

Gastrointestinální toxicita systémové onkologické imunoterapie

Gastrointestinal toxicity of systemic oncology immunotherapy

Bureš J.^{1,2}, Kohoutová D.³, Zavoral M.^{1,2}

¹ Ústav gastrointestinální onkologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

² Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

³ The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK

Souhrn

Východiska: Systémová protinádorová imunoterapie představuje zásadní pokrok v současné onkologické léčbě. Avšak tento terapeutický přístup je spojen s riziky nežádoucí gastrointestinální toxicity. **Cíl:** Tento článek přináší podrobný přehled patogeneze, klinického obrazu, diagnostiky a léčby těchto komplikací. **Přehled současného stavu poznání:** Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce – imunitních “checkpointů” (check-point inhibitors) zásadně zlepšily prognózu řady maligních onemocnění (mezi které patří např. maligní melanom, nemalobuněčný karcinom plic, rakovina žaludku a kolorektální karcinom osob s patogenními mutacemi, karcinom ledviny, spinocelulární karcinom hlavy a krku a uroteliální karcinom). Patří sem protilátky proti antigenu CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4; především ipilimumab a tremelimumab), dále protilátky proti receptoru programované smrti PD-1 (programmed cell death 1; především pembrolizumab a nivolumab) a proti jeho ligandu PD-L1 (např. atezolizumab a avelumab). V protinádorové imunoterapii se nově začíná využívat také adoptivní buněčná léčba (chimeric antigen receptor T cells – CAR-T cells), a to v léčbě hematologických malignit a metastazujícího kolorektálního karcinomu. Mezi hlavní projevy gastrointestinální toxicity způsobené systémovou protinádorovou imunoterapií patří průjemy (20–50 %), enterokolitida (1–10 %) a laboratorní nebo klinické známky hepatopatie (~10 %). Protinádorová imunoterapie může být komplikována také infekcemi (*Clostridium difficile*, *Mycoplasma a*/nebo cytomegalovirus). I když zatím data o dalších komplikacích chybí, lze předpokládat, že imunoterapie může být komplikována také malabsorpcí žlučových kyselin a syndromem bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Terapie gastrointestinálních komplikací by měla být odstupňována podle tíže postižení. Zahrnuje symptomatickou léčbu (např. loperamid), systémové glukokortikoidy a anti-TNF-alfa monoklonální protilátky (samotné nebo v kombinaci s mykofenolátem mofetilem nebo takrolimem v nejtěžších případech). **Závěry:** Povědomí o možných komplikacích systémové protinádorové imunoterapie je zásadně důležité pro bezpečnost nemocných. Je třeba pomýšlet na možné imunopatologické nežádoucí vedlejší účinky, komplikující infekce, malabsorpci žlučových kyselin a syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Promptní náležitá diagnostika a bezodkladná důrazná léčba zásadně ovlivňují prognózu pacientů. Přísně individualizovaný přístup je nezbytností.

Klíčová slova

gastrointestinální toxicita – malabsorpce žlučových kyselin – protinádorová imunoterapie – syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., FCMA
Ústav gastrointestinální onkologie
ÚVN Praha
U vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: bures.jan@uvn.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 4. 2022

Přijato/Accepted: 20. 4. 2022

doi: 10.48095/ccko2022346

Summary

Background: Systemic anti-cancer immunotherapy provides a substantial progress in options of current oncology treatment. Yet, this therapeutic approach is potentially associated with a significant gastrointestinal toxicity. **Aim:** The purpose of this paper is to provide a comprehensive review on pathogenesis, clinical features, diagnostics and therapy of these toxicities. **Review of current knowledge:** Check-point inhibitors brought a major progress in anti-cancer immunotherapy and improved significantly prognosis of several malignancies (e. g. metastatic malignant melanoma, non-small-cell lung cancer, gastric and colorectal cancers in high-risk population associated with presence of pathogenic mutations, renal cell carcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck and urothelial carcinoma). They include monoclonal antibodies targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4; e. g. ipilimumab, tremelimumab), programmed death-1 receptor (PD-1; e. g. pembrolizumab, nivolumab) and its ligand PD-L1 (e. g. atezolizumab, avelumab). Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is another new option for haematological malignancies and metastatic colorectal cancer. Major symptoms of gastrointestinal toxicity caused by systemic immunotherapy include diarrhoea (20–50%), entero-colitis (1–10%) and laboratory or clinical signs of hepatopathy (~10%). Anti-cancer immunotherapy can be also complicated by infections (*Clostridium difficile*, *Mycoplasma* and/or cytomegalovirus). There is no data on other possible complications so far. However, it can be assumed that these will also include bile acid malabsorption as well as small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Treatment of gastrointestinal complications of immunotherapy should be graded according to their severity. It includes symptomatic medications (e. g. loperamide), systemic glucocorticoids and anti-TNF monoclonal antibodies (alone or together with mycophenolate mofetil or tacrolimus in the most severe cases). **Conclusions:** Awareness of possible complications of systemic anti-cancer immunotherapy is crucial for patients' safety. It is mandatory to consider immune-related adverse events, complicating infections, bile acids malabsorption and small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Prompt proper diagnostics and immediate vigorous therapy influence the outcome of patients significantly. A strictly individualized approach is indispensable.

Key words

bile acid malabsorption – gastrointestinal toxicity – anti-cancer immunotherapy – small intestinal bacterial overgrowth syndrome

Úvod

Moderní systémová onkologická léčba, především chemo- a imunoterapie, je spojena s rizikem nežádoucích vedlejších účinků na gastrointestinální trakt [1–11]. V současné době je k dispozici řada národních a mezinárodních doporučení pro prevenci, diagnostiku a léčbu těchto komplikací [2,4,12–19]. Cílem této práce je přinést přehled gastrointestinální toxicity navozené systémovou protinádorovou imunoterapií. Práce si neklade za cíl detailní rozbor celé této rozsáhlé a komplexní problematiky, ale chce upozornit především na některé nové a/nebo méně známé aspekty.

Historie a současné možnosti použití protinádorové imunoterapie

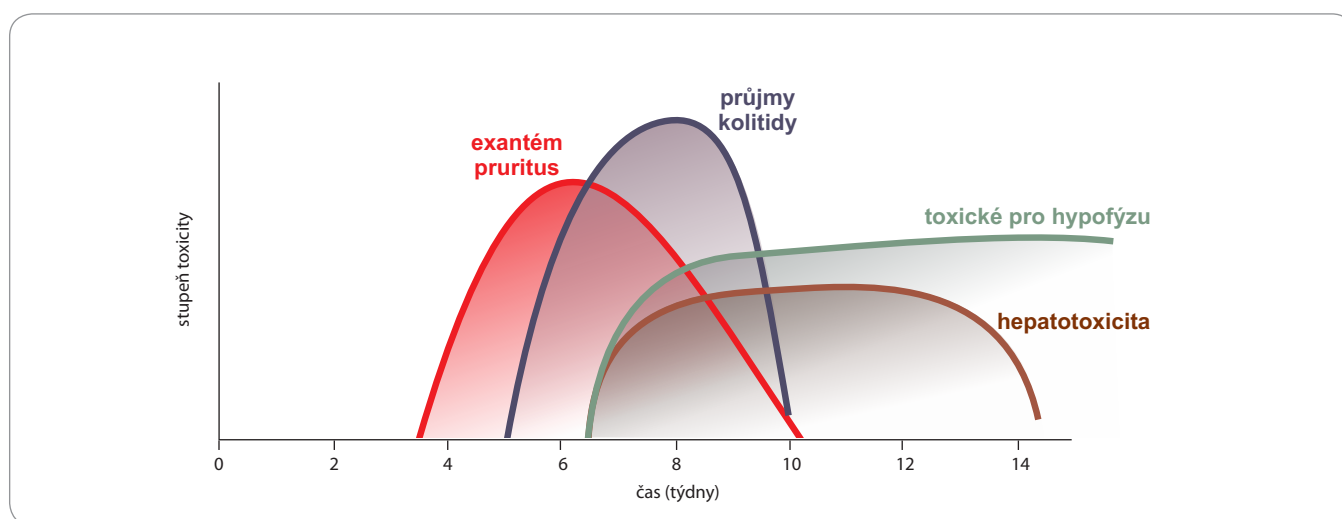
Historie protinádorové imunoterapie sahá až do druhé poloviny 19. století, záčátky moderního pojetí této léčby se datují od osmdesátých let 20. století [20]. Milníky představují především adoptivní buněčná terapie (s tumor infiltruujícími lymfocyty), rekombinantní cytokiny (např. rekombinantní interleukin 2, interferon alfa), monoklonální protilátky specificky namířené proti nádoru a vakcíny z dendritických buněk [20]. Pokrok v posledních 25 letech je dán především

pochopením některých ze vztahů komplexní interakce mezi nádorem a imunitním systémem. To umožnilo do léčby zavést postupy zajišťující manipulaci s protinádorovou odpovědí. Mezi ně patří především inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce – tzv. imunitních “check-points” (checkpoint inhibitors) [20–26].

Protinádorová léčba monoklonálními protilátkami proti kontrolním bodům imunitní reakce představuje v současné době zásadní pokrok v onkologické terapii [1,21,27–43]. Patří sem protilátka proti antigenu CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4; především ipilimumab, tremelimumab), dále protilátka proti receptoru programované smrti PD-1 (programmed cell death 1; především pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, cemiplimab, sintilimab) a proti jeho ligandu PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) [21,35,40]. Využívají se ve schválených indikacích FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) především v terapii maligního melanomu (ipilimumab, nivolumab), karcinomu plic (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab), karcinomu žaludku, spinocelulárního karcinomu hlavy a krku (nivolumab), karcinomu ledviny (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab), karcinomu močového měchýře (nivolu-

mab, pembrolizumab), a v léčbě Hodgkinovy choroby (nivolumab, pembrolizumab) [16,39,40]. V rámci klinických studií se používají i v dalších indikacích (karcinom jícnu, kolorektální karcinom, karcinom anu aj.) [21,23–25,39,43]. Kombinace anti-PD-1 a anti-CTLA-4 protilátek se ukázala být efektivnější než léčba pouze jednou nebo druhou protilátkou [21,33,35]. V říjnu 2015 schválila FDA první kombinovanou terapii anti-CTLA4 (ipilimumab) a anti-PD1 (nivolumab) [37]. V České republice je již řada z výše uvedených léčiv registrována, jsou to např. ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab a durvalumab.

