

## 45. IMUNITNĚ PODMÍNĚNÉ VEDLEJŠÍ ÚČINKY PO MODERNÍ IMUNOTERAPII S CHECKPOINT INHIBITORY

### 45.1 Kožní toxicita

#### Incidence irAE

- nejčastější IO toxicitu, incidence nad 50 %
- nejčastěji jako makulopapulozní exantém s postižením do 30 % povrchu G1 (10 % mono nivo, 40 % kombi ipi+nivo) nebo svědění kůže (15 % mono, 35 % kombi)

#### Nástup irAE

- nejrychleji se projevující toxicita, již od 3. týdne, max incidence v 6. týdnu

| Doporučený postup při výskytu ir-kožní toxicity                                                                                                                                                                  |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                                                                                                               | Vstupní vyšetření                                                                                     | Léčba a další postup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Grade 1</b><br>postižení < 10 % povrchu kůže s /bez symptomů (pruritus, pálení apod.)                                                                                                                         | klinické vyšetření a vyloučení jiných příčin (virových, infekčních či toxoalergických exantémů apod.) | <b>Pokračování v léčbě s IO lokální kortikoidy</b> (hydrokortison, triamcinolon, metyprednisolon) při svědění p.o. antihistaminika lokální emolientia vyhnout se slunci a podráždění pokožky                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Grade 2</b><br>postižení 10–30 % povrchu kůže s /bez symptomů (pruritus, pálení apod.); nebo omezující denní činnosti; nebo postižení > 30 % povrchu kůže s /bez mírných symptomů bez omezení denních aktivit | jako u G1 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii                                                        | <b>Zvážit přerušování léčby IO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zahájení středně (betametason, mometason) a vysoce účinných lokální kortikoidů (např. klobetazol)</li> <li>• při svědění p.o. antihistaminika</li> <li>• lokální emolientia</li> <li>• Pokud nedojde ke zlepšení do týdne, pak p.o. prednison 0,5–1 mg/kg, vysazovat postupně aspoň 4 týdny</li> <li>• znovuzahájení IO při G1 a dávce prednisonu &lt;10 mg denně</li> </ul>                                                                    |
| <b>Grade 3</b><br>postižení > 30 % povrchu kůže se středně těžkými či těžkými symptomy (puchýře, ulcerace, nekrózy, trvalé svědění); omezení běžných denních činností                                            | jako u G2 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii provést fotodokumentaci                                | <b>Přerušit léčbu IO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zahájení vysoce účinných lokální kortikoidů (např. klobetazol)</li> <li>• při svědění p.o. antihistaminika</li> <li>• lokální emolientia</li> <li>• pokud nedojde ke zlepšení do týdne, pak zahájit prednison 0,5–1 mg/kg, vysazovat postupně aspoň 4 týdny</li> <li>• znovuzahájení IO při G1 a dávce prednisonu pod 10 mg denně</li> </ul>                                                                                                              |
| <b>Grade 4</b><br>život ohrožující komplikace s potřebou akutní intervence                                                                                                                                       | jako u G2 kožní vyšetření zvážit kožní biopsii provést fotodokumentaci                                | <b>Trvalé ukončení IO léčby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizace pacienta</li> <li>• vyloučit systémové komplikace, prevence infekcí i.v. metyl-prednisolon 1–2mg/kg</li> <li>• pokud je onem. rezistentní ke kortikoidům přidat Infiximab 5 mg/kg i.v. či Tocilizumab 8mg/kg à 3 týdny</li> </ul> Stav zlepšen: převod na p.o. formu kortikoidů a jejich pomalé vysazování po dobu minimálně 4 týdnů<br>Stav nezlepšen: možno opakovat infliximab 5 mg/kg i.v. za 2 týdny, a event. za další 4 týdny |

#### Literatura:

1. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)
3. National Comprehensive Cancer Network, dostupné z [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf)

## 45.2 Střevní toxicita

**Incidence: průjem** – kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-(L)1 protilátek cca 44 % (10 % stupně  $\geq 3$ ), anti-CTLA-4 protilátka v monoterapii cca 36 % (8 % stupně  $\geq 3$ ), anti-PD-(L)1 protilátka v monoterapii cca 11 % (1 % stupeň  $\geq 3$ ), **kolitida** – kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-(L)1 protilátek cca 16 % (11 % stupeň  $\geq 3$ ), anti-CTLA-4 protilátka v monoterapii 8 % (5 % stupeň  $\geq 3$ ), anti-PD-(L)1 protilátka v monoterapii 1 % (1 % stupně  $\geq 3$ ). Mezi vážné komplikace kolitidy patří – krvácení, ischemie, nekróza, toxické megakolon, perforace střeva. Intenzitu střevního zánětu můžeme kromě kolonoskopie hodnotit i podle hladiny střevního kalprotektinu.

**Medián nástupu:** 5–10 týdnů od zahájení léčby (často variabilní), po anti-CTLA-4 za 1 měsíc, po anti-PD-1 za 2–4 měsíce od zahájení léčby.

**Před nasazení biologické léčby u idiopatických střevních zánětů je gastroenterology doporučováno:**

- zvážit screening tuberkulózy – RTG plic ve 2 projekcích + Quantiferon,
- hepatitidy – anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs,
- HIV, dále sérologie na HSV, VZV, EBV, CMV,
- vyloučení klostridiové kolitidy (antigen + toxin),
- je-li podezření na možnou CMV kolitidu, provádí se vyšetření z biopsie při kolonoskopii.

### Doporučený postup při výskytu ir-průjmu a kolitidy

| Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                                                                                                                                                                                             | Vstupní vyšetření a léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Další postup a follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b><br>< 4 stolice denně nad běžný stav (baseline)<br><br>Asymptomatická kolitida                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dietní opatření (omezit vlákninu, projímavá, tučná jídla), hydratace</li> <li>• Vyloučení jiné příčiny (infekce, dietní chyba)</li> <li>• Loperamid 2 mg p.o. dlp. (à 4–6 hodin), spasmolytika</li> <li>• <b>Pokračování v léčbě s IO</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Častější monitorace: počet stolic, krev a hlen ve stolici, bolesti břicha, stav hydratace, substituce iontů (např. za 7 dní kontrola, telef. konzultace)</li> <li>• <b>Stav stejný/zhoršen:</b> přerušit léčbu IO a vyšetřit fekální kalprotektin               <ul style="list-style-type: none"> <li>- při pozitivitě kalprotektinu viz grade 2</li> <li>- při negativitě kalprotektinu a vyloučené infekci pokračovat v léčbě pro grade 1, zvážit mesalamin p.o.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Grade 2</b><br>4–6 stolic denně nad baseline<br><br>Symptomatická kolitida – křeče a bolesti břicha, hlen nebo krev ve stolici                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dietní opatření viz grade 1</li> <li>• Vyloučení jiné příčiny (infekce, vyš. včetně antigenů a toxinů Clostridia difficile)</li> <li>• Laboratorní vyšetření (KO+diff., CRP, biochemie, fekální kalprotektin)</li> <li>• Loperamid 2 mg p.o. dlp. (à 4–6 hodin), spasmolytika</li> <li>• <b>Přerušit léčbu s IO</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>Stav zlepšen do 3–5 dní (grade 0–1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokračování v léčbě s IO</li> </ul> <p><b>Stav nezlepšen do 3–5 dní nebo se zhoršuje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzultace gastroenterologa, provést kolonoskopii s biopsií sliznice (krev ve stolici)</li> <li>• Zvážit p.o. budesonid 9 mg./den nebo přímo nasadit p.o. prednison 1 mg./kg./den.</li> </ul> <p><b>Stav zlepšen do 3–5 dní:</b> postupně vysazovat kortikoidy po dobu 4–6 týdnů, pokračování v léčbě s IO možné po zlepšení do grade 0–1 (ideálně až po vysazení kortikoidů, max. povolená dávka prednison &lt; 10 mg./den)</p> <p><b>Stav nezlepšen:</b> viz grade 3 a 4</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Grade 3 a 4</b><br><u>Grade 3:</u> 7 a více stolic denně nad baseline, inkontinence stolice<br><br>Symptomatická kolitida – vážná nebo trvalá bolest břicha, teplota, ileus, známky peritoneálního dráždění<br><br><u>Grade 4:</u> život ohrožující komplikace s potřebou akutní intervence | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutná hospitalizace, dle stavu na JIP, podpůrná terapie, infuze, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa</li> <li>• Vyloučit jinou etiologii (infekce, vyš. včetně antigenů a toxinů Clostridia difficile), laboratorní vyš. (KO+diff., CRP, biochemie, hepatitidy, fekální kalprotektin)</li> <li>• Dle kliniky vyloučit střevní perforaci, absces, ileus, sepsi (CT břicha a páneve)</li> <li>• Konzultace gastroenterologa, provést sigmoideoskopii s biopsií sliznice</li> <li>• Zahájit léčbu kortikoidy – p.o. prednison nebo lépe i.v. metyprednisolon 1–2 mg./kg./den, u vážných stavů preferovat i.v. kortikoid</li> <li>• CAVE – oportunní infekce při imunosupresivní léčbě a NUL dlouhodobé kortikoterapie (osteoporóza, diabetes...)</li> <li>• <b>U grade 3 a 4 trvalé ukončení léčby s ipilimumabem</b></li> <li>• <b>U grade 3 možný návrat léčby s anti-PD-(L)1 protilátkou (předem vhodná kontrolní kolonoskopie), u grade 4 trvalé ukončení léčby s anti-PD-(L)1 protilátkou</b></li> </ul> | <p><b>Zlepšení stavu minimálně o 1 grade do 3 dní při zavedené léčbě</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Převod na p.o. kortikoidy a od grade 1 zahájit postupně vysazování po dobu minimálně 4–6 týdnů</li> <li>• Kontroly u gastroenterologa</li> <li>• Zvýšená monitorace (riziko návratu potíží)</li> </ul> <p><b>Stav nezlepšen do 3 dní při zavedené léčbě nebo návrat potíží při vysazování kortikoidů a neefektivní eskalaci jejich dávků</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab 5 mg./kg i.v.* a pokračování v i.v. kortikoterapii</li> </ul> <p><b>Stav zlepšen:</b> převod na p.o. formu kortikoidů a od grade 1 jejich pomalé vysazování po dobu 4–6 týdnů</p> <p><b>Stav nezlepšen:</b> možno opakovat infliximab 5 mg./kg i.v. za 2 týdny, a event. za další 4 týdny</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokud se nedostaví léčebná odpověď – opět konzultace gastroenterologa se zkušenostmi s léčbou střevních zánětů, kontrolní kolonoskopie, opakovat mikrobiol. screening (vyloučit CMV kolitidu...) a volit jiné imunosupresivum – vedolizumab 300 mg i.v. týden 0, 2 a 6. Pokud není efekt, tak další léky: ustekinumab, tofacitinib, mykofenolát mofetil (při současné ir-hepatitidě)</li> </ul> |

