

($G \geq 3$) desetinásobné ve srovnání s anti-PD-1/PD-L1 (31). Pacienti s těžkou kolitidou jsou ohroženi potenciálně fatálními komplikacemi (krvácení, ischemie, nekróza, perforace, toxické megakolon) (32).

Léčbu kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií je vhodné zahájit ihned po vyloučení ostatních příčin a individualizovaně, a dále sledovat efekt nasazené terapie i případné nežádoucí účinky, popř. eskalovat léčbu. Pacientům s mírnými příznaky (G1) se doporučuje pokračovat v ICI a symptomatická terapie průjmu (antidiarika, hrazení tekutin, elektrolytů). Při kolitidě G2 se doporučuje přerušit terapii ICI a podávat prednison 0,5–1 mg/kg/den (26). Pacienti s G3 a vyšší by měli přerušit léčbu ICI a zahájit intravenózní podávání glukokortikoidů (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den); u pacientů, kteří na steroidy reagují, by měla být léčba změněna na klesající dávku perorálního methylprednisolonu po dobu 6–8 týdnů (26, 33). Ukončení podávání glukokortikoidů by mělo být zvaženo nejdříve po 48 hodinách (h) trvalého zlepšení příznaků. U závažných irAE se doporučuje pomalé snižování glukokortikoidů v průběhu 4–6 týdnů, aby se irAE adekvátně léčil a zabránilo se jeho recidivě (27). Pacienti, kteří nereagují na systémové glukokortikoidy do 5 dnů, by měli být léčeni infliximabem. Obvykle stačí jedna dávka (5–10 mg/kg), avšak lze podat i opakovaně po 2 a 6 týdnech (25, 27). U pacientů refrakterních na infliximab a/nebo u pacientů s kontraindikací blokátoru TNF- α vedolizumab (monoklonální protilátka

používaná při léčbě zánětlivých střevních onemocnění, která se váže na integrin $\alpha 4\beta 7$). Vedolizumab se podává v dávce 300 mg i.v. a dle efektu lze opakovat po 2 a 6 týdnech a dále každých 8 týdnů (27, 34). Doporučený postup pro management IR-kolitidy je uveden v tabulce 1.

Autoimunitní hepatitida (AIH)

Hepatitida se vyskytuje u 5–10 % pacientů (z toho 1–2 % je G3 podle CTCAE) během léčby jednotlivými látkami, jako jsou ipilimumab, nivolumab a pembrolizumab, přičemž vyšší riziko představuje anti CTLA-4 imunoterapie (25–27, 35). Incidence se však zvyšuje až na 30 % (z toho 15 % je G3) u pacientů léčených kombinovanou imunoterapií (27). Nástup hepatitidy způsobené ICI je obvykle 5–12 týdnů po zahájení léčby (různé zdroje uvádějí jinou dobu nástupu, v rámci tohoto maximálního rozmezí). Pacienti jsou obvykle asymptomatictí s náhodným nálezem zvýšených transamináz. V některých případech to může být spojeno s únavou, horečkou nebo ikterem (36).

Diagnóza je vylučovací, důkladná anamnéza by měla vyloučit jakékoli současné toxické příčiny (alkohol/roslinné doplňky stravy/antibiotika) nebo infekci, popř. vaskulární malignitu jako diferenciální příčinu hepatitidy. U těžkých případů hepatitidy může být konzultován hepatolog a může být provedena jaterní biopsie. Histologické nálezy u hepatitidy způsobené