V protinádorové imunoterapii se nově začíná využívat také adoptivní buněčná léčba (CAR-T cells – chimeric antigen receptor T cells). CAR-T lymfocyty jsou autologní T lymfocyty, do kterých je pomocí virového vektoru vnesena genetická informace pro chimérický buněčný receptor. Tento chimérický protein je dalším peptidem (spacer) spojen prostřednictvím transmembránového úseku s nitro-buněčnými signálními doménami [44–46]. Od roku 2017 (po schválení FDA) vedle hemato-onkologických indikací se tato nová léčba začíná uplatňovat např. v imunoterapii metastazujícího kolorektálního karcinomu [44–47].



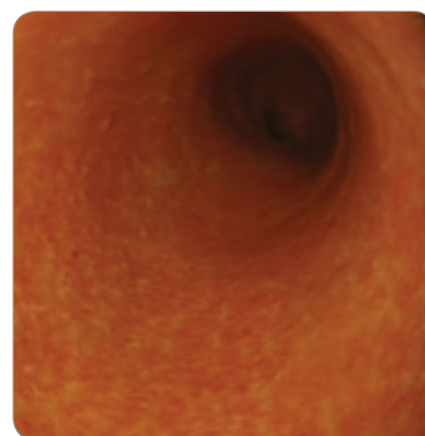
Obr. 1. Časový průběh imunologicky navozených nežádoucích vedlejších účinků léčby ipilimumabem (immune-related adverse events). Částečně zpracováno podle [16] a [31].

Nežádoucí vedlejší projevy imunoterapie

Závažným vedlejším účinkem protinádorové imunologické léčby je nežádoucí narušení imunologické tolerance vůči normálním tkáním organismu, které je svými znaky podobné autoimunitnímu onemocnění (immune-related adverse events – irAEs) [27,36,47–50]. Mezi hlavní nežádoucí vedlejší účinky patří průjemy (20–50 %; většinou grade 1–2), enterokolitida nebo kolitida (1–10 %), hepatitida a laboratorní známky hepatopatie (~ 10 %), mukokutánní toxicita (pruritus, zánětlivé dermatózy, imunobulózní choroby, depigmentace, stomatitida, slizniční afty, xerostomie, lichen planus, pemfigoid, alopecie, poškození nehtů; v 70–90 %; zpravidla lehkého stupně – grade 1–2), a endokrinopatie, především, hypofyzitida (1–6 %; s dysfunkcí adenohipofýzy: panhypopituitarismus nebo primární nadledvinová insuficience), tyreoidální dysfunkce (1–13 %; častěji hypotyreóza než hypertyreóza) a inzulinodependentní diabetes mellitus (~ 0,2 %) [27,28,36,48–53], a to s odlišným časovým průběhem (obr. 1) [16,31,38]. Podstatná část nemocných trpí nepřiměřenou únavou (16–24 % při monoterapii a až v 26 % při kombinované imunoterapii) [54,55]. Bolesti hlavy a periferní senzoričká neuropatie se vyskytuje u 4–6 % pacientů [17]. Akutní systémová zánětlivá reakce z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome)

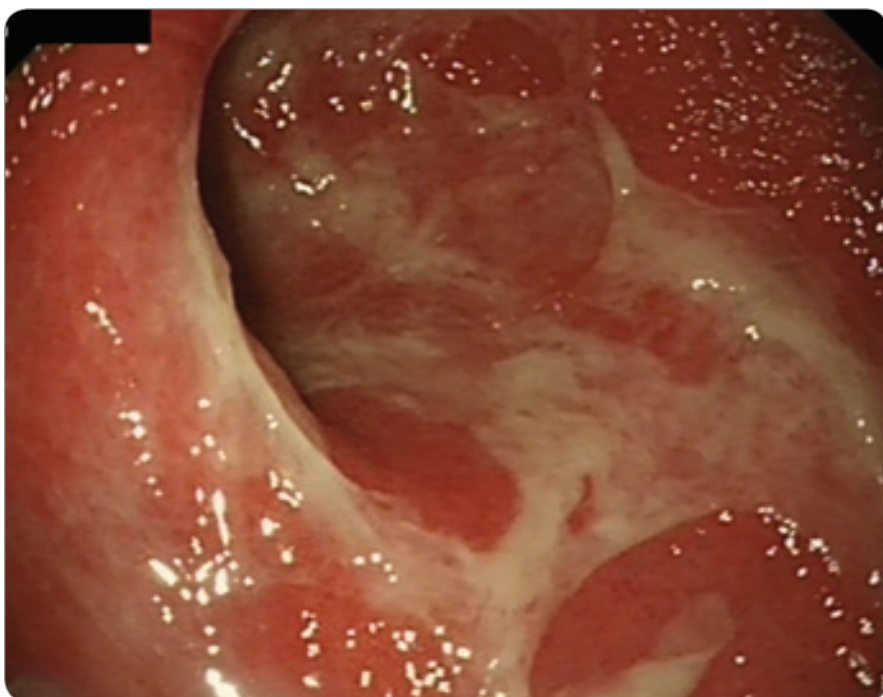
s horečkami, bez multiorgánové dysfunkce vzácně komplikuje terapii nivolumabem nebo adoptivní buněčnou léčbu (CAR-T cells) [47,56]. Při protinádorové imunoterapii byly vzácněji popsány také Stevenův-Johnsonův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), pneumonitida, kardiotoxicita (včetně myokarditidy) a akutní poškození ledvin (acute kidney injury). Méně často je v rámci gastrointestinální toxicity postižen jícen, žaludek a tenké střevo, vzácně vznikne akutní pankreatitida (asymptomatický vzestup sérové amylázy a lipázy je však častý, v 10–15 %) [18,27].

Jak již bylo uvedeno výše, podstatná část pacientů trpí v průběhu protinádorové imunoterapie průjemy [2–4,27,38,49,54]. Průjemy s případným rozvojem kolitidy se většinou objevují po třetím týdnu od začátku imunoterapie, s kulminací obtíží kolem osmého týdne [2,4,16,38]. Většina případů se upraví během 12 týdnů [31]. Průjemy se celkově vyskytují méně často při léčbě nivolumabem (~ 21 %) ve srovnání s terapií ipilimumabem (~ 34 %) a kombinované léčbě nivolumabem a ipilimumabem (~ 45 %) [2,3]. Také závažné průjemy (grade 3–4) jsou častější při léčbě ipilimumabem (~ 5–10 % pacientů s maligním melanomem) [29,30] ve srovnání s nivolumabem nebo pembrolizumabem (~ 1–2 %) [32,54]. Tíže střevního postižení je závislá na dávce imunoterapie [30]. Frekvence průjmů (stupeň,

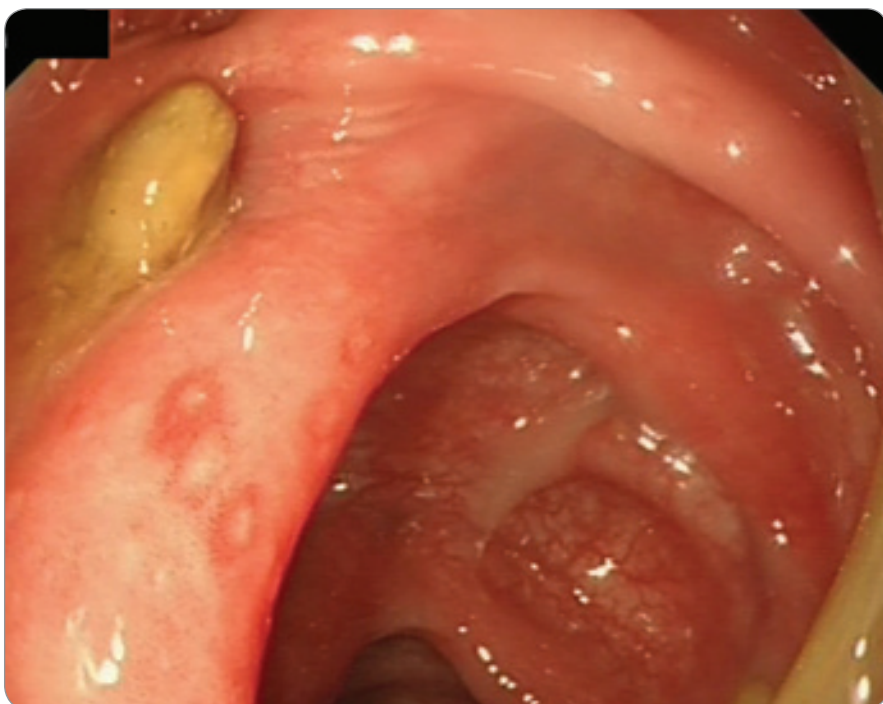


Obr. 2. Imunoterapií indukovaná kolitida (nivolumab pro maligní melanom) u 64letého pacienta. Koloskopie: sliznice colon descendens je edematózní, zarudlá, kryta hlenem. Jsou vymizelé haustrace i cévní kresba. Nemocný byl následně úspěšně léčen infliximabem a mykofenolátem mofetilem.

