Kortikosteroidy 1 mg/kg i.v. denně
od 12.12.2025

Mykofenolát mofetil 2 g/den
+ prednison p.o. 1 mg/kg/den
od 18.12.2025

Postupná detrakce imunosupresiv
v dalších měsících

Take home messages

- Na komplikace imunoterapie je nutné aktivně myslet.
- Toxicita imunoterapie může postihnout prakticky kterýkoliv orgánový systém, často je 1. projevem prohloubení únavy.
- Včasná diagnostika a rychlé zahájení léčby jsou zásadní pro prognózu pacienta.
- Základem léčby jsou systémové kortikosteroidy.
- Při podezření na imunitně podmíněnou toxicitu je vhodná časná konzultace onkologa.

- Všechny grafiky vytvořeny za pomoci ChatGPT podle dat a doporučení NCCN a Modré knihy onkologie