Tab. 1. Doporučený postup pro management IR-kolitidy (2)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Stupeň irAE	< 4 stolice denně nad běžný stav Asymptomatická kolitida	Zvýšení počtu stolic o 4–6 na den nad běžný stav; střední zvýšení u výdeje stomii; limitující instrumentální denní aktivity	7 a více stolic/d nad běžný stav, inkontinence Symptomatická kolitida, vážná nebo trvalá bolest břicha, teplota, ileus, známky peritoneálního dráždění	Život ohrožující komplikace s potřebou akutní intervence
Vstupní vyšetření a léčba	■ Dietní opatření (omezit vlákninu, projímavá, tučná jídla), hydratace ■ Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba) ■ Loperamid 2 mg p.o. dlp. (à 4–6 hodin), spasmolytika ■ Pokračování v léčbě	■ Dietní opatření viz G1 ■ Vyloučení jiné příčiny (infekce, vyš. včetně antigenu a toxinu <i>Clostridia difficile</i>) ■ Laboratorní vyšetření (KO + diff., CRP, biochemie) ■ Loperamid 2 mg p.o. dlp. (à 4–6 hodin), spasmolytika ■ Přerušit léčbu	■ Nutná hospitalizace (JIP), podpůrná terapie, infuze, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa ■ Dif. dg. (infekce, Ag a toxin <i>Cl. difficile</i>), KO + diff., CRP, biochemie, hepatitidy...) ■ Vyloučit střevní perforaci, absces, ileus, sepsi (CT břicha a pánve) ■ Konzultace GE, sigmoideoskopie s biopsií sliznice ■ Zahájit léčbu kortikoidy – p.o. prednison, u vážných stavů i.v. methylprednisolon 1–2 mg/kg/den ■ CAVE – oportunní infekce při imunosupresivní léčbě a NUL dlouhodobé kortikoterapie (osteoporóza, diabetes...) ■ Trvalé ukončení léčby s IPI ■ U G 3 možný návrat léčby s anti-PD-(L)1, vhodná kontrolní kolonoskopie), u G 4 trvalé ukončení léčby s anti-PD-(L)1	
Další postup a sledování	■ Častější monitorace: počet stolic, krev a hlen ve stolici, bolesti břicha, stav hydratace, substituce iontů (např. za 7 dní kontrola, telef. konzultace) ■ Stav zhoršen: postup dle G2	■ Stav zlepšen do 3–5 dní (G0–1) → pokračování v léčbě ■ Stav nezlepšen do 3–5 dní nebo se zhoršuje → konzultace GE, kolonoskopie s biopsií sliznice (krev ve stolici) ■ p.o. kortikoidy (prednison 1 mg/kg/den) ■ Stav zlepšen do 3–5 dní → postupně vysazovat kortikoidy ■ po dobu 4–6 týdnů, pokračování v léčbě možné ■ po zlepšení do G0–1 (ideálně až po vysazení kortikoidů, max. povolená dávka prednison < 10 mg/den) ■ Stav nezlepšen: viz G3 a 4	■ Zlepšení stavu minimálně o 1 G do 3 dní při zavedení léčby ■ Převod na p.o. kortikoidy, G1 zahájit postupné vysazování po dobu minimálně 4–6 týdnů ■ Kontroly u GE ■ Zvýšená monitorace (riziko návratu potíží)	■ Stav nezlepšen do 3 dní při zavedení léčby nebo návrat potíží při vysazování kortikoidů a neefektivní eskalaci ■ Infliximab 5 mg/kg i.v.* a pokračování v i.v. kortikoterapii ■ Stav zlepšen: převod na p.o. formu kortikoidů a od G1 jejich pomalé vysazování po dobu 4–6 týdnů ■ Stav nezlepšen: opakovat infliximab 5 mg/kg i.v. za 2 týdny, a event. à 4 týdnů ■ Pokud není odpověď – konzultace GE se zkušenostmi s léčbou střevních zánětů, kontrolní kolonoskopie, opakovat mikrobiol. screening (vyloučit CMV kolitidu...) a volit jiné imunosupresivum – vedolizumab 300 mg i.v. T 0, 2 a 6. Pokud není efekt, tak: ustekinumab, tofacitinib, mykofenolát mofetil (při současné ir-hepatitis)

G-grade; GE-gastroenterolog; IPI – ipilimumab; dlp. – dle potřeby; T – týden