“grade CTCAE” – podle Common Terminology Criteria Adverse Events [19], viz obr. 6, nekoreluje s endoskopickým skóre dle Mayo [49,57], na rozdíl od nálezu krve ve stolici [2–4,49]. MD Anderson Cancer Center navrhuje členit tíži endoskopického nálezu do tří stupňů: první stupeň má nález normální; ve středním stupni je postižení omezeno na levý tračník, jsou nalezeny méně než 3 vředy a žádný z vředů není v průměru větší než 1 cm; ve třetím stupni je postižení závažnější (počet a velikost



Obr. 3. Imunoterapií indukovaná kolitida (ipilimumab a nivolumab pro malobuněčný karcinom plic) u 52leté pacientky. Koloskopie: sliznice sigmatu je edematózní, zarudlá, s vymizelou cévní kresbou, kryta hnisem, místy je vyjádřen granulární reliéf. Nemocná byla následně úspěšně léčena infliximabem a mykofenolátem mofetilem.



Obr. 4. Imunoterapií indukovaná kolitida (ipilimumab a nivolumab pro maligní melanom) u 62-letého pacienta. Koloskopie: ložiskově zarudlá sliznice transverza s vícečetnými afty. Nemocný byl následně úspěšně léčen infliximabem.

vředů) a/nebo je postižen i pravý tračník a/nebo je těžká zánětlivá reakce při histologickém vyšetření [4]. Závažnou

vzácnou komplikací enterokolitidy jsou perforace střeva a život ohrožující krvácení [58,59]. Následuje-li anti-PD-1 léčba

po předchozím podání anti-CTLA-4 protilátek (komplikovaném střevními obtížemi), průjemy se zpravidla neobjeví [27].

Také léčba FGFR inhibitory je komplikována průjemy, a to v 15–60 % případů. Zpravidla se jedná o lehčí nebo přechodné vedlejší účinky [44]. Adoptivní buněčná léčba (CAR-T cells) je spojena především s rizikem neurotoxicity a se syndromem uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome). Terapie kolorektálního karcinomu (HER2-specific CAR-T) může být komplikována průjemy v důsledku kolitidy [46,52,60].

Mikrobiota

Imunoterapií indukované kolitidy mají některé shodné charakteristiky s idiopatickými střevními záněty, včetně nepochybné etiopatogenetické role střevních mikrobiot [61,62], léčebného využití glukokortikoidů a biologické terapie anti-TNF-alfa [63]. Klíčovým poznatkem je skutečnost, že základní složení střevních mikrobiot může predikovat jak odpověď na protinádorovou imunoterapii, tak i toxicitu touto léčbou indukovanou [64–68]. Na základě sekvenování 16S rRNA, Dubin et al. [65] zjistili, že pacienti s vyšším zastoupením bakterií kmene *Bacteroidetes* ve střevních mikrobiotech měli menší riziko vzniku kolitidy (indukované ipilimumabem). Stejný závěr byl potvrzen i dalšími autory [66]. Naopak vyšší zastoupení rodu *Faecalibacterium* a dalších bakterií kmene *Firmicutes* je spojeno s příznivou klinickou odpovědí na terapii ipilimumabem (u pacientů s metastatickým maligním melanomem), ale i s vyšším rizikem vzniku kolitidy indukované touto léčbou [66]. Právě role bakterií rodu *Faecalibacterium* ukazuje složitost komplexní problematiky střevních mikrobiot. *Faecalibacterium prausnitzii* je bakterie s protizánětlivými účinky [69–71]. Je významným producentem butyrátu ve střevě s důležitým imunomodulačním efektem, s udržováním poměru Th17/Treg lymfocytů a inhibicí HDAC1 (histone deacetylase 1) [70,72]. U Crohnovy choroby nižší zastoupení této bakterie ve střevě hraje důležitou roli v etiopatogeneze onemocnění [73–75] a je spojeno s vyšším rizikem pooperační rekurence Crohnovy choroby [69].

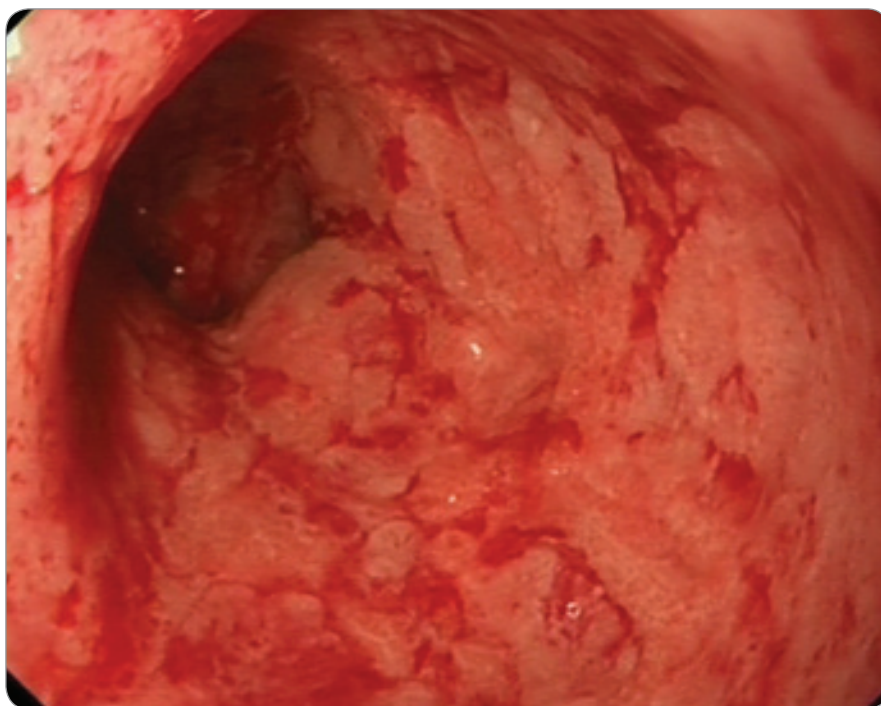
Interakci nádoru a imunitního systému makroorganismu modulují také některé bakteriální metabolity a mediátory mikrobiot přímo nebo nepřímo ovlivňované. Patří mezi ně např. žlučové kyseliny, mastné kyseliny s krátkým řetězcem nebo inosin a jeho metabolity [62]. Novým předmětem výzkumu jsou interakce viromu a fungomu s probíhající protinádorovou imunoterapií [62].

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Na možnost kolitidy komplikující protinádorovou imunoterapii je třeba pomyslet především, pokud se průjmy objeví za 3–6 týdnů po zahájení onkologické léčby [16]. Kromě nejlehčího stadia (grade 1), je v ostatních případech třeba vždy provést sigmoideoskopii s odběrem biopsií. Endoskopický obraz je značně variabilní, a to i při jednom použitém léčivu (obr. 2–5). Častěji bývají postižené rektum a levý tračník, proto sigmoideoskopie může být dostatečným vyšetřením. V endoskopickém obraze bývá vymizelá cévní kresba, eroze, afty, méně často jsou přítomné vředy [49]. Často je přítomná výrazně zvýšená produkce hlenu. Makroskopický nález však může být normální. Při histologickém vyšetření bioptických vzorků může být neutrofilní, lymfocytární nebo smíšený infiltrát, častým nálezem jsou kryptové pseudoabscesy [49,76,77]. Histologický nález může předcházet jeden až tři týdny průjmy a endoskopický obraz kolitidy [49].

Hematologická, biochemická a imunologická vyšetření jsou nespecifická a ke správné diagnóze zpravidla nepřispějí. Kalprotektin ve stolici je vysoký [49]. Specifické biomarkery jsou předmětem výzkumu [51]. Enterokolitida indukovaná ipilimumabem může nést některé znaky reakce štěpu proti hostiteli [49].

Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit infekce, především *Clostridium difficile* a cytomegalovirovou infekci (viz níže), malabsorpci žlučových kyselin (viz níže), koincidující až dosud latentní onemocnění v pozadí (např. celiakii, intoleranci laktózy), syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (viz níže) a chemoterapií indukované kolitidy (při kombinované onkologické léčbě).



Obr. 5. Imunoterapií indukovaná kolitida (nivolumab pro maligní melanom) u 51letého pacienta. Koloskopie: sliznice sigmatu je edematózní, s vymizelou cévní kresbou, fragilní, spontánně krvácející, s naznačeným nodulárním reliéfem. Nemocný byl léčen vedolizumabem. Nelepšící se stav si vyžádal subtotální kolektomii.

Je třeba si uvědomit, že u jednoho pacienta může mít průjem více příčin současně [78–81].