\*Infliximab nepodávat u pacientů s hepatopatií a srdečním selháváním

#### Literatura:

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4073–4126.
2. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217–1238.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities, Version 1.2026.
4. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021 Jun;9(6):e002435.
5. Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(1): 11–24.

## 45.3 Jaterní toxicita

### Incidence irAE

Incidence autoimunitní hepatitis jako irAE se pohybuje mezi 5 % – 10 % u monoterapie checkpoint inhibitory (stupně 3 a více u 1 % – 2 %), u samotného ipilimumabu se tato toxicita vyskytuje u cca 3 % – 9 % pacientů a u anti-PD-1/PD-L1 protilátek je to mezi 0,7 % – 1,8 %. Při použití kombinace ipilimumabu a nivolumabu to je pak mezi 25 % – 30 % (stupně 3 a více u 15 %).

### Nástup irAE od zahájení léčby

Medián nástupu je typicky za 5–6 týdnů po zahájení léčby, může však přijít mnohem dříve (především u kombinace imunoterapie), ale i velmi pozdě po mnoha měsících.

Všichni pacienti by měli mít vyšetřeny jaterní testy před zahájením léčby imunoterapií a pak pravidelně v jejím průběhu. Obecně není požadováno nutné testování na infekční žloutenky, HIV před nasazením imunoterapie. IrAE hepatitis je často asymptomatická, mezi základní příznaky patří pocit břišního dyskomfortu, žloutenka, malátnost, teplota a anorexie. V laboratoři pak kromě různě zvýšených jaterních testů můžeme nacházet koagulopatii, která je nepříznivým prognostickým faktorem, podobně jakou současná elevace bilirubinu a jaterních testů. Vždy je nutno myslet i na jiné příčiny hepatopatií: infekční žloutenky, metabolické poruchy, lékové poškození či poškození noxami jako např. alkohol, houby atd., progresi onkologického onemocnění a srdeční etiologii. Při pozitivní histologii v rámci jaterní biopsie nacházíme nejčastěji lobulární hepatitidu s nekrózami, při anti-PD-1/PD-L1 terapii pak je patrné různorodé jaterní poškození lobulárně a periportálně, zatímco u anti-CTLA-4 je typičtější sinusoidální hepatitis a endotelitida centrálních žil.

### Před nasazení biologické léčby je gastroenterology doporučováno:

- screening tuberkulózy - RTG plic ve 2 projekcích + QuantiFERON,
- hepatitidy – anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs,
- HIV, dále sérologie na HSV, VZV, EBV, CMV,
- vyloučení klostridiové kolitidy (antigen + toxin),
- je-li podezření na možnou CMV kolitidu, provádí se vyšetření z biopsie při koloskopii.

### Doporučený postup při výskytu ir-hepatotoxicity

| Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                                                                                                                  | Další postup                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b><br>AST či ALT > ULN – 3× ULN<br>a/nebo celkový Bil > ULN – 1,5× ULN                                                                                                                                  | • <b>Pokračování v léčbě imunoterapií</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | • Častější monitorace JT (každé 1–2 týdny)<br>• Při zhoršení JT: viz grade 2–4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Grade 2</b><br>AST nebo ALT > 3× ULN – ≤ 5× ULN<br>a/nebo celkový Bil > 1,5× ULN – ≤ 3× ULN                                                                                                                      | • Došetření etiologie (virové hepatitidy, včetně CMV, EBV, HSV; léková etiologie; noxy-alkohol, houby, atd; anti-ANA, SMA, LKM, SLA/LP, LCI, metabolismus železa)<br>• Častější monitorace JT (každé 3 dny), zvážit koagulace a UZ či CT vyšetření jater a okolí<br><br>• <b>Přerušení léčby imunoterapií</b> | • Pokud se hodnoty JT nelepší do 3 dnů nebo se zhoršují: nasazení prednisonu 0,5–1 mg/kg/den či jeho ekvivalentu (per os)<br>• Pokud se hodnoty JT do 3 dnů při kortikoterapii nelepší, léčba jako grade 3<br>• Při návratu do normy, či grade 1 nebo baseline: opatrné vysazování kortikoidů (nejméně 1 měsíc) a pokračování léčby imunoterapií pokud je dávka kortikoidů (prednisonu) max. 10 mg/denně (zvýšená pozornost, nevracet imunoterapii při současné elevaci JT grade 2 s hyperbilirubinémií)<br>• Při rebound elevaci JT re-eskalace kortikoidů                                                                                                         |
| <b>Grade 3</b><br>AST či ALT → 5× ULN – ≤ 20× ULN<br>a/nebo celkový Bil → – 3× ULN – ≤ 10× ULN<br>nebo symptomatická porucha jater, fibróza při biopsii, kompenzovaná cirhóza, nebo reaktivace chronické hepatitidy | • Došetření etiologie<br>• Častější monitorace JT (každý den) + koagulace, albumin<br>• UZ, CT či MRI přešetření<br>• metylprednison v dávce 1–2 mg/kg/denně i.v.<br>• Zvážit jaterní biopsii<br>• Konzultace hepatologa<br><br>• <b>Přerušení léčby imunoterapií</b>                                         | • Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc)<br>• Při návratu do normy, či regrese do grade 1 a/nebo baseline: <b>pokračování léčby imunoterapií, pokud hepatopatie byla asymptomatická (při kombinaci anti-CTLA-4 a anti-PD-1 /L1 se doporučuje vrátit jen anti-PD-1 /L1 léčba), pokud byla symptomatická – definitivní ukončení imunoterapie</b><br>• Pokud se hodnoty JT nelepší do 2 dnů nebo se zhoršují: nasazení mykofenolátu v dávce 0,5–1 g 2× denně p.o.<br>• Pokud není zlepšení na mykofenolátu – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprine, cyclosporin či anti-tymocytární globulin, NEPODÁVAT INFLIXIMAB (hepatotoxicita) |
| <b>Grade 4</b><br>AST nebo ALT > 20× ULN<br>a/nebo celkový Bil > 10× ULN<br>nebo dekompenzovaná porucha jater (ascites, koagulopatie, jaterní encefalopatie, kóma)                                                  | • Došetření etiologie viz grade 2+3<br>• Monitorace JT každý den<br>• metylprednison 2 mg/kg (1–2× denně) i.v. nebo ekvivalentní jiný kortikoid, ale vždy i.v.<br>• Konzultace hepatologa<br>• CAVE-opportunní infekce<br><br>• <b>Trvalé ukončení léčby imunoterapií</b>                                     | • Při návratu JT do grade 2: opatrné vysazování kortikoidů (1 měsíc)<br>• Pokud se nezlepší JT za 2 dny či se zhorší:<br>- Podání myelosupresiv: mykofenolát mofetil (dávka 0,5–1 g 2× denně p.o.)<br>- Pokud se nedostaví léčebná odpověď – zvážit tocilizumab, takrolimus, azathioprine, cyclosporin či anti-tymocytární globulin<br>• Rebound fenomén: re-eskalace kortikoidů či podání mykofenolátu                                                                                                                                                                                                                                                             |

#### Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities, Version 1.2026.
2. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217–1238.
3. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Apr;20(4):387–405.
4. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021 Jun;9(6):e002435.

## 45.4 Endokrinní toxicita

**Incidence:** Endokrinní poruchy jako nežádoucí účinky (adverse events – AE) moderní imunoterapie (immune-related – ir) se vyskytují poměrně často. Jejich léčba se liší od jiných druhů toxicity třemi klíčovými faktory: definitivní ukončení imunoterapie nebývá ve většině případů nutné, méně často je potřeba použít vysoké dávky kortikoidů a endokrinologický deficit obvykle přetrvává.

### **Poruchy štítné žlázy:**

Ir – primární hypothyreóza je nejčastější endokrinopatií a vyskytuje se u 6–9 % pacientů léčených anti-PD1 a/nebo anti-PDL-1 terapií, u 4 % v případě anti-CTLA4 léčby a u  $\leq 16$  % v případě kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie. Většina případů se objeví do 3 měsíců od zahájení léčby.

Ir-primární hyperthyreóza je méně častá; je popisována u  $\leq 2$ –5 % pacientů léčených anti-PD1 a/nebo anti-PDL-1 terapií a u 10 % v případě kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie. Nejčastější příčinou je přechodná tyreoiditida; ve 40 % se projeví jako symptomatická tyreotoxikóza a v 60 % jako subklinická forma následovaná hypothyreózou.

### **Poruchy hypofýzy:**

Incidence Ir-hypofyzitidy je nejvyšší v případě použití kombinované terapie anti-PD(L)-1 – anti-CTLA4 terapie (2–6 %) a anti-PD-1 terapie (1 %). Pacienti léčení režimy zahrnujícími anti-CTLA-4 protilátky vyvinou Ir-hypofyzitidu během prvních 3–4 měsíců léčby, zatímco výskyt této komplikace v případě monoterapie anti-PD-1 odpovídá mediánu 6 měsíců.

### **Poruchy nadledvin:**

Ir-primární adrenální insuficience je stále častěji diagnostikovaná Ir-toxicita, která se může projevit akutně. Byly zaznamenány fatální případy addisonské krize s hypovolemickým šokem. Incidence se pohybuje mezi 1 % – 2 % v případě anti-PD(L)-1 terapie a mezi 5 % – 8 % v případě kombinované anti-PD(L)-1 a anti-CTLA-4 léčby. Nástup příznaků je možný v řádu dní, ale také za více než 12 měsíců (medián 4 měsíce).

### **Jiné Ir-endokrinopatie:**

Incidence Ir-hypogonadismu je pravděpodobně podhodnocená. Jedná se o poruchu se zvyšujícím se významem, zejména s ohledem na adjuvantní léčbu a dlouhodobé přežití pacientů. Ve většině případů se projeví v rámci hypofyzitidy. Byla popsána také Ir-hypoparathyreoiditida, Cushingův syndrom a diabetes insipidus.

**Imunitně podmíněná endokrinní toxicita**  
**Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – hypofyzitida**

| Stupeň toxicity<br>dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                                                                                                       | Vstupní opatření a léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Další postup a follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b><br><b>asymptomatická (subklinická)</b><br><b>hypofyzitida</b><br>intervence není indikována<br>sledování (klinika /laboratoř)                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zvážit konzultaci s endokrinologem</li> <li>• biochemické vyšetření (ranní odběr krve): TSH, f-T4, ranní kortisol a ACTH, iontogram, glykémie, FH, estrogen, testosteron</li> <li>• zvážit MRI hypofýzy                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- negativní nález nevylučuje hypofyzitidu</li> <li>- při pozitivním nálezu bez klinických projevů sledovat hodnoty kortizolu každý týden po dobu jednoho měsíce</li> </ul> </li> </ul>                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zlepšení:</b><br/>Pokračování v IO s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot</li> <li>• <b>Zhoršení:</b> viz grade 2</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Grade 2</b><br><b>mírné symptomy</b><br>(např. bolesti hlavy, změny nálady, únava, anorexie, bez poruchy vizu)<br><br>je indikována intervence                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>přerušení IO do stabilizace hodnot</b></li> <li>• kooperace s endokrinologem</li> <li>• zvážit MRI hypofýzy (příp. k vyloučení metastáz v mozku v dílčg. bolesti hlavy)</li> <li>• vyšetření zorného pole</li> <li>• v případě expanze hypofýzy nebo dle klinických symptomů (útlak chiasma opticum) p.o. prednisolon v dávce 0,5–1 mg /kg, při nezlepšení do 48 hodin přejít na iv. formu</li> <li>• po zlepšení hodnot postupné snížení dávek kortikoidů na denní dávku 5 mg během 1–2 týdnů</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Léčba:</b><br/><b>Pokračování v IO</b> s odpovídající hormonální substitucí dle doporučení endokrinologa po stabilizaci<br/>Hormonální léčba dle laboratorních hodnot a po konzultaci s endokrinologem (např. substituce hydrokortizon, levothyroxin)<br/>Substituční léčba estrogeny či testosteronem při jejich snížené hladině ke zvážení<br/>Léčba diabetes insipidus</li> <li>• <b>Zhoršení:</b> Viz grade 3–4</li> </ul> |
| <b>Grade 3</b><br><b>závažné symptomy,</b><br>bez přímého ohrožení života<br>(intenzivní bolesti hlavy, poruchy vizu, letargie, hypotenze, závažná elektrolytová dysbalance)<br>• indikována hospitalizace) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>trvalé přerušení léčby IO</b></li> <li>• nutná hospitalizace</li> <li>• kooperace s endokrinologem</li> <li>• MRI hypofýzy (příp. k vyloučení metastáz v mozku)</li> <li>• vyšetření zorného pole</li> <li>• léčbu kortikoidy zahájit až po odběru hormonálních hladin</li> <li>• iv. methylprednisolon 1–2 mg/kg, postupný přechod na po. kortikoidy, snižování dávky na 5 mg za den během 2–4 týdnů</li> <li>• analgesie při bolestech hlavy</li> </ul>                                                 | <b>Stav zlepšen (toxicita ≤ grade 2)</b><br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• pokračování v po. kortikoterapii, úplné vysazení až po restituci osy, pod dohledem endokrinologa</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Grade 4</b><br><b>závažný, život ohrožující stav</b><br>• indikována urgentní intervence                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Stav stejný/zhoršen (toxicita ≥ grade 3)</b><br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• v případě přetrvávajících či progredujících neurologických symptomů bolusy kortikoidů: methylprednisolon 250–500 mg i.v.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                        |

### Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – adrenální insuficience

| Stupeň toxicity<br>dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Vstupní opatření a léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Další postup a follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b><br><b>asymptomatická (subklinická)</b><br><b>adrenální insuficience</b><br>intervence není indikována<br>sledování kliniky, laboratorního nálezu                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zvážit konzultaci s endokrinologem</li> <li>• biochemické vyšetření (ranní odběr krve): ranní kortisol, iontogram, glykémie</li> <li>• doplnění ACTH v případě snížené hladiny kortisolu – v případě adrenální etiologie je ACTH vysoká</li> <li>• cave! poučit pacienta pro případ stresových situací</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zlepšení:</b><br/><b>Pokračování v IO</b> s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot</li> <li>• <b>Zhoršení:</b><br/>Změny mineralogramu, hypoglykémie viz grade 2<br/>Možný rozvoj adrenální krize v přítomnosti spouštěcích faktorů (stres, trauma, operační výkon, infekce, závažné průjmy)</li> </ul>                       |
| <b>Grade 2</b><br><b>mírné symptomy</b><br>je indikována intervence                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>přerušit IO</b></li> <li>• zvážit konzultaci s endokrinologem</li> <li>• biochemické vyšetření: TSH, fT4, ranní kortisol a ACTH, iontogram, glykémie</li> <li>• zvážit CT nebo MRI nadledvin pro vyloučení jiné etiologie (např. metastáza)</li> <li>• kortisol 100–300 nmol/l – zahájit substituci při změnách mineralogramu, hypoglykémii, v zátěžových situacích</li> <li>• kortizol &lt; 100 nmol/l – substituce vždy</li> <li>• léčba: hydrocortison 15–30 mg, rozdělit do</li> <li>• 2–3 dávek (2/3–1/3–0)</li> <li>• fludrocortison 0,05–0,1 mg/den</li> </ul>                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zlepšení:</b><br/><b>Pokračování v IO</b> s odpovídající hormonální substitucí, případně po stabilizaci laboratorních hodnot</li> <li>• <b>Zhoršení:</b><br/>viz grade 3</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| <b>Grade 3</b><br><b>závažné symptomy,</b><br>bez přímého ohrožení života<br>(hypotenze, anorexie, nauzea, zvracení, apatie, deprese, paranoia, hyponatrémie, hyperkalémie, hyperglykémie, metabolická alkalóza)<br>indikována hospitalizace<br><br><b>Grade 4</b><br><b>závažný, život ohrožující stav</b><br>indikována urgentní intervence | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>přerušit léčbu IO do hormonální stabilizace/trvalé ukončení IO</b></li> <li>• nutná hospitalizace (bilance tekutin, monitorace vitálních a laboratorních parametrů)</li> <li>• kooperace s endokrinologem</li> <li>• léčba: hydrocortison 100 mg iv. 2–4× denně, postupná redukce dávek a přechod na po. medikaci hydrocortison 15–30 mg (viz výše)</li> <li>• fludrocortison 0,05–0,1 mg/den v případě průkazu periferní formy (↑ ACTH)</li> <li>• při addisonské krizi: hydrocortison iv., případně jiné glukokortikoidy, např. prednison 1–2 mg/kg/den; přechod po dobu 5 dnů na udržovací dávku dle kliniky</li> </ul> | <p>V případě ukončení IO možná úprava hypokortikalismu.<br/>                     Pokračující léčba hydrocortison 15–30 mg/den<br/>                     fludrocortison 0,05–0,1 mg/den<br/>                     dávkování dle laboratorních hodnot, nežádoucích účinků<br/>                     pravidelná monitorace hladiny kortisolu, iontogramu, glykémie; interval dle fáze léčby 1× týdně – 1× za 3 měsíce</p> |

### Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – primární hypothyreóza

| Stupeň toxicity<br>dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                                                                                                                                                                                                           | Vstupní opatření a léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Další postup a follow-up                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b><br><b>asymptomatická (subklinická) hypothyreóza</b><br>intervence není indikována<br>sledování kliniky, laboratorního nálezu                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pokračování v IO</li> <li>• zvážit konzultaci s endokrinologem</li> <li>• pravidelné sledování hladin TSH, fT4 à 4 týdny (obvyklý nález ↑TSH, fT4 v normě)</li> <li>• zvážit vyšetření protilátek (antiTPO, antiTG), ultrazvuk štítnice</li> <li>• při normální /snížené hodnotě TSH a nízké hladině fT4 nutno vyloučit centrální hypothyreózu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Setrvalý stav:</b><br/>Monitoring TSH, fT4 à 4 týdny prvních 6 měsíců, pak à 3 měsíce po dobu 6 měsíců, pak à 6 měsíců. Při hladině TSH &gt; 10 zvážit levothyroxin</li> <li>• <b>Zhoršení:</b><br/>viz grade 2</li> </ul> |
| <b>Grade 2</b><br><b>primární hypothyreóza</b><br>klinické symptomy s mírnou limitací denní činnosti<br>indikována hormonální substituce                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zvážit konzultaci s endokrinologem</li> <li>• hormonální substituce u rozvinuté primární hypothyreózy, resp. při přetrvávající hladině &gt; 10 mIU/L</li> <li>• dávkování levothyroxinu: bez rizikových faktorů 1 – 1,6 ug./kg./den<br/>kardiaci, senioři titrace od nízké dávky 25 ug./den</li> </ul>                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Setrvalý stav:</b><br/><b>pokračování v IO</b> s odpovídající hormonální substitucí, sledování hormonálních hladin</li> <li>• <b>Zhoršení:</b><br/>viz grade 3/4</li> </ul>                                                |
| <b>Grade 3</b><br><b>závažné symptomy,</b><br>bez přímého ohrožení života (bradykardie, převodní poruchy, snížená voltáž na ekg, neuromuskulární symptomy, psychiatrické symptomy)<br>indikována hospitalizace<br><br><b>Grade 4</b><br><b>závažný, život ohrožující stav</b><br>indikována urgentní intervence | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nutná hospitalizace (balance tekutin, monitorace vitálních a laboratorních parametrů)</li> <li>• kooperace s endokrinologem</li> <li>• substituce levothyroxinem 1,6 ug./kg./den</li> <li>• cave! hrozí akutní hypothyreozní kóma</li> <li>• vyloučit konkomitantní adrenální insuficienci</li> </ul>                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• přerušení léčby IO při závažných symptomech do stabilizace stavu, pak možno pokračovat za monitorace hladin hormonů štítnice a adekvátní substituce</li> <li>• úprava laboratorních parametrů v řádu týdnů</li> </ul>         |

### Doporučený postup při výskytu ir-endokrinní toxicity – primární hyperthyreóza

| Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                                                                                                                                                                                | Vstupní opatření a léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Další postup a follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b><br><b>asymptomatická (subklinická) hyperthyreóza</b><br>intervence není indikována<br>sledování kliniky, laboratorního nálezu                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pokračování v IO</li> <li>• zvážit konzultaci s endokrinologem</li> <li>• pravidelné sledování hladin TSH, fT4 à 2–3 týdny (obvyklý nález ↓TSH, fT4 v normě)</li> <li>• zvážit vyšetření protilátek (antiTPO, antiTG, antiTSH), ultrazvuk štítnice</li> <li>• možná iniciální (toxická) fáze autoimunitní tyreoiditis s přechodem do hypothyreózy (v 50–90 % případů)</li> <li>• cave! zákaz podání jódu v jakékoliv formě</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Setrvalý stav:</b><br/>Monitoring TSH, fT4</li> <li>• <b>Zhoršení:</b><br/>Zhoršení laboratorního nálezu, symptomy viz grade 2</li> </ul>                                                                                                                                                  |
| <b>Grade 2</b><br><b>primární hyperthyreóza</b><br>mírné klinické symptomy<br>indikována hormonální substituce                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zvážit přerušení IO do odeznění symptomů</b></li> <li>• zvážit konzultaci s endokrinologem</li> <li>• β-blokátor (efektivní k časnému odeznění symptomů – tachyarytmie) – atenolol, propranolol</li> <li>• tyreostatika: thiamazol 20–40 mg/den</li> <li>• pokračující léčba včetně možných derivačních příznaků (orbitopatie) v režimu endokrinologa</li> </ul>                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Setrvalý stav:</b><br/>Monitoring TSH, fT4, úprava laboratorních parametrů</li> <li>• <b>Zhoršení:</b><br/>Zhoršení laboratorního nálezu, symptomy např. po podání jódu (kontrastní látka, amiodaron), při intoleranci tyreostatik, zhoršení orbitopatie viz grade 3/4</li> </ul>          |
| <b>Grade 3</b><br><b>závažné symptomy,</b><br>bez přímého ohrožení života<br>(závažná tachyarytmie, neklid, třes, pocení, hypertermie, kachektizace)<br>indikována hospitalizace<br><br><b>Grade 4</b><br><b>závažný, život ohrožující stav</b><br>indikována urgentní intervence | <ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizace</li> <li>• kooperace s endokrinologem</li> <li>• obvyklý nález TSH 0, ↑↑ fT4</li> <li>• léčba viz G2 + prednison 1 mg/kg/den</li> <li>• cave! tyreotoxická krize, hrozí multiorgánové selhání</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• přerušení léčby IO při závažných symptomech do stabilizace stavu/trvalé ukončení</li> <li>• léčba s postupnou úpravou stavu během několika týdnů</li> <li>• snaha o snížení dávky, případně vysazení tyreostatik</li> <li>• zvážení definitivní léčby tyreotoxikózy – strumektomie</li> </ul> |

#### Literatura:

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.
2. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):387-405.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
4. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).

## 45.5 Plicní toxicita

### Incidence

Pneumonitida v souvislosti s imunoterapií je relativně vzácná, může však znamenat závažnou a potenciálně život ohrožující komplikaci léčby. V klinických studiích je udávána incidence cca 4 % po anti-PD-1, cca 2 % po anti-PD-L1 a < 1 % po anti-CTLA-4 check-point inhibitory; pneumonitida stupně G3/4 se vyskytuje cca v 1 %. Častější výskyt je u kombinované terapie anti-PD(L)1/anti-CTLA-4 oproti monoterapii: 10 % vs. 1–5 %.

| Doporučený postup při výskytu ir-pneumonitidy                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                           | Diagnostické metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Opatření a management léčby                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Grade 1</b><br>Bez symptomů, jen radiologické změny s postižením jednoho plicního laloku nebo do 25 % plicního parenchymu | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Základní vyšetření: Pulzní oxymetrie, kompletní laboratoř včetně CRP</li> <li>• Kontrastní CT plic</li> <li>• Zvážit mikrobiologické vyšetření sputa</li> <li>• Vyloučení virových a bakteriálních infekcí včetně oportunních a atypických infekcí v závislosti na klinickém stavu</li> </ul>                                                                                              | Zvážit přerušení imunoterapie a přehodnotit za 1–2 týdny<br><br>Monitorace symptomů každé 2–3 dny, při zhoršení léčit jako G2 ev. G3/4                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Grade 2</b><br>Mírné symptomy – dyspnoe, krátký dech, kašel, bolest na hrudi                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denně monitorace stavu</li> <li>• Základní vyšetření viz. výše</li> <li>• Kontrastní CT plic, kontrolní RTG plic týdně</li> <li>• Funkční vyšetření plic: spirometrie + TLCO</li> <li>• Zvážit bronchoskopii + BAL k vyloučení infekce/nádorové infiltrace</li> <li>• Lze zvážit také transbronchiální biopsii</li> <li>• Zvážit mikrobiologický screening dle klinického stavu</li> </ul> | Přerušení imunoterapie<br>ATB při podezření na infekci (horečka, elevace CRP, neutrofilie)<br>Pokud nedojde ke zlepšení do 48 hodin od zahájení ATB zahájit kortikoterapii prednisonem per os 1 mg./kg./den, vysazovat 4–6 týdnů<br>Zvážit profylaxi pneumocysty v závislosti na klinickém kontextu<br>Pokud není zlepšení za 48 až 72 hodin na léčbě prednisonem řešit jako G3/4                                |
| <b>Grade 3/4</b><br>Závažné symptomy – nová nebo progredující hypoxie, dušnost, život ohrožující stav ARDS                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba vždy za hospitalizace</li> <li>• Základní vyšetření viz. výše</li> <li>• Kontrastní CT plic</li> <li>• Funkční vyšetření plic: Spirometrie + TLCO</li> <li>• Zvážit bronchoskopii + BAL</li> <li>• Lze zvážit transbronchiální biopsii</li> </ul>                                                                                                                                    | Přerušení, zvážit trvalé ukončení imunoterapie.<br>Empiricky antibiotika<br>Kortikoterapie (metyl)prednisolonem 1–2 mg./kg./den<br>Kortikoterapii vysazovat 6–8 týdnů<br>Dle vývoje zvážení intenzifikace léčby ve smyslu plicní ventilace<br><br>Pokud nedojde ke zlepšení do 48 hodin nebo při zhoršení stavu lze zvážit: přidání v první řadě IVIG nebo tocilizumab, ev. mycophenolát mofetil nebo infliximab |

### Diferenciální diagnostika:

- Pneumonie (včetně atypických, pneumocysta, TBC)
- Lymfangoitis
- Idiopatická plicní fibróza
- Plicní edém
- Plicní embolizace
- Kardiální etiologie
- Karcinomatóza pleury

### **Antibakteriální léky doporučené u empirické ambulantní léčby komunitní pneumonie:**

- Amoxicilin/kyselina klavulanová
- Makrolidy (klaritromycin, azitromycin)
- Cefalosporin II. generace (cefuroxim)
- Doxycyklin
- Fluorchinolony – při alergii na výše zmíněná atb. či jejich nedostatečném efektu
- Kombinace: Beta-laktam (amoxicilin/kyselina klavulanová nebo cefalosporin) + makrolid

#### Literatura:

1. Haanen J, Obeid M, Spain L et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* Volume 33 Issue 12 Pages 1217-1238 (December 2022) DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
2. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2026. Accessed January 10, 2026. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf).
3. Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých. Guidelines ČPFS a Společnosti infekčního lékařství 2019

## **45.6 Kardiovaskulární toxicita**

Kardiovaskulární toxicita spojená s léčbou checkpoint inhibitory může mít podobu myokarditidy, perikarditidy, vaskulitidy, akutního koronárního syndromu, srdečního selhání, Takotsubo syndromu nebo může být manifestována arytmiemi a poruchami vedení.

V případě podezření nebo při potvrzení kardiovaskulární toxicity by měli být pacienti monitorováni a léčeni na JIP nebo ARO, další postup vždy konzultovat s kardiologem/internistou.

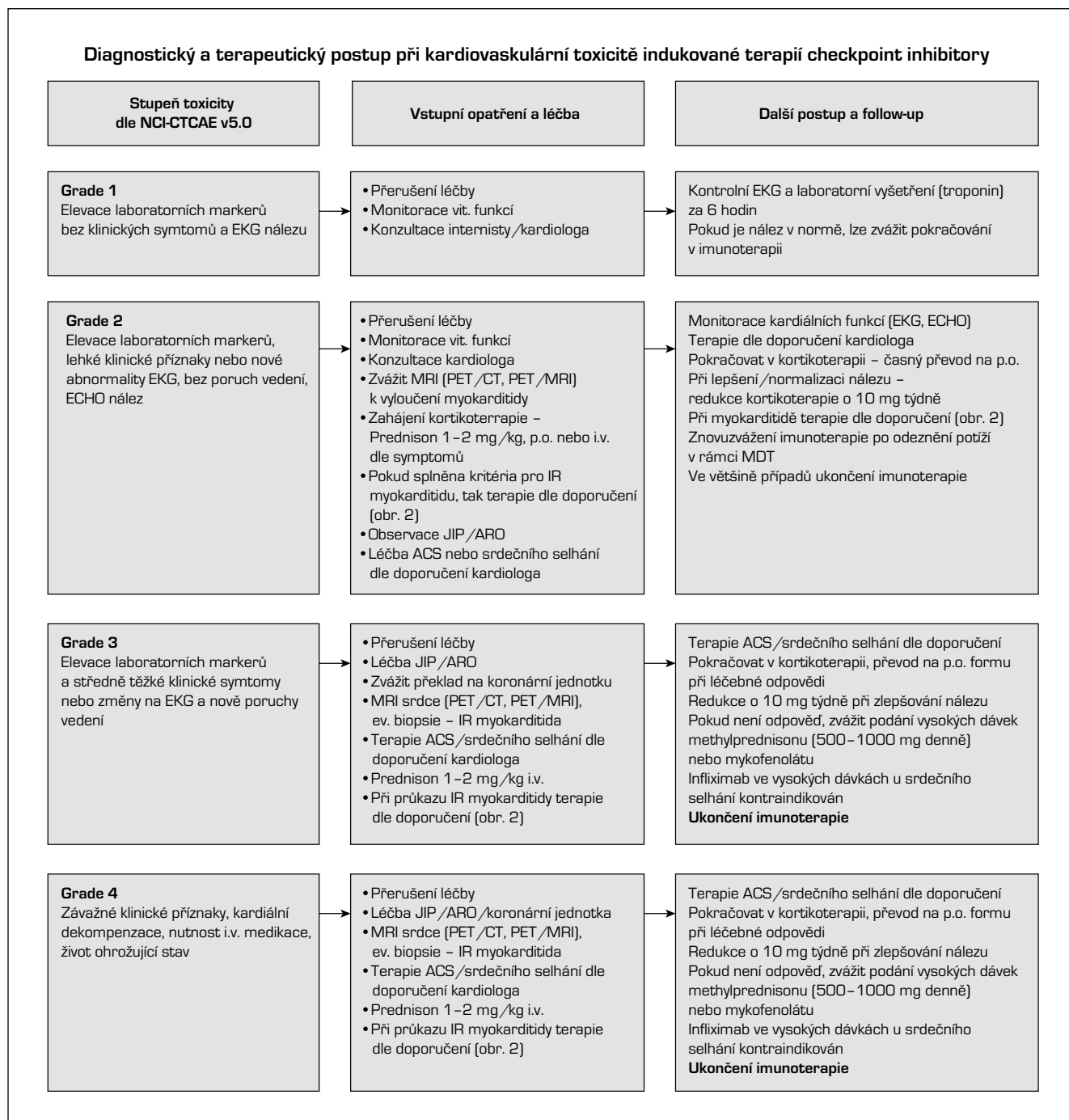
V případě rozvoje kardiovaskulární toxicity je doporučeno přerušení terapie do odeznění obtíží u všech stupňů závažnosti, v případě závažných projevů (např. myokarditida) trvalé ukončení terapie. Infliximab je spojen s rizikem srdečního selhání, podání vysokých dávek (5mg/kg) je kontraindikováno u pacientů se středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním.

**Incidence:** ≤ 5 % pacientů léčených checkpoint inhibitory

**Medián nástupu:** nejčastěji první čtyři cykly léčby, srdeční selhání se vyskytuje nejčastěji ≥ 3 měsících léčby. Aritmie se mohou vyskytovat i v důsledku jiných imunitně podmíněných AE (thyreotoxikóza, syndrom akutní systémové zánětlivé odpovědi, poruchy vnitřního prostředí).

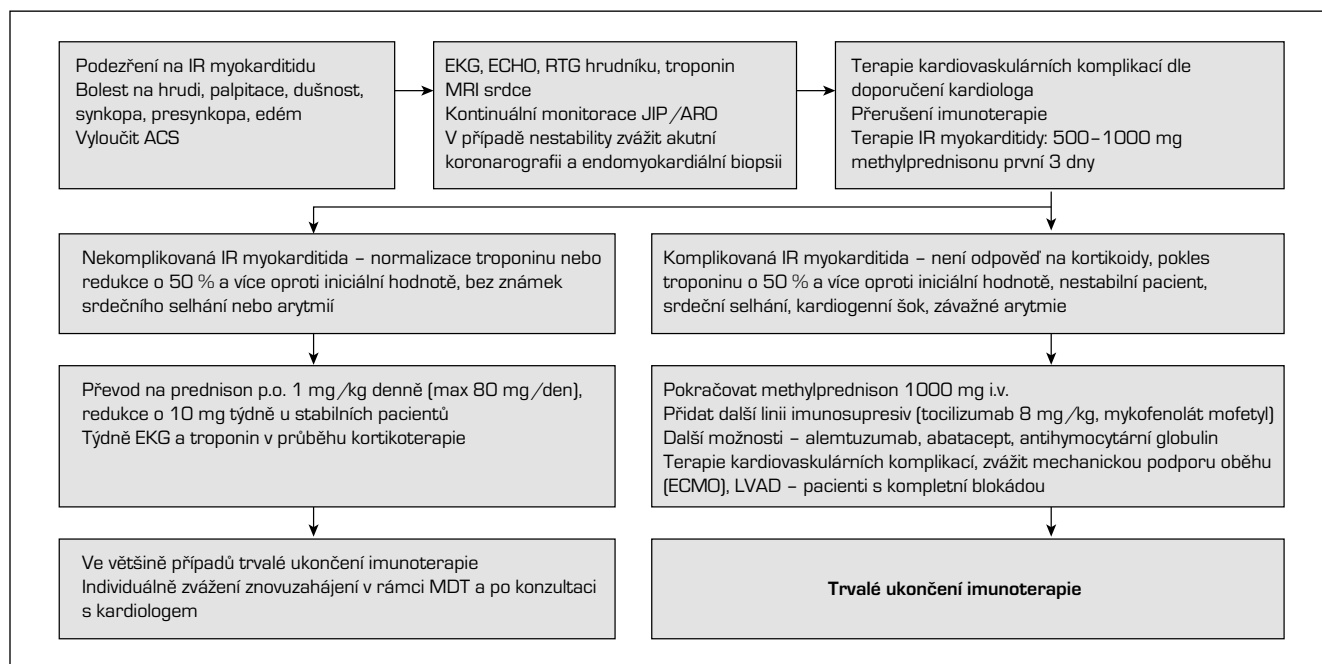
**Diagnostika:** klinický nález, EKG, laboratorní markery (troponin, nt-proBNP), zobrazovací metody (ECHO srdce, RTG hrudníku, MRI srdce, PET/CT nebo PET/MRI srdce), biopsie. Elevace troponinu – podezření na IR myositis, myasthenia, myokarditis!

**Obr. 1: Diagnostický a terapeutický postup při kardiovaskulární toxicitě indukované terapií checkpoint inhibitory**



**IR myokarditida:** diagnostika pomocí výše zmíněných vyšetření, vysoce senzitivní diagnostickou metodou je MRI srdce, více jak polovina IR myokarditid nemá nález na ECHO srdce a není přítomna elevace troponinu. Pokud nelze MRI provést, indikováno PET/CT nebo PET/MRI. V případě nejasností může být zvážena biopsie. Diagnóza IR myokarditidy by měla být splněna na základě jednoho velkého (MRI nález) nebo dvou malých kritérií (klinický nález, arytmie, poruchy vedení, pokles EFLK, jiné imunitně podmíněné AE, MRI suspektní nález – pouze některé modifikovaná Lake Louise kritéria). Diagnostika a léčba myokarditidy indukované checkpoint inhibitory je zobrazena na Obr. 2.

**Obr. 2: Diagnostika a léčba myokarditidy indukované terapií checkpoint inhibitory.**



Zkratky: IR – immune related, ACS – akutní koronární syndrom, MDT – multidisciplinární tým, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, LVAD – left ventricular assist device. Upraveno dle HAANEN J. et al., Annals of Oncology, 2022

#### Literatura:

1. HAANEN, J., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up . Annals of Oncology, 2022, 33.12: 1217-1238.
2. HERRMANN, Joerg, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. European heart journal, 2022, 43.4: 280-299.
3. SCHNEIDER, Bryan J., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39.36: 4073-4126.

## 45.7 Renální toxicita

**Incidence:** výskyt renální toxicity, jako nežádoucího účinku (adverse events – AE) moderní imunoterapie (immune-related – ir) je vzácný, postihuje pouze 2–7 % pacientů. Vyšší pravděpodobnost výskytu ir-renální toxicity je popisovaná u kombinované anti-PD(L)1 + anti-CTLA-4 terapie a pohybuje se kolem 5 %, v případě monoterapie anti-PD(L)1 je incidence kolem 2 %.

**Medián nástupu:** 6 až 12 týdnů. Nejčastěji bývá ir-renální toxicita vyjádřená v podobě akutní intersticiální nefritidy (AIN). U většiny pacientů jsou souběžně popisované také extrarenální irAE. Základ terapie ir-renální toxicity, viz níže, je založen kortikoidy, jejichž efekt byl prokázán u AIN nezávisle na imunoterapii.

Použité zkratky: ULN – upper limit of normal; GN – glomerulonefritida

### Doporučený postup při výskytu ir-renální toxicity

| Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v5.0                                                                                                    | Vstupní opatření a léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Další postup a follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b><br>kreatinin > ULN – 1,5× ULN                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatická léčba, navýšení hydratace</li> <li>• Vyloučení nefrotoxické medikace, obstrukce vývodných močových cest, jiné příčiny (moč vyšetření – uroinfekce, proteinurie, hematurie)</li> <li>• <b>Pokračování v léčbě s IO</b></li> </ul>                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Častější monitorace: kontrola hladiny kreatininu 1× týdně</li> <li>• Vyloučení nefrotoxické medikace</li> <li>• <b>Stav zhoršen:</b> viz grade 2</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Grade 2</b><br>kreatinin > 1,5–3× ULN<br>nebo<br>1,5–3× baseline                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postup jako u grade 1 – viz výše</li> <li>• V případě proteinurie doplnění sběru moči za 24 hod., u hematurie konzultace s nefrologem stran doplnění fázové kontrastního mikroskopického vyšetření k vyloučení GN</li> <li>• Navýšení hydratace, monitorace bilance tekutin, kontrola kreatininu a hladiny K<sup>+</sup> à 48–72 hod.</li> <li>• <b>Přerušeni léčby IO</b></li> </ul>        | <p><b>Při zlepšení do grade 0–1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokračování v léčbě IO</li> </ul> <p><b>Při přetrvávání nebo zhoršení toxicity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasadit kortikoidy per os [prednison 0,5–1 mg/kg/den]</li> <li>• kontroly kreatininu a K<sup>+</sup> à 48–72 hod.</li> <li>• <b>stav zlepšen:</b> postupně vysazovat kortikoidy po dobu 8–12 týdnů</li> <li>• pokračování v léčbě s IO je možné po zlepšení do grade 0–1 (ideálně až po vysazení kortikoidů, maximální povolená dávka k znovu nasazení IO je prednison &lt; 10 mg/den)</li> <li>• <b>stav zhoršen:</b> viz grade 3 a 4</li> </ul>                                                        |
| <b>Grade 3 a 4</b><br><br><u>Grade 3</u><br>kreatinin > 3–6× ULN<br>nebo<br>> 3× baseline<br><br><u>Grade 4</u><br>kreatinin > 6× ULN | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postup jako u grade 2 – viz výše</li> <li>• Hospitalizace, dle stavu na JIP, navýšení hydratace, monitorace bilance tekutin, kontrola kreatininu a hladiny K<sup>+</sup> à 24 hod.</li> <li>• Konzultace nefrologa, u grade 4 zvažení hemodialýzy</li> <li>• Nasazení kortikoidů i.v. (methylprednisolon = Solu-Medrol 1–2 mg/kg/den)</li> <li>• <b>Trvalé přerušeni léčby IO</b></li> </ul> | <p><b>Stav zlepšen po 5–7 dnech terapie (toxická ≤ grade 2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Převod na p.o. kortikoidy a od grade 1 zahájit postupně vysazování po dobu 8–12 týdnů</li> <li>• Kontroly u nefrologa</li> <li>• Zvýšená monitorace (riziko návratu toxicity)</li> </ul> <p><b>Stav stejný/zhoršen po 5–7 dnech terapie (toxická ≥ grade 3)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V případě chybění efektu kortikoidů lze zkusit do terapie přidat mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, rituximab</li> <li>• Efekt terapie lze předpokládat také při přidání infliximabu nebo tocilizumabu. U těchto léků ale chybí důkaz o efektivitě u AIN nezávislé na imunoterapii.</li> </ul> |

#### Literatura:

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073–4126.
2. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):387–405.
3. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6):e002435.
4. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
5. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Accessed November 2, 2022. [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
6. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000467. doi:10.1136/jitc-2019-000467.
7. Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 2020;1(2):130–140. Published 2020 Jan 14. doi:10.34067/KID.0000852019.

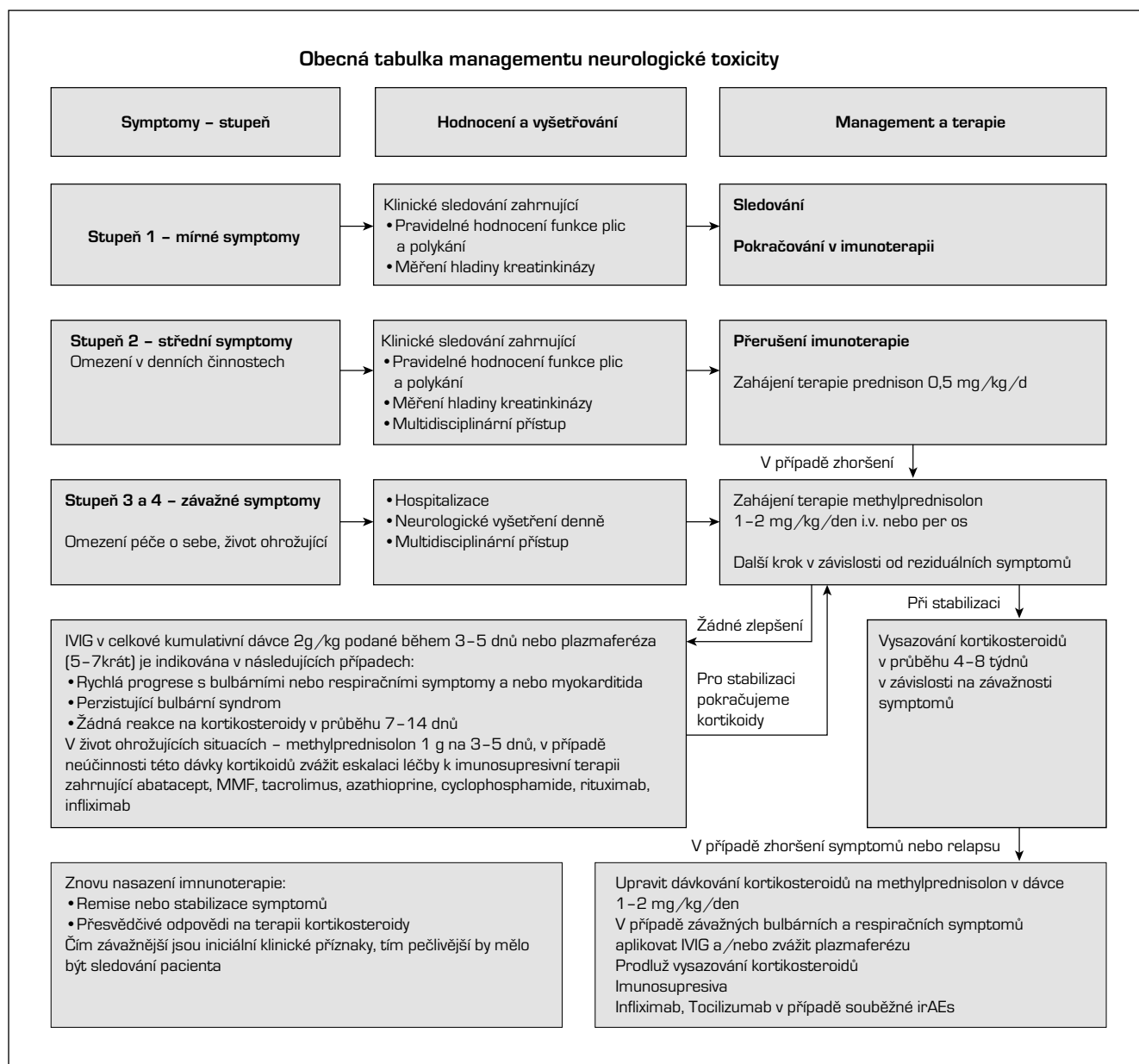
## 45.8 Neurologická toxicita

Odhadovaná incidence neurologických irAE je ~1 %–5 %.

Doba do nástupu se pohybuje nejčastěji od 6 do 13 týdnů.

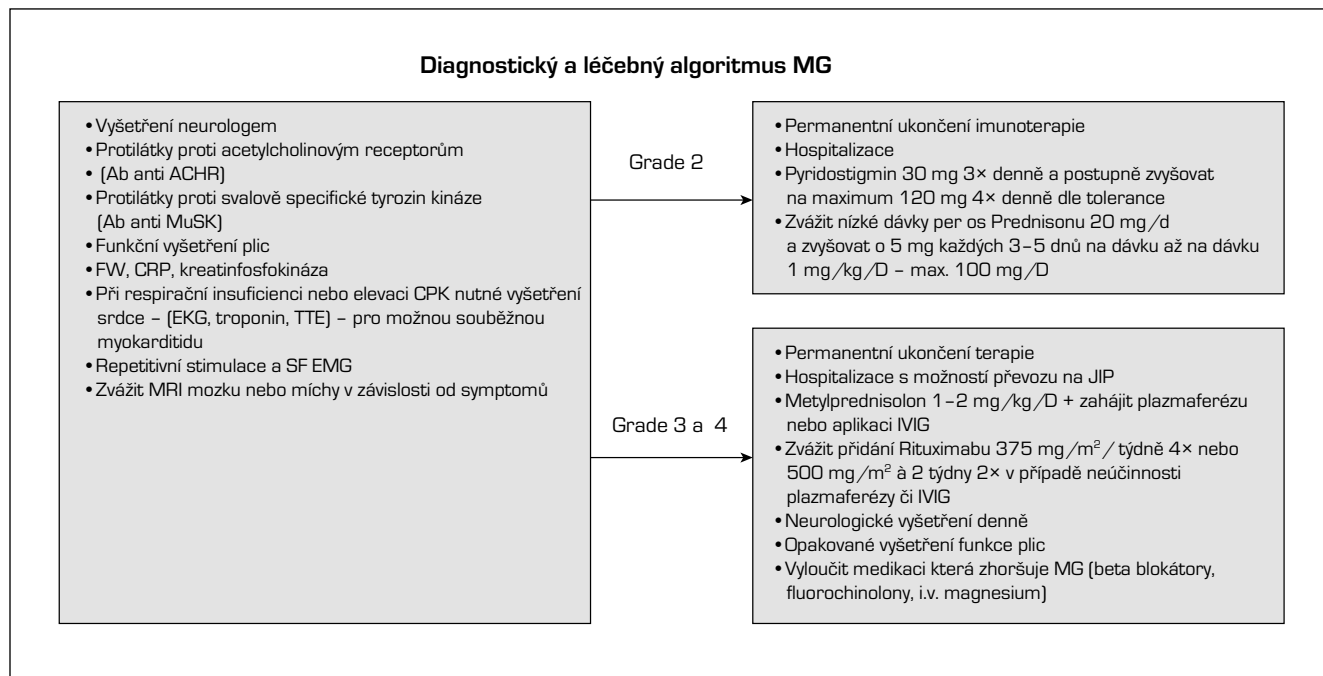
Byla popsána řada neurologických irAE, včetně irAE zahrnujících centrální nervový systém (encefalitida a aseptická meningitida) a těch, které zahrnují periferní nervový systém (akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, kraniální neuropatie, myastenické syndromy a myositida). Neuromuskulární poruchy tvoří ~ 50 % neurologických irAE, mezi které patří především myositida, myasthenia gravis (MG), demyelinizační polyneuropatie a overlap syndromy. Je důležité rozpoznat IR-myozitidu a sledovat postižení myokardu, stejně jako bulbární postižení, které může rychle vést k srdečnímu nebo respiračnímu selhání, přetrvávající invaliditě nebo dokonce smrti.

### Obecná tabulka managementu neurologické toxicity



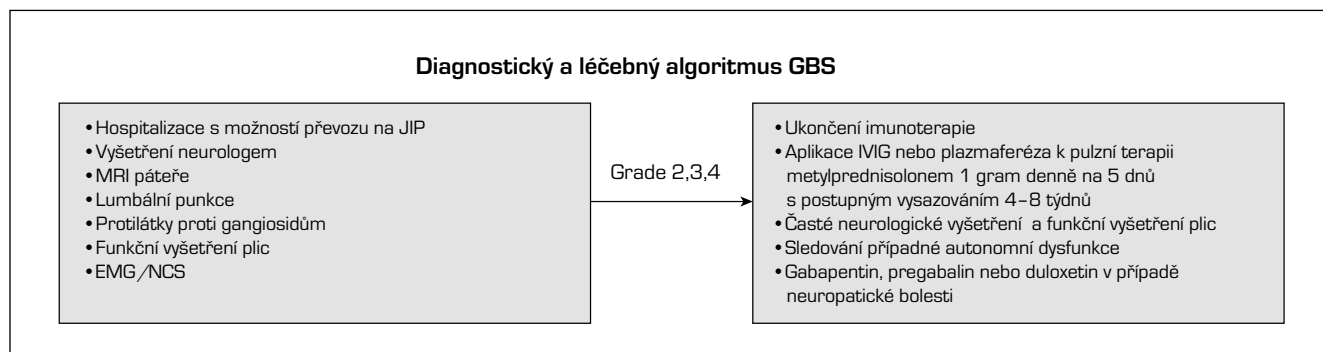
## IR - myastenia gravis - like syndrom (IR-MG)

IR-MG je stále více uznávanou a obávanou komplikací související s imunoterapií. Typické příznaky zahrnují kolísající proximální svalovou slabost, která je závislá fyzické aktivitě, dále bulbární příznaky (dysfagie, dysartrie) a oční příznaky (asymetrická ptóza či diplopie).



## IR-periferní neuropatie

IR-neuropatie jsou většinou demyelinizační a mohou se projevovat jako akutní polyradikuloneuritida [IR-Guillain-Barrého syndrom (GBS)] s incidencí ~ 0,2 %–0,4 %. Klinické nálezy připomínají klasické ascendentní symptomy GBS, včetně progredující symetrické svalové slabosti, poruchy cití, případně může být přítomna ataxie, autonomní dysfunkce či postižení hlavových nervů. Antigangliosidové protilátky jsou negativní. Je potřeba pravidelné sledování a včasné rozpoznání případné respirační insuficience (v důsledku slabosti respiračních svalů) a případné autonomní dysfunkce. U imunitně zprostředkovaného GBS může být v mozkomíšním moku přítomna proteinocytologická disociace, nicméně celková bílkovina nemusí být zvýšena a naopak může být přítomna mírná pleiocytóza. Na rozdíl od klasického GBS u IR-GBS jsou kortikosteroidy spojeny s dobrým efektem a u IR-GBS jsou doporučovány jako léčba první volby. Pomalé snižování steroidů je doporučeno, jakmile příznaky odezní. Znovunasazení imunoterapie není doporučeno.



### Algoritmus diagnostiky a léčby periferní polyneuropatie

#### Grade 1

Vyloučit jiné příčiny – medikace, infekce, metabolické / endokrinní příčiny, cévní nebo autoimunitní nemoci, úrazy, atd.  
Došetření z indikace neurologa

Lze pokračovat v imunoterapii

Monitorace symptomů týdně

#### Grade 2

Vyloučit jiné příčiny – medikace, infekce, metabolické / endokrinní příčiny, cévní nebo autoimunitní nemoci, úrazy, atd.  
Došetření z indikace neurologa  
Zvážit EMG/NCS

Zvážit pokračování v imunoterapii

Iniciální observace nebo zahájení per os Prednisonu v dávce 0,5–1 mg/kg per os v případě progresse nálezu z grade 1  
V případě progresse zahájit terapii methylprednisolonem 2–4 mg/kg/den  
Gabapentin, pregabalin nebo duloxetin v případě neuropatické bolesti

#### Grade 3 a 4

Vyšetření jako u GB syndromu

### IR-centrální neurologická toxicita

U IR centrální neurologické toxicity je v prvním kroku nutné vyloučení infekční etiologie potíží

### Diagnostický a léčebný algoritmus u encefalitidy

Neurologické vyšetření  
MRI mozku  
Lumbální punkce  
EEG  
FW, CRP, KO+diff, ANCA( při susp. vaskulitidě),  
odběry na ŠŽ včetně TPO a thyreoglobulinu  
Odběry na autoimunitní encefalitidy a paraneoplastické protilátky

U grade 1 pokračování v imunoterapii  
U grade 2 a grade 3 a 4 vysadit imunoterapii  
Hospitalizace u grade 3 a 4  
Lze zvážit aplikaci i.v. acikloviru do výsledku PCR na herpetické viry  
Aplikace methylprednisolonu 1–2 mg/kg/D  
Při závažných a progredujících symptomech nebo při přítomnosti oligoklonálních pásů, či progresi stavu v průběhu 24 hod. se doporučuje pulz methylprednisolonu 1 g i.v. po dobu 3–5 dnů + IVIG nebo plazmaferéza  
V případě positivity autoprotilátek nebo při nelepšení se stavu za 7–14 dnů zvážit Rituximab

### Diagnostický a léčebný algoritmus u aseptické meningitidy

Vyšetření neurologem  
MRI mozku  
Lumbální punkce

Pokračování v terapii u grade 1 a 2  
Ukončení terapie u grade 3 a 4  
Hospitalizace u grade 3 a 4  
Lze zvážit aplikaci acikloviru do výsledku PCR  
Po vyloučení bakteriální a virové etiologie lze nasadit Prednison 0,5–1 mg/kg/D anebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/D

## 45.9 Revmatoidní toxicita

Přítomná je zhruba u 10 % pacientů léčených imunoterapií (problémem je ale nedostatečné reportování v klinických studiích a nejednotná definice revmatoidních irAE). Jde o široké spektrum muskuloskeletálních a/nebo systémových příznaků, které ne vždy splňují standardní indikační kritéria revmatoidních nemocí. Nejčastějšími symptomy jsou artralgie a myalgie, které jsou přítomny zejm. u anti-PD-1 protilátek nebo u kombinace anti-PD-1/anti-CTLA-4. Často se jedná pouze o nespecifický symptom, který není projevem revmatoidních irAE a v léčbě jsou postačující analgetika/NSAID. Nejčastěji se v rámci revmatoidní toxicity objevují: inflamatorní artritida, revmatická polymyalgie (+/- obrovskobuněčná arteriitida), mezi nejzávažnější patří myositida (+/- myasthenia gravis, myokarditida). Popsány jsou ale také sicca syndrom, vaskulitida, lupus-like syndrom, antifosfolipidový syndrom, skleroderma-like syndrom atd. V neposlední řadě je nutná často složitá diferenciální diagnostika.

Léčba revmatoidních irAE je často zdlouhavá, případně i doživotní. Základem jsou obvykle NSAID, kortikoidy a léky ze skupiny DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs). Nasazení zejm. csDMARDs (conventional synthetic DMARDs) může pomoci snížit expozici kortikoidům. BDMARDs (biological DMARDs) se uplatňují obecně u závažnějších stavů. Významnější formy toxicity ( $\geq$ G2) konzultovat s revmatologem ev. dalším specialistou, do jehož rukou patří přesnější diagnostika a adekvátní léčba. Doporučené postupy odborných společností (ASCO, ESMO, EULAR, SITC a NCCN) nejsou zcela konzistentní. Zde uvedená doporučení se opírají o pravidelně aktualizované doporučení NCCN z roku 2026.

### Inflamatorní artritida

Ztuhnutí kloubů a jejich otok, mono-, oligo- polyartritida ev. s tenosynovitiidou. Až v 50 % v souvislosti s jiným orgánovým irAE. RF a CCP většinou negativní.

Vstupní opatření: zhodnocení postižení, markery- revmatoidní faktor, anti-CCP, CRP, sedimentace, zobrazovací vyšetření, diferenciální diagnostika nerevmatoidního kloubního postižení.

### Revmatická polymyalgie

Bolesti šíje, většinou bilaterální bolest ramenních a/nebo kyčelních kloubů s ranní ztuhlostí ev. s otokem rukou a kolen. Bývá zvýšená sedimentace, CRP. ANA, RF, CPP, CK a myoglobin jsou negativní. Může být provázena obrovskobuněčnou arteriitidou.

Vstupní opatření: kromě zhodnocení symptomů, základní laboratoře včetně CRP a sedimentace je doporučeno pátrat po příznacích velkobuněčné arteriitidy. Ta vyžaduje urgentní oftalmologickou konzultaci / chirurgickou léčbu.

### Myositida

Potenciálně život ohrožující irAE, medián nástupu po 4 týdnech léčby. Projevuje se myalgii s axiální, končetinovou, bulbární a okulomotorickou slabostí, CK a/nebo myoglobin jsou pozitivní. Častá asociace s myokarditidou nebo myasthenií gravis. Vstupní opatření: zhodnocení příznaků myasthenia gravis a/nebo myokarditidy, CK, troponin I/T, EKG, EMG, posouzení svalové síly, zobrazovací vyšetření ev. svalová biopsie.

| Stupeň toxicity dle NCCN                                                                                                                                                                                                                                                      | Léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Další postup a follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1 (mírné)</b><br><br>IA: mírná závažnost, postižení 1–2 kloubů<br><br>M: CK < 1000 mcg/L, mírná slabost a minimální postižení běžných denních aktivit;<br>bez současného výskytu myasthenie gravis a/nebo myokarditidy<br><br>RPM: NCCN nerozlišuje stupeň postižení | IA (G1): NSAID, při nedostatečném efektu prednison 10–20 mg denně, pokud po týdnu nelze snížit dávku, tak navýšit na 30 mg denně, pokud po týdnu nelze snižovat, tak zvážit csDMARD.<br><br>IA (G2): prednison 10–20 mg/den, pokud nelze snižovat po týdnu, pak navýšit na 30 mg/den, pokud nelze snižovat po týdnu, zvážit přidání csDMARD, inhibitorů TNF nebo IL-6<br><br>IA (G3): prednison 20–30 mg/den, pokud nelze snižovat po týdnu, pak přidat csDMARD, anti-TNF nebo IL-6.<br><br>M (G1-G2): prednison 0,5–1 mg/kg/den, pokud není zlepšení, přehodnotit koincidenci myasthenia gravis/myokarditidy a eskalovat protizánětlivou léčbu<br><br>M (G3-4): hospitalizace, konzultace revmatologa/neurologa/kardiologa. Zvážit methylprednisolon 500–1000 mg/den 3 dny a následovně prednison 1 mg/kg/den, po 4 týdnech snižovat o 10 mg každé 2 týdny do 0,5 mg/kg/den, pak o 10 mg/měsíc podle klinického stavu. Přidání csDMARD, pokud není zlepšení po 2–4 týdnech. Ve zvlášť závažných případech zvážení IVIG, mykofenolát mofetil, rituximab, abatacept.<br><br>RPM: Prednison 10–20 mg/den se snižováním 6–8 týdnů, pokud není zlepšení navýšit na 30–40 mg. Pokud nadále není zlepšení/není možné snížení, pak zvážit csDMARD nebo inhibitory IL-6 | IA (G1): lze v ICI pokračovat, pozastavit, pokud nelze snižovat iniciační prednison v dávce 10–20 mg/den<br><br><b>M (G1):</b> pozastavení ICI, zvážít i ukončení<br><br><b>RPM:</b> pokračování v ICI, pozastavit, pokud je podezření na velkobuněčnou arteriitidu, zvážít pozastavení, pokud není efekt prednisonu 10–20 mg/den. |
| <b>Grade 2 (střední)</b><br><br>IA: alespoň jeden kloub postižený těžkým zánětem<br><br>M: Střední bolest spojená s objektivní slabostí a/nebo zvýšením svalových enzymů (CK nebo aldoláza). Omezeny běžné denní aktivity péče o sebe.                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>IA (G2):</b> Zvážít pozastavení ICI<br><b>M (G2):</b> stejně jako G1                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Grade 3 (závažná)</b><br><br>IA: několik postižených kloubů, limitovány aktivity běžného života                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>IA (G3):</b> pozastavení ICI<br><b>M (G3):</b> pozastavení ICI (zvážít ukončení)<br><br>Pravidelná monitorace stavu, konzultace revmatologa, kardiologa, neurologa.                                                                                                                                                             |
| <b>Grade 4 (život ohrožující)</b><br>(není definováno pro IA)                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>M (G4):</b> stejně jako G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

1. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2026. Accessed February 18, 2026. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf).

## 45.10 Hematologická toxicita

Závažná imunitně podmíněná (IR, immune related) hematologická toxicita je relativně vzácná (< 5 %), ale může být spojena s významnou mortalitou. Medián doby do nástupu IR-hematologické toxicity u kombinované imunoterapie je kratší než u monoterapie (12 oproti 25 týdnů). Doposud nejsou známe jasné predisponující rizikové faktory. U pacientů se základními hematologickými poruchami, jako je např. chronická lymfocytární leukémie léčených checkpoint inhibitory (ICI), byl pozorován vyšší výskyt hemolytické anémie. Diagnostický algoritmus a terapie klíčových IR – hematologických toxicit jsou shrnuté v tabulkách níže. U závažných stupních toxicity (stupně  $\geq 3$ ) je nutná úzká spolupráce s hematologem.

**Doporučený postup při výskytu hemolytické anémie**

| Diagnostický algoritmus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Stupeň toxicity dle NCCN                                                                                                   | Léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Krevní obraz + diferenciál (KO+diff) (normocytární/makrocytární anémie; retikulocytóza; hemolýza v krevním nátěru, nízký haptoglobin)</li> <li>Biochemie: elevace LDH, zvýšený nepřímý bilirubin</li> <li>Pozitivní přímý Coombsův test</li> <li>Metabolismus železa, vit. B12 a foláty</li> <li>Vyšetření kostní dřeně jenom při refrakterní AIHA Vyloučení ostatních příčin AIHA:</li> <li>Lékové příčiny (ribavirin, rifampin, metyldopa, interferon, cefalosporiny, peniciliny, NSAID, chinin/chinidin, fludarabin, ciprofloxacin, lorazepam, diklofenak)</li> <li>Infekční příčiny: mykoplazmata, mononukleóza, hepatitida B a C, HIV, parvovirus 19</li> <li>Autoimunitní systémové onemocnění: revmatoidní artritida, lupus, tyreoiditