

Tab. 2. Doporučený management IR-hepatitidy (2)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Stupeň irAE	AST či ALT > ULN – 3× ULN a/nebo celkový Bil > ULN –1,5× ULN	AST nebo ALT > 3× ULN – ≤ 5× ULNa/nebo celkový Bil > 1,5× ULN – ≤ 3× ULN	AST či ALT > 5× ULN – ≤ 20× ULN a/nebo celkový Bil > 3× ULN – ≤ 10× ULN / symptomatická porucha jater, fibróza při biopsii, kompenzovaná cirhóza, nebo reaktivace chronické hepatitidy	AST nebo ALT > 20× ULN a/nebo celkový Bil > 10× ULN nebo dekompenzovaná porucha (ascites, koagulopatie, jaterní encefalopatie, kóma)
Vstupní vyšetření a léčba	■ Pokračování v léčbě imunoterapií	■ Došetření etiologie (virové hepatitidy, včetně CMV, EBV, HSV; léková etiologie; noxy – alkohol, houby, atd; anti-ANA, SMA, LKM, SLA/LP, LCI, metabolismus železa) ■ Častější monitorace JT (až 3 dny), zvážit koagulace a UZ či CT vyšetření jater a okolí ■ Přerušení léčby	■ Došetření etiologie ■ Častější monitorace JT (denně) + koagulace, albumin ■ UZ, CT či MRI přešetření ■ Methylprednisolon v dávce 1–2 mg/kg/d i.v. ■ Zvážit jaterní biopsii ■ Konzultace hepatologa ■ Přerušení léčby	■ Došetření etiologie viz grade 2 + 3 ■ Monitorace JT (denně) ■ Methylprednisolon 2 mg/kg (1–2× denně) i.v. nebo ekvivalentní jiný kortikoid (i.v.) ■ Konzultace hepatologa ■ CAVE – oportunní infekce ■ Trvalé ukončení léčby
Další postup a sledování	■ Častější monitorace JT (každé 1–2 týdny) ■ Při zhoršení JT: viz grade 2–4	■ Pokud se JT nelepší do 3 dnů nebo zhoršují: nasazení prednisonu 0,5–1 mg/kg/den (p.o.) ■ Pokud se JT do 3 dnů při kortikoterapii nelepší, léčba jako grade 3 ■ Při návratu do normy či grade 1 nebo baseline: opatrné vysazování kortikoidů (nejméně 1 měsíc) a pokračování léčby, pokud je dávka kortikoidů (prednisonu) max. 10 mg/d, nevracet imunoterapii při současné elevaci JT G2 s hyperbilirubinemií ■ Při rebound elevaci JT re-eskalace kortikoidů	■ Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc) ■ Při návratu do normy, či regrese do G1 a/nebo baseline: pokračování léčby, pokud hepatopatie byla asymptomatická (při kombinaci anti-CTLA-4 a anti-PD-1/L1 se doporučuje vrátit jen anti-PD-1/L1), pokud byla symptomatická – definitivní ukončení imunoterapie ■ Pokud se hodnoty JT nelepší do 2 dnů nebo se zhoršují: nasazení MMF v dávce 0,5–1 g 2× denně p.o. ■ Pokud není zlepšení na MMF – tocilizumab, takrolimus, azathioprin, cyclosporin či anti-tymocytární globulin, NEPODÁVAT INFLIXIMAB (hepatotoxicita)	■ Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc) ■ Pokud se nezlepší JT za 2 dny či se zhorší: Podání imunosupresiv: MMF 0,5–1 g 2× denně p.o. Pokud se nedostaví odpověď – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprin, cyclosporin či anti-tymocytární globulin ■ Rebound fenomén: re-eskalace kortikoidů či podání mykofenolátu

CMV – cytomegalovirus; CT – počítačová tomografie; EBV – Epstein-Barr virus; HSV – Herpes simplex virus; JT – jaterní testy (ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin); MMF – mykofenolát mofetil; MRI – vyšetření magnetickou rezonancí; ULN – upper limit normal (horní mez normálu); UZ – ultrasonografické vyšetření;

né imunoterapií jsou identické s těmi, které se vyskytují u autoimunitní hepatitidy. Imunoterapie může bezpečně pokračovat při hepatidě stupně 1 podle CTCAE (25–27). Terapie ICI by měla být pozastavena a biochemické hodnoty jaterních funkcí kontrolovány dvakrát týdně při hepatidě stupně 2.

Hepatitida stupně 3/4 by měla být léčena vysokými dávkami intravenózních systémových glukokortikoidů po dobu 24–48 hodin, následovanými pomalým snižováním dávky perorálních steroidů (počínaje 1–2 mg/kg methylprednisolonu) po dobu nejméně 30 dní (25–27). Imunoterapie by měla být trvale ukončena. Při AIH ≤ G1 lze glukokortikoidy zkusit vysadit zhruba za 4–6 týdnů a v případě potřeby je znovu nasadit, optimální doba léčby je však nejasná. Pokud není zlepšení jaterních funkcí pozorovatelné do 3 dnů, mělo by být zahájeno podávání mykofenolátu mofetilu v dávce 1 000 mg dvakrát denně. Třetí linií imunosupresivní léčby může být takrolimus. Infliximab je v případě AIH kontraindikován, protože sám může být příčinou idiosynkrického nebo nepřímého lékem indukovaného poškození jater (DILI) a lékem indukované autoimunitní hepatitidy (DIAIH), která se biochemicky, klinicky a histologicky podobá sporadické autoimunitní hepatidě (25, 27, 37, 38). I když je klinický fenotyp často podobný AIH, poškození jater způsobené infliximabem je obecně považováno za imunitně zprostředkované, ale nezávislé na přítomnosti autoimunitních protilátek (27, 36). Doporučený postup je uveden v tabulce 2.

IR-gastritida

IR-gastritida, cholangitida a pankreatitida nejsou tak časté jako IR-enterokolitida. Gastritida může zahrnovat postižení v ústní duti-

ně (stomatitida), jícnu, žaludku a dvanáctníku (27). Zánět horní části trávicího traktu může být izolovaný nebo spojený s enterokolitidou. Endoskopické nálezy zahrnují erytém, eroze a ulcerace. Těžké formy s hlubokými žaludečními ulceracemi však mohou vyžadovat glukokortikoidy nebo dokonce biologika (27). U pacientů s vyšším rizikem gastritidy (např. při současném užívání NSAID, antikoagulace) lze po dobu trvání léčby steroidy zvážit preemptivní terapii PPI nebo H2 blokátory. Pokud pacient užívá vysoké dávky glukokortikoidů, lze zvážit plné dávky PPI (39). Vzácně se může projevit i střevní neuropatie; byla popsána po ipilimumabu a projevila se těžkou zácpou (40, 41).

IR-cholangitida je vzácný nežádoucí účinek, který může postihnout velké nebo malé žlučové cesty, případně oboje. Typické jsou zvýšené hodnoty GGT a ALP, méně jsou zvýšeny transaminázy. Většina pacientů je léčena ursodeoxycholovou kyselinou a prednisonem nebo perorálním budesonidem. Mohou být použita i další imunosupresiva jako např. mykofenolát, azathioprin, takrolimus nebo tocilizumab. Léčba většinou vede k poklesu biliárních enzymů, avšak do normálních hodnot se dostanou jen u menšiny pacientů až po 6–12 týdnech (2, 27).

IR-pankreatitida (IR-PT) se vyskytuje přibližně u 4 % pacientů, přičemž je častější při kombinaci anti-PD(L)1 a anti-CTLA-4 terapie než při monoterapii. IR-PT bývá často spojena s dalšími imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky, zejména s enterokolitidou a hepatidou. Klinické projevy IR-PT jsou různé, od asymptomatického zvýšení lipázy až po plně rozvinutou pankreatitidu. U asymptomatického zvýšení lipázy se často pokračuje v monoterapii, zejména s anti-PD-(L)1, bez vysokého rizika progresu do klinické pankreatitidy. Pokud se však objeví