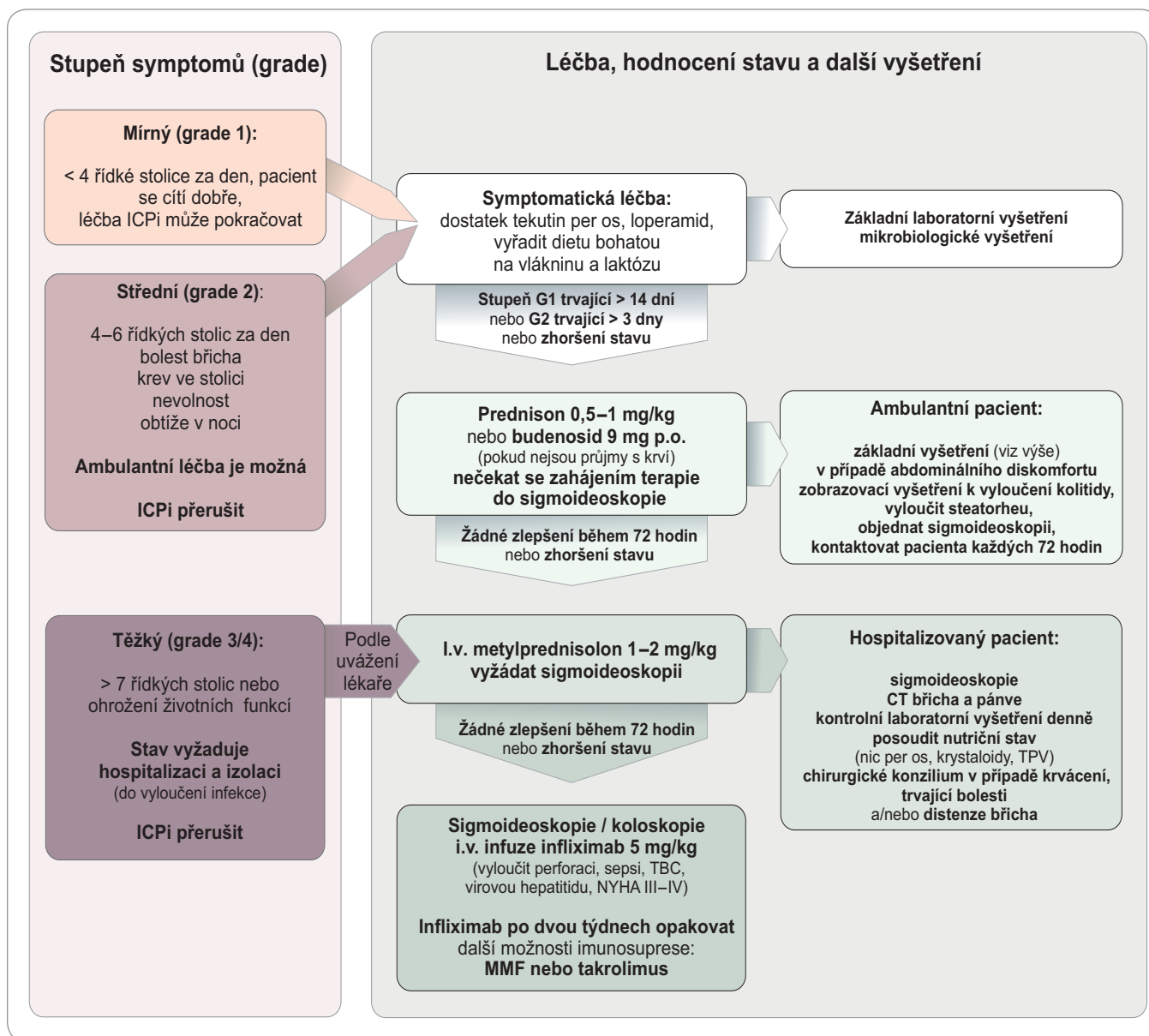
Principy léčby

Léčbu kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií je třeba přísně individualizovat. Vodítkem jsou stupně tíže postižení (obr. 6) s využitím mezinárodních doporučení [2,4,16,49]. Opatření je třeba realizovat bez prodlevy, ihned po objevení se průjmů. Vždy je třeba vyloučit komplikující infekci (viz níže). U stupně 1 postačí dostatečná hydratace spolu se symptomatickou léčbou (loperamid v denní dávce 2–16 mg). Protinádorovou imunoterapii u stupně 1 není třeba přerušovat. U stupně 2 je třeba neprodleně zahájit léčbu systémovými glukokortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den per os). V případě, že průjmy nejsou zjevně s krví, je možno jako alternativu zvážit budenosid (9 mg denně per os) [3,4,16]. Před zahájením glukokortikoterapie je třeba vyloučit infekci *Clostridium difficile* [49].

Vždy je třeba zvažovat možné nežádoucí vedlejší účinky systémových glu-

kokortikoidů. Je-li nezbytná nutriční terapie, vždy je třeba preferovat enterální před parenterální výživou [2]. Profylaktické podání vitamínu D (do dosažení normálních hodnot) snižuje riziko vzniku kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií [82].

Důležitá je současná symptomatická a rehydratační léčba. Imunoterapii je třeba přerušit. Léčba může probíhat ambulantně, s nemocným je třeba udržovat pravidelný telefonní kontakt. Již v této fázi doporučujeme provést sigmoideoskopii. Stupeň 3 a 4 vyžaduje hospitalizaci. Časná sigmoideoskopie je nezbytná. Ihned je třeba zahájit i.v. podání glukokortikoidů (metylprednisolon 1–2 mg/kg/den), rehydrataci krystaloidy, úpravu vnitřního prostředí a nutriční podporu (perorálními polymerními přípravky). Na indikaci totální parenterální výživy není jednotný názor, doporučené postupy Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) ji uvádějí (obr. 6) [16], britské nepovažují její podání za indikované [2]. Imunoterapii je třeba přerušit. Důležité je podrobné laboratorní vyšetření (včetně posouzení



Obr. 6. Tíže gastrointestinální toxicity systémové protinádorové imunoterapie. Hodnocení a principy léčby. Částečně zpracováno podle [16].

CT – počítačová tomografie, ICPI – inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (immune check-point inhibitors), MMF – mykofenolát mofetil, NYHA – stupeň kardiální kompenzace podle New York Heart Association, TBC – tuberkulóza, TPV – úplná parenterální výživa

stavu výživy). Zpravidla je třeba provést CT vyšetření břicha k vyloučení komplikací vyžadujících bezodkladnou chirurgickou intervenci [4,16]. Nedojde-li během 72 hodin ke zlepšení stavu, je indikována i.v. infuzní biologická léčba (infliximab 5 mg/kg nebo vedolizumab 300 mg). Po 2 týdnech následuje další infuze biologické léčby [3,4,83]. Zhruba 60 % nemocných příznivě odpoví na léčbu systémovými glukokortikoidy a 80 % na podání infliximabu [2,3]. Při

terapeutickém selhání glukokortikoidů je nezbytná koloskopie [84]. Zhruba 10 % pacientů má nález v colon ascendens, ne v levém tračníku, proto někdy sigmoideoskopie nestačí. Před rozhodnutím o biologické léčbě musí být zvažena rizika anti-TNF-alfa terapie (včetně vyloučení latentní tuberkulózy, chronické virové hepatitidy B a kardiálního selhávání) [49]. Podle dosavadních výsledků se zdá, že vedolizumab (ve srovnání s infliximabem) je spojen s menším

rizikem snížení léčebného efektu imunoterapie a s menším rizikem nádorové progresy [49].

Terapii kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií může posílit mykofenolát mofetil (1–1,5 g dvakrát denně) nebo takrolimus (0,1–0,3 mg/kg/den za kontrol cílové koncentrace takrolimu v plné krvi 5–15 ng/ml) [2–4,16]. U refrakterních forem kolitidy se nově zkouší také ustekinumab nebo tofacitinib [2]. Při nelepším se stavu nebo

komplikací (perforace, toxické megakolon) je třeba neodkladně indikovat chirurgickou léčbu (subtotální kolektomie) [4,16,49].

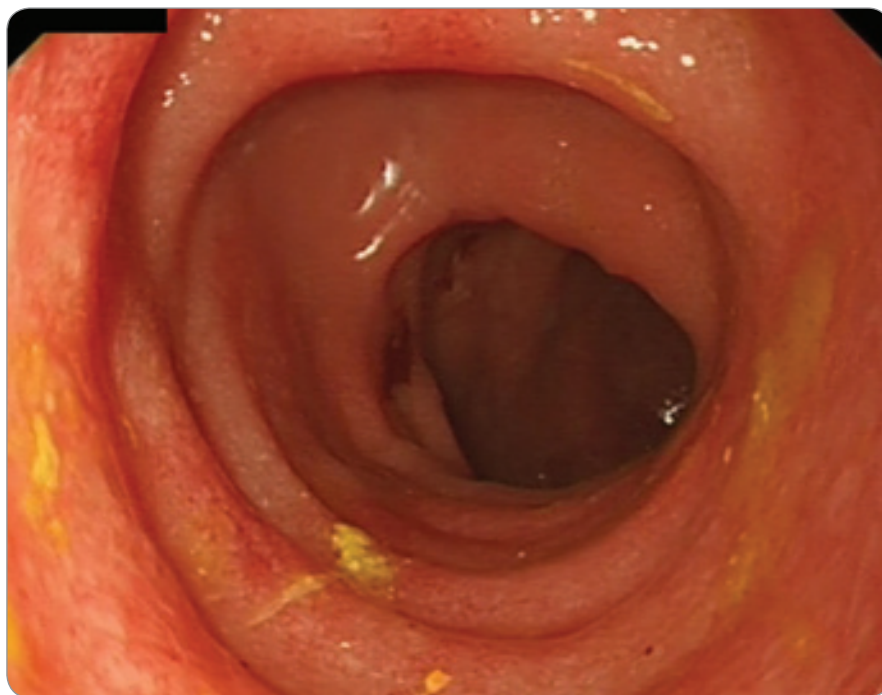
V léčbě průjmů indukovaných imunoterapií FGFR inhibitory je doporučována symptomatická léčba loperamidem. Při závažnějším stupni (grade 3 nebo 4) je třeba imunoterapii přerušit [44]. V léčbě závažné gastrointestinální toxicity adoptivní buněčné terapie (CAR-T cells) se doporučují systémové glukokortikoidy a tocilizumab [45,52].

Na možný příznivý efekt probiotik v prevenci a léčbě kolitidy indukované protinádorovou imunoterapií není jednotný názor [61,62,83]. Z experimentálních prací je zřejmé, že modulační efekt probiotik trvá pouze po dobu jejich podávání [85]. Prozatím pouze v rámci klinických studií je u kolitid indukovaných protinádorovou imunoterapií zkoušena fekální bakterioterapie (fekální transplantace; faecal microbiota transfer) [47,68,86]. Jedná se o snahu posílit protinádorovou účinnost imunoterapie a snížit nebo dokonce zabránit její gastrointestinální toxicitě [87]. Mezi "ne-nádorové indikace" v rámci komplexní onkologické péče patří fekální transplantace u recidivující a/nebo refrakterní infekci *Clostridium difficile* [62,87].

Biologická léčba (infliximab, vedolizumab) enterokolitidy nebo kolitidy navozené protinádorovou imunoterapií je v České republice v současné době možná podle §16 (výjimečná úhrada jinak nehrazené zdravotní péče; Zákon o veřejném zdravotním pojištění č. 48/1997, paragraf 16).

Infekce komplikující systémovou protinádorovou imunoterapii

Protinádorová imunoterapie je spojena také s rizikem infekčních komplikací. Jedná se především o infekci *Clostridium difficile*, mykoplazmaty a o cytomegalovirovou infekci [88–91]. Vyšší riziko klostridiové infekce je u starších osob, léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, a u pacientů s dlouhodobou úplnou enterální výživou [92–98]. Riziko cytomegalovirové infekce je vyšší při kombinované imunopresní léčbě / chemoterapii a protinádorové imunoterapii [89]. Byly popsány také případy tu-



Obr. 7. Cytomegalovirová kolitida krátce po chemoradioterapii pro karcinom rektu 67letého imunosuprimovaného pacienta. Koloskopie: sliznice sigmatu je edematózní, zarudlá, je vymizelá cévní kresba. Cytomegalovirus byl prokázán v biopsiích sigmatu i v séru (CMV PCR: 40 501 IU/ml).

berkulózy komplikující protinádorovou imunoterapii, a to i v neendemických oblastech [99].

Na možnost komplikující střevní infekce je třeba pamatovat, protože klinický i endoskopický obraz bývá značně nespecifický (obr. 7). Průjmy mohou mít vedle infekčních příčin současně i příčiny neinfekční. Léčba musí být přísně individualizována po stanovení infekčního agens.

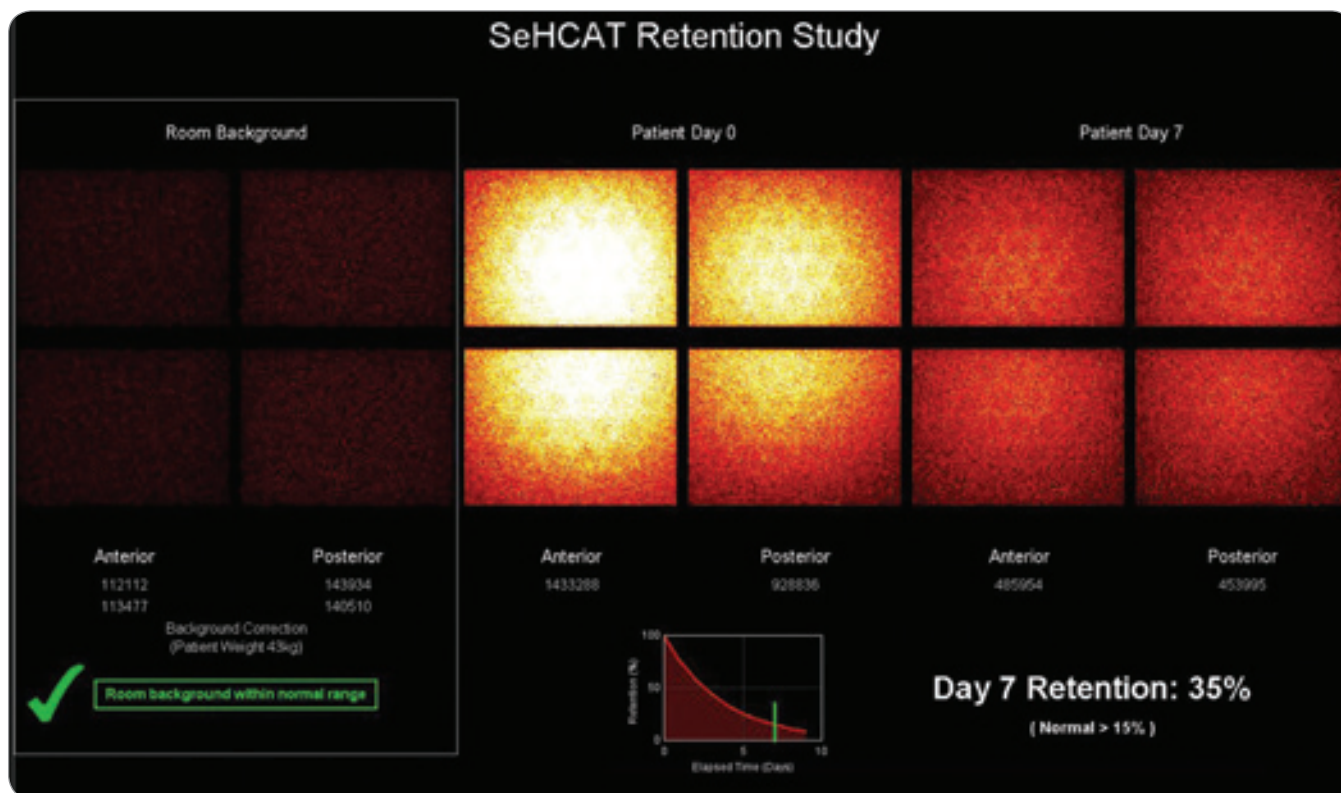
Malabsorpce žlučových kyselin u enterokolitid navozených protinádorovou onkologickou léčbou

Malabsorpce žlučových kyselin patří k nejvíce opomíjeným diagnózám v gastroenterologii a onkologii. Dobře je doložena především u onkologických pacientů s chemo- a/nebo radioterapií, kdy postihuje až polovinu nemocných [100–102]. Širší zkušenosti s malabsorpcí žlučových kyselin komplikující systémovou protinádorovou imunoterapii dosud chybí, lze ji očekávat především u komplikující enterokolitidy. Z patofyziologického hlediska se malabsorpce žlučových kyselin dělí do tří skupin: typ I

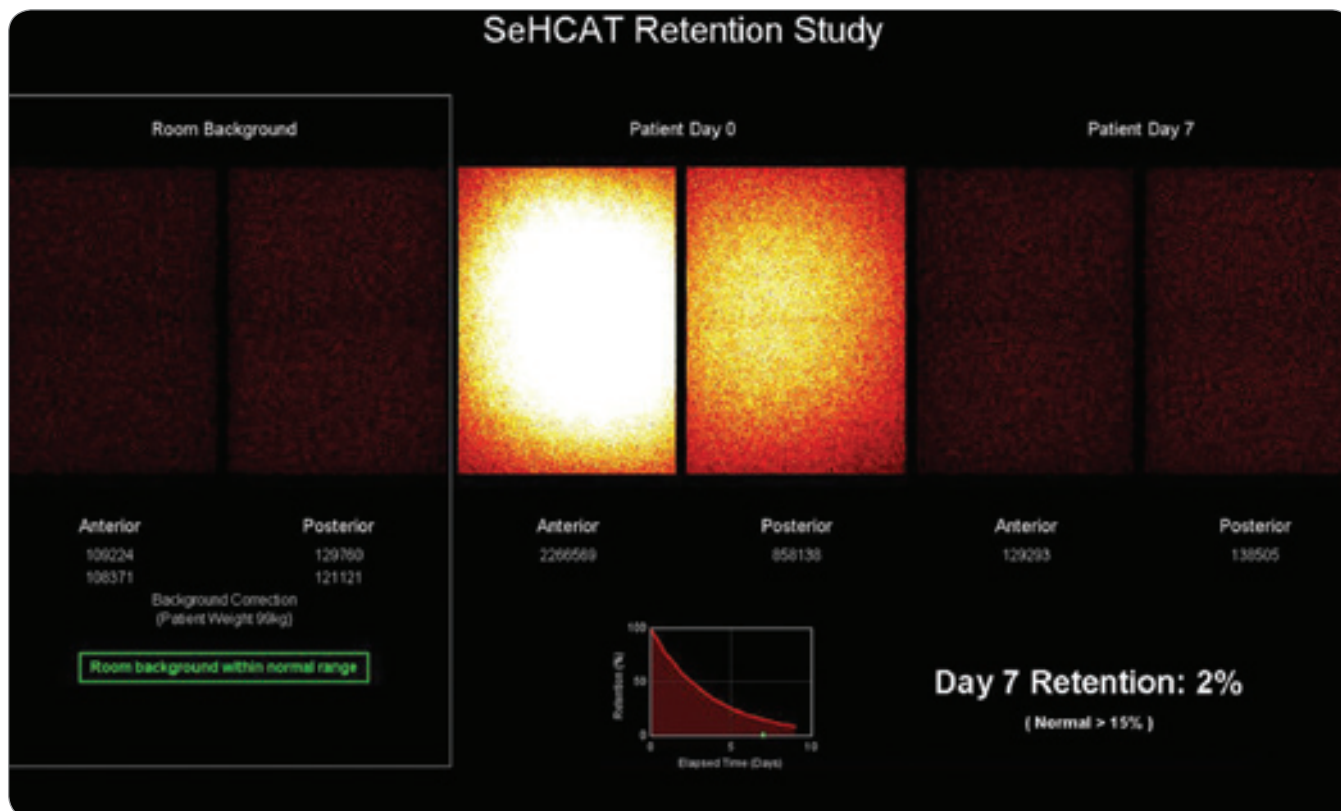
(sekundární ve vazbě na dysfunkci ilea; stavy po resekcích ilea, terminální ileitida u Crohnovy choroby, stavy po radiotherapii malé pánve), typ II (primární; až u třetiny nemocných s dráždivým tračnickem) a typ III (sekundární bez vazby na terminální ileum, např. stavy po cholecystektomii, chronická pankreatitida, celiakie, syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě aj.) [100,103,104].

Klinický obraz

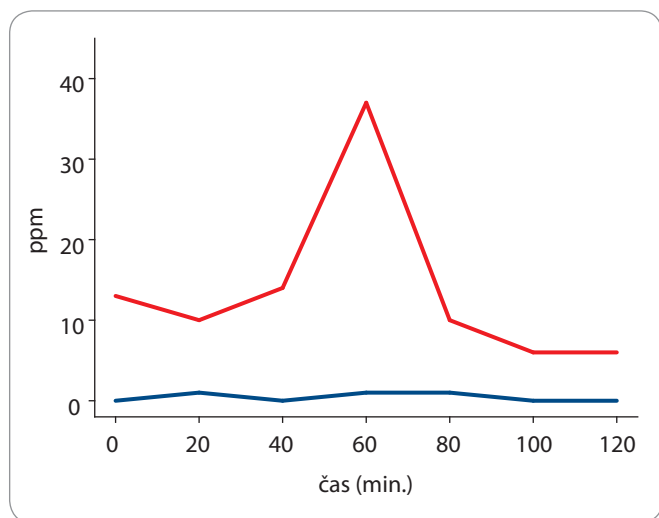
V klinickém obraze malabsorpce žlučových kyselin dominují průjmy. V jejich patogenezi se uplatňují vícečetné mechanismy, poruchy transportu / vstřebávání sodíku a vody, zvýšená střevní permeabilita, nedostatečná zpětnovazebná inhibice biosyntézy žlučových kyselin, zvýšená motilita tenkého i tlustého střeva se zkrácením tranzitního času, funkční nebo morfologické poškození sliznice tenkého a/nebo tlustého střeva, zvýšená produkce hlenu a stimulace defekace [103–105]. Důležitá je interakce střevních mikrobiot se žlučovými kyselinami [105]. Syndrom bakteriálního přerůstání může být jak příčinou, tak i následkem malabsorpce žlučových kyselin.



Obr. 8. SeHCAT sken: malabsorpce žlučových kyselin neprokázána (retence radiofarmaka v den 7: 35 %). Převzato se svolením autorů [100].

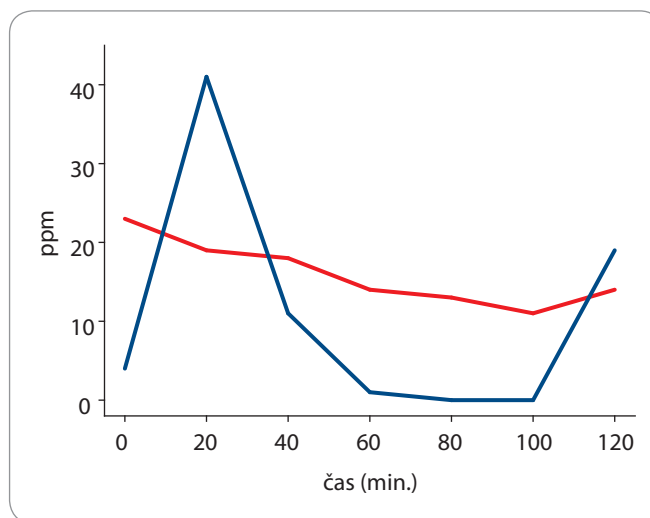


Obr. 9. SeHCAT sken: malabsorpce žlučových kyselin prokázána (retence radiofarmaka v den 7: 2 %). Převzato se svolením autorů [100].



Obr. 10. Vodíkový a metanový dechový test u 60leté pacientky, od roku 2020 léčené pro adenokarcinom pankreatu. Současně byla diagnostikována exokrinní pankreatická insuficience – elastáza 1 ve stolici: 104 $\mu\text{g E1 / g stolice}$ (norma > 200 $\mu\text{g E1 / g stolice}$). Vzestup koncentrace vodíku je patologický (za 60 minut po perorálním podání 75 g glukózy), je diagnostický pro syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (hydrogenní fenotyp).

ppm (parts per milion) – počet částic na jeden milion (bezrozměrný zlomek); vodík červeně, metan modře.



Obr. 11. Vodíkový a metanový dechový test u 60letého pacienta, od roku 2015 léčeného pro liposarkom malé pánve. Opakovaně došlo k recidivě bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Současně byla diagnostikována závažná malabsorpce žlučových kyselin (SeHCAT scan – retence radiofarmaka: 0 % v den 7; norma > 20 %). Vzestup koncentrace metanu ve vydechaném vzduchu je patologický (za 20 minut po perorálním podání 75 g glukózy), je diagnostický pro syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (metanogenní fenotyp).

ppm (parts per milion) – počet částic na jeden milion (bezrozměrný zlomek); vodík červeně, metan modře.

Diagnostika a léčba

Zlatým standardem pro diagnostiku malabsorpce žlučových kyselin je SeHCAT sken (75-Selenium HomoCholic Acid Taurine test) (obr. 8 a 9). Je jednoduchý k provedení, neinvazivní, s minimální radiační zátěží (370 kBq, tj. 10 μCi) [100,106,107]. Diagnostický SeHCAT sken není dosud v České republice k dispozici, jeho zavedení je plánováno na podzim 2022. Při velmi důvodném podezření na malabsorpci žlučových kyselin je možno zahájit terapeutický test s cholestyraminem [100,102]. Sérové koncentrace C4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one) se v diagnostice malabsorpce žlučových kyselin využívají méně často [108–110]. Dechové testy (s ^{14}C - nebo ^{13}C -glykocholeátem) a přímé stanovení žlučových kyselin ve stolici se v běžné klinické praxi neprovádějí.

Při laboratorním vyšetření mohou být zjištěny známky malabsimilace (normocytární nebo makrocytární anemie; nízká sérová koncentrace vitamínu B12; nízký sérový prealbumin a deficit vitamínu D) a minerálové dysbalance v důsledku chronických průjmů (hypovolemická

hypotonická hyponatremie s tendencí k hypokalemii a metabolické alkalóze, pokud současně převládají ztráty kalia nad ztrátami bikarbonátů) [105].

Principy léčby zahrnují terapii základního onemocnění (je-li to možné) a léčbu gastrointestinální toxicity navozené imunoterapií a/nebo chemoterapií (viz výše). Terapie malabsorpce žlučových kyselin zahrnuje dietní opatření (omezení příjmu tuků v potravě na 20 % denního energetického příjmu), symptomatickou léčbu (loperamid per os v denní dávce 2–16 mg), sekvestranty a substituci vitamínu D a vitamínu B12 [100,102,111–114]. Ze sekvestrantů je v České republice k dispozici cholestyramin. Je nutno ho podávat odděleně od dalších léčiv a zvyšovat postupně (až na cílovou dávku 12 g denně). Mezi časté vedlejší účinky patří zácpa (~ 10 %) a dále nadýmání, pyróza, nechutenství, nevolnost, zvracení a bolesti hlavy (1–10 %). V zahraničí se v terapii používá cholesevelam, který je obvykle lépe tolerován než cholestyramin [112,115]. Cholesevelam není v České republice dosud k dispozici. Léčba sekvestranty

může interferovat s absorpcí vitaminů rozpustných v tucích, proto je vhodné tyto kontrolovat. Kontrolovat je třeba také jaterní testy a sérové koncentrace triacylglycerolů.

Syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě

Opomíjenou komplikací onkologické léčby je syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě [116,117], vyskytuje se až u poloviny nemocných [116–118]. Na vzniku se zpravidla podílí více faktorů. Může se jednat o komplikaci základního onemocnění, předchozí chirurgické léčby a/nebo chemo-/imunoterapie [116,117]. Syndrom bakteriálního přerůstání je klinická porucha, kdy symptomy a/nebo laboratorní abnormality jsou přičítány zvýšenému počtu bakterií a/nebo abnormálnímu složení bakterií v tenkém střevě. Symptomatologie může být nespecifická, připomínat dráždivý tračník nebo jiné funkční poruchy, méně často je plně vyjádřen malabsimilací syndrom [116,118]. Při laboratorním vyšetření může být zdánlivě paradoxně snížená sérová koncentrace

vitaminu B12 (bakteriemi konzumován) a normální nebo zvýšená koncentrace kyseliny listové (bakteriemi produkována) [116–118]. V minulosti byl pro diagnózu požadován průkaz $> 10^5$ mikroorganismů/ml aspirátu z proximálního jejunu. Jednalo se o náročné vyšetření jak pro odběr, vyžadující speciální odběrový systém (aspirační katétr s převlečnou trubicí a gumovým obturátorem k zabránění kontaminace z jiných částí trávicího ústrojí) [119], tak i pro následné mikrobiologické zpracování.

Americká gastroenterologická asociace (AGA) v roce 2020 navrhla zjednodušenou definici: průkaz $> 10^3$ CFU (colony-forming units, kolonie tvořící jednotky) koliformních bakterií v 1 ml čerstvého jejunálního aspirátu [118]. Toto vyšetření je snáze proveditelné. Arbitrární hranice byla stanovena na základě poznatku, že jen zřídka u zdravého dospělého člověka hodnota CFU přesáhne 10^2 /ml jejunálního aspirátu [118].

V běžné klinické praxi se využívají neinvazivní dechové testy, kdy se po perorálním podání glukózy nebo laktulózy měří vzestup koncentrace vodíku a/nebo metanu ve vydechaném vzduchu [116]. Britská Asociace gastrointestinálních fyziologů (AGIP) v roce 2020 navrhla standardní protokol [120]. Pro pozitivní hodnocení je rozhodující vzestup vodíku a/nebo metanu ≥ 20 ppm oproti bazální hodnotě kdykoliv v průběhu testu (obr. 10 a 11) [120].

Východiskem léčby je ovlivnění základního onemocnění nebo stavu, který bakteriální přerůstání v tenkém střevě způsobí (je-li to možné). V terapii se používá především cyklické podávání rifaximinu a/nebo metronidazolu a/nebo vankomycinu [121–124]. Relativní novinkou v léčbě je coligenta (kolimycin s gentamycinem pro perorální podání). V zahraničí je již k dispozici komerční přípravek, jedna kapsle obsahuje 135 mg kolimycinu a 100 mg gentamycinu. Ve studii 150 pacientů desetidenní podávání léčiva (tři kapsle denně) vedlo ke zlepšení symptomů u 86 % nemocných a normalizaci vodíkového dechového testu ve 42 % [125].

Závěry

Systémová protinádorová imunoterapie představuje zásadní pokrok v současné

onkologické léčbě. Je však spojena s riziky nežádoucích vedlejších účinků. Jedná se o imunopatologické reakce (podobné autoimunitním chorobám), infekční komplikace a velmi pravděpodobně také o malabsorpci žlučových kyselin a syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Na tato rizika je třeba pamatovat, včas komplikace diagnostikovat a bezodkladně léčit.

Dedikace

Práce byla podpořena z projektu DZRO MO1012 (institucionální podpora výzkumu ÚVN).

Literatura

- Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB et al (eds). *Abeloff's clinical oncology*. 6th Edition. Philadelphia: Elsevier Books 2020. ISBN 978-0-323-47674-4.
- Powell N, Ibraheim H, Raine T et al. British Society of Gastroenterology endorsed guidance for the management of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(7): 679–697. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30014-5.
- Ibraheim H, Baillie S, Samaan MA et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of anti-inflammatory therapy in immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(9): 1432–1452. doi: 10.1111/apt.15998.
- Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A et al. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: expert review. *Gastroenterology* 2021; 160(4): 1384–1393. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.063.
- Petruželka L, Konopásek B. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum 2002.
- Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. *Speciální onkologie*. Praha: Galén 2010.
- Klener P. *Základy klinické onkologie*. Praha: Galén 2011.
- Petera J, Melichar B. *Klinická onkologie*. In: Bureš J, Horáček J, Malý J (eds). *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén 2014: 684–726.
- Kiss I, Matějovská Kubešová H. *Geriatrická onkologie*. Praha: Mladá fronta 2015.
- Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon 2016.
- Hucl T, Petruželka L, Kiss I et al. *Základy gastrointestinální onkologie*. In: Zavoral M, Bureš J, Ryska M et al. (eds). *Mařátkova gastroenterologie*. Praha: Karolinum 2021.
- Society guideline links. Management of symptoms and toxicities of anticancer therapy. [online]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Society guideline links. Management of toxicities due to checkpoint inhibitor immunotherapy. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP. *Vzdělávací webinar, 2020–2022* [online]. Dostupné z: www.sgo-cls.cz.
- Česká onkologická společnost ČLS JEP. *Doporučené postupy, 2022*. [online]. Dostupné z: www.linkos.cz/tags/doporucene-postupy/.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv119–iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.

- Puzanov I, Diab A, Abdallah K et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5(1): 95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- Hryniewicz AT, Wang C, Shatsky RA et al. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med* 2018; 55(4): 489–502. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.07.005.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. US Dept Health Human Services, 2017. [online]. Dostupné z: www.ctep.cancer.gov.
- Ríhová B, Štastný M. History of immunotherapy – from Coley toxins to checkpoints of the immune reaction. *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 8–14. doi: 10.14735/amko2015458.
- Shoushtari AN. Principles of cancer immunotherapy. [online]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Lakomy R, Poprach A. Side effects of modern immunotherapy and how to solve them in the clinics. *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 103–114.
- Obermannová R. Checkpoint inhibitors in the treatment of upper gastrointestinal tract tumors. *Klin Onkol* 2017; 30(Suppl 3): 50–54. doi: 10.14735/amko20173550.
- Tomášek J, Kiss I. Imunoterapie nádorů dolní části trávicí trubice. *Klin Onkol* 2017; 30(Suppl 3): 62–65. doi: 10.14735/amko20173562.
- Fiala O, Šorejs O, Šustr J et al. Side effects and efficacy of immunotherapy. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 8–10. doi: 10.14735/amko202008.
- Špaček J. Gastrointestinal toxicity of immunotherapy. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 23–28. doi: 10.14735/amko202023.
- Postow M. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. [online]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Patel AB, Lacouture ME. Mucocutaneous toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. [online]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 155–164. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70334-1.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2691–2697. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32(10): 1020–1030. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2189–2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39(1): 98–106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
- Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51–60. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001.

37. Topalian SL, Taube JM, Anders RA et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(5): 275–287. doi: 10.1038/nrc.2016.36.
38. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 785–792. doi: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
39. Flynn M, Young K, Cunningham D et al. The evolving immunotherapeutic landscape in advanced oesophagogastric cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918786228. doi: 10.1177/1758835918786228.
40. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103–1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
41. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1535–1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
42. Kohoutova D, Worku D, Aziz H et al. Malignant melanoma of the gastrointestinal tract: symptoms, diagnosis, and current treatment options. *Cells* 2021; 10(2): 327. doi: 10.3390/cells10020327.
43. Pühr HC, Preusser M, Ilhan-Mutlu A. Immunotherapy for esophageal cancers: what is practice changing in 2021? *Cancers (Basel)* 2021; 13(18): 4632. doi: 10.3390/cancers13184632.
44. Martinez M, Moon EK. CAR T cells for solid tumors: new strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2019; 10: 128. doi: 10.3389/fimmu.2019.00128.
45. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34: 45–55. doi: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
46. Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CART cells. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(3): 145–161. doi: 10.1038/s41568-020-00323-z.
47. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(2): 86–104. doi: 10.3322/caac.21596.
48. Malikova H, Holesta M, Fialova A et al. Hypophysitis and other autoimmune complications related to immune checkpoints inhibitors' treatment: spectrum of imaging appearances. *Neuro Endocrinol Lett* 2018; 39(3): 196–204.
49. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a comprehensive review. *World J Clin Cases* 2019; 7(4): 405–418. doi: 10.12998/wjcc.v7.i4.405.
50. Ibraheim H, Perucha E, Powell N. Pathology of immune-mediated tissue lesions following treatment with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 7): vii17–vii28. doi: 10.1093/rheumatology/kez465.
51. Jia XH, Geng LY, Jiang PP et al. The biomarkers related to immune related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39(1): 284. doi: 10.1186/s13046-020-01749-x.
52. Dahiya DS, Wani F, Guidi JC et al. Gastrointestinal adverse effects of immunotherapeutic agents: a systematic review. *Gastroenterology Res* 2020; 13(6): 227–232. doi: 10.14740/gr1340.
53. Jamal S, Hudson M, Fifi-Mah A et al. Immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: a review for the practicing rheumatologist. *J Rheumatol* 2020; 47(2): 166–175. doi: 10.3899/jrheum.190084.
54. Naidoo J, Page DB, Li BT et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1362. doi: 10.1093/annonc/mdw141.
55. Zhou X, Yao Z, Bai H et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2021; 22(9): 1265–1274. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00333-8.
56. Zhao L, Yang Y, Li W et al. Nivolumab-induced cytokine-release syndrome in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: a case report and literature review. *Immunotherapy* 2018; 10(11): 913–917. doi: 10.2217/imt-2018-0025.
57. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing severity of disease in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49(4): 671–688. doi: 10.1016/j.gtc.2020.08.003.
58. Kewan T, Covut F, Ahmed R et al. Clinically significant bleeding with immune checkpoint inhibitors: a retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2020; 137: 285–287. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.005.
59. Young K, Lin E, Chen E et al. Small bowel hemorrhage from check point inhibitor enteritis: a case report. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1): 345. doi: 10.1186/s12876-021-01915-1.
60. Tey SK. Adoptive T-cell therapy: adverse events and safety switches. *Clin Transl Immunology* 2014; 3(6): e17. doi: 10.1038/cti.2014.11.
61. Li J, Butcher J, Mack D et al. Functional impacts of the intestinal microbiome in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(1): 139–153. doi: 10.1097/MIB.0000000000000215.
62. Jain T, Sharma P, Are AC et al. New insights into the cancer-microbiome-immune axis: decrypting a decade of discoveries. *Front Immunol* 2021; 12: 622064. doi: 10.3389/fimmu.2021.622064.
63. Marthey L, Mateus C, Mussini C et al. Cancer immunotherapy with Anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(4): 395–401. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv227.
64. Furusawa Y, Obata Y, Hase K. Commensal microbiota regulates T cell fate decision in the gut. *Semin Immunopathol* 2015; 37(1): 17–25. doi: 10.1007/s00281-014-0455-3.
65. Dubin K, Callahan MK, Ren B et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7: 10391. doi: 10.1038/ncomms10391.
66. Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28(6): 1368–1379. doi: 10.1093/annonc/mdx108.
67. Rezasoltani S, Yadegar A, Asadzadeh Aghdaei H et al. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: a novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Med* 2021; 10(3): 1141–1154. doi: 10.1002/cam4.3694.
68. Yu ZK, Xie RL, You R et al. The role of the bacterial microbiome in the treatment of cancer. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 934. doi: 10.1186/s12885-021-08664-0.
69. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(43): 16731–16736. doi: 10.1073/pnas.0804812105.
70. Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of Faecalibacterium prausnitzii in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31(6): 643–648. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.011.
71. Quévrain E, Maubert MA, Michon C et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016; 65(3): 415–425. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649
72. Zhou L, Zhang M, Wang Y et al. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(9): 1926–1940. doi: 10.1093/ibd/izy182.
73. Jia W, Whitehead RN, Griffiths L et al. Is the abundance of Faecalibacterium prausnitzii relevant to Crohn's disease? *FEMS Microbiol Lett* 2010; 310(2): 138–144. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02057.x.
74. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K et al. Decreased abundance of Faecalibacterium prausnitzii in the gut microbiota of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(4): 613–619. doi: 10.1111/jgh.12073.
75. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ et al. Faecalibacterium prausnitzii: diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(4): 39. doi: 10.1007/s11912-020-0897-9.
76. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN et al. Immune-related adverse events (irAEs): diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(4): 39. doi: 10.1007/s11912-020-0897-9.
77. Fountzilias E, Lampaki S, Koliou GA et al. Real-world safety and efficacy data of immunotherapy in patients with cancer and autoimmune disease: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71(2): 327–337. doi: 10.1007/s00262-021-02985-6.
78. Muls AC, Klimova K, Andreyev HJN. Clinical decision-making in managing changes in gastrointestinal function following cancer therapies: is experience enough? *Eur J Cancer Care (England)* 2018; 27(1). doi: 10.1111/ecc.12766.
79. Larsen HM, Borre M, Christensen P et al. Clinical evaluation and treatment of chronic bowel symptoms following cancer in the colon and pelvic organs. *Acta Oncol* 2019; 58(5): 776–781. doi: 10.1080/0284186X.2018.1562211.
80. Gadhok R, Paulon E, Tai C et al. Gastrointestinal consequences of cancer treatment: evaluation of 10 years' experience at a tertiary UK centre. *Frontline Gastroenterol* 2020; 12(6): 471–477. doi: 10.1136/flgastro-2020-101430.
81. Andreyev HJN, Lalji A, Mohammed K et al. The FOCUS study: a prospective evaluation of the frequency, severity and treatable causes of gastrointestinal symptoms during and after chemotherapy. *Support Care Cancer* 2021; 29(3): 1443–1453. doi: 10.1007/s00520-020-05610-x.
82. Grover S, Dougan M, Tyan K et al. Vitamin D intake is associated with decreased risk of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Cancer* 2020; 126(16): 3758–3767. doi: 10.1002/cncr.32966.
83. Lui RN, Chan SL. Management of gastrointestinal side effects of immune checkpoint inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(11): 2262–2265. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.038.
84. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018; 3(1): e000278. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000278.
85. Bures J, Smajs D, Kvetina J et al. Bacteriocinogeny in experimental pigs treated with indomethacin and *Escherichia coli* Nissle. *World J Gastroenterol* 2011; 17(5): 609–617. doi: 10.3748/wjg.v17.i5.609.
86. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med* 2018; 24(12): 1804–1808. doi: 10.1038/s41591-018-0238-9.
87. McQuade JL, Ologun GO, Arora R et al. Gut microbiome modulation via fecal microbiota transplant to augment immunotherapy in patients with melanoma or other cancers. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(7): 74. doi: 10.1007/s11912-020-00913-y.
88. Wanik J, Teevan C, Pepin L et al. Implementation of a bowel protocol to improve enteral nutrition and re-

- duce clostridium difficile testing. *Crit Care Nurse* 2019; 39(6): e10–e18. doi: 10.4037/ccn2019304.
89. Badran O, Ouryvaev A, Baturov V et al. Cytomegalovirus pneumonia complicating immune checkpoint inhibitors-induced pneumonitis: a case report. *Mol Clin Oncol* 2021; 14(6): 120. doi: 10.3892/mco.2021.2282.
90. Bird D, Singh M. An unusual case of invasive pleuritis and miliary *Mycoplasma pneumonia* during check-point inhibitor therapy. *Respirol Case Rep* 2021; 9(9): e0813. doi: 10.1002/rcr2.813.
91. Sumiyoshi T, Uemura K, Aoki G et al. Increased clostridium difficile infection in the era of preoperative chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreatology* 2021; 22(2): 258–263. doi: 10.1016/j.pan.2021.12.009.
92. Pitta MR, Campos FM, Monteiro AG et al. Tutorial on diarrhea and enteral nutrition: a comprehensive step-by-step approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43(8): 1008–1019. doi: 10.1002/jpen.1674.
93. Wang D, Dong D, Wang C et al. Risk factors and intestinal microbiota: clostridioides difficile infection in patients receiving enteral nutrition at intensive care units. *Crit Care* 2020; 24(1): 426. doi: 10.1186/s13054-020-03119-7.
94. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR et al. ACG Clinical Guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of clostridioides difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(6): 1124–1147. doi: 10.14309/ajg.000000000001278.
95. Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M et al. Proton-pump inhibitor use and the risk of community-associated clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2021; 72(12): e1084–e1089. doi: 10.1093/cid/ciaa1857.
96. Lee P, Fike D, Yang H et al. Do the types and routes of proton pump inhibitor treatments affect clostridium difficile in ICU patients? A retrospective cohort study. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14(3): 399–404. doi: 10.1080/17512433.2021.1890582.
97. Obrová K, Grumaz S, Remely M et al. Presence of viremia during febrile neutropenic episodes in patients undergoing chemotherapy for malignant neoplasms. *Am J Hematol* 2021; 96(6): 719–726. doi: 10.1002/ajh.26177.
98. Kitagawa K, Okada H, Miyazaki S et al. Cytomegalovirus reactivation in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy: a retrospective analysis. *Cancer Med* 2021; 10(21): 7525–7533. doi: 10.1002/cam4.4269.
99. Stroh GR, Peikert T, Escalante P. Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70(11): 3105–3111. doi: 10.1007/s00262-021-02905-8.
100. Kohoutová D. Malabsorpce žlučových kyselin. In: Zavoral M, Bureš J, Ryska M et al. (eds). *Mařatkova gastroenterologie*. Praha: Karolinum 2021.
101. Kohoutova D, Gee C, Fleuret C et al. Bile acid malabsorption as a consequence of cancer treatment: prevalence and management in the national leading centre. *UEG J* 2021; 9(8): 207
102. Gee C, Fleuret C, Wilson A et al. Bile acid malabsorption as a consequence of cancer treatment: prevalence and management in the national leading centre. *Cancers* 2021; 13(24): 6213. doi: 10.3390/cancers13246213.
103. Walters JR, Tasleem AM, Omer OS et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(11): 1189–1194. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.024.
104. Barkun AN, Love J, Gould M et al. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol* 2013; 27(11): 653–659. doi: 10.1155/2013/485631.
105. Camilleri M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver* 2015; 9(3): 332–339. doi: 10.5009/gnl14397.
106. Fani B, Bertani L, Pagliani I et al. Pros and cons of the SeHCAT test in bile acid diarrhea: a more appropriate use of an old nuclear medicine technique. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 2097359. doi: 10.1155/2018/2097359.
107. Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on bile acid malabsorption: finally ready for prime time? *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20(3): 10. doi: 10.1007/s11894-018-0615-z.
108. Lenicek M, Juklova M, Zelenka J et al. Improved HPLC analysis of serum 7 α -hydroxycholesterol-4-en-3-one, a marker of bile acid malabsorption. *Clin Chem* 2008; 54(6): 1087–1088. doi: 10.1373/clinchem.2007.100107.
109. Lyutakov I, Ursini F, Penchev P et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2019; 19(1): 185. doi: 10.1186/s12876-019-1102-1.
110. Battat R, Duijvestein M, Vande Casteele N et al. Serum concentrations of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one are associated with bile acid diarrhea in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(13): 2722–2730.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.012.
111. Hofmann AF, Poley JR. Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. *N Engl J Med* 1969; 281(8): 397–402. doi: 10.1056/NEJM196908212810801.
112. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(5): 779–790. doi: 10.1517/14656566.4.5.779.
113. Gupta A, Muls AC, Lalji A et al. Outcomes from treating bile acid malabsorption using a multidisciplinary approach. *Support Care Cancer* 2015; 23(10): 2881–2890. doi: 10.1007/s00520-015-2653-5.
114. Watson L, Lalji A, Bodla S et al. Management of bile acid malabsorption using low-fat dietary interventions: a useful strategy applicable to some patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome? *Clin Med (London)* 2015; 15(6): 536–540. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-536.
115. Jackson A, Lalji A, Kabir M et al. The efficacy of a low-fat diet to manage the symptoms of bile acid malabsorption – outcomes in patients previously treated for cancer. *Clin Med (London)* 2017; 17(5): 412–418. doi: 10.7861/clinmedicine.17-5-412.
116. Bures J, Cyraný J, Kohoutova D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16(24): 2978–2990. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978.
117. Bushyhead D, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50(2): 463–474. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.008.
118. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. *Gastroenterology* 2020; 159(4): 1526–1532. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.090.
119. Ghoshal U, Ghoshal UC, Ranjan P et al. Spectrum and antibiotic sensitivity of bacteria contaminating the upper gut in patients with malabsorption syndrome from the tropics. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 9. doi: 10.1186/1471-230X-3-9.
120. British Society of Gastroenterology. Association of Gastrointestinal Physiologists (AGIP) standardised testing protocol for hydrogen/methane breath testing to assess small intestinal bacterial overgrowth and carbohydrate malabsorption. [online]. Dostupné z: <https://www.bsg.org.uk/wp-content/uploads/2019/AGIP-Best-Practice-Statement-for-HMBT.pdf>.
121. Shah SC, Day LW, Somsouk M et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(8): 925–934. doi: 10.1111/apt.12479.
122. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(5): 604–616. doi: 10.1111/apt.13928.
123. Ghoshal UC. Antibiotic treatment for small intestinal bacterial overgrowth: is a cocktail better than a single? *United European Gastroenterol J* 2021; 9(6): 643–644. doi: 10.1002/ueg2.12075.
124. Bureš J. Syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. In: Zavoral M, Bureš J, Ryska M et al. (eds). *Mařatkova gastroenterologie*. Praha: Karolinum 2021.
125. Bouchoucha M, Fysekidis M, Lekhal C et al. COLIGENTA treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Results of an open study. *Dig Liver Dis* 2021; 53(1): 66–71. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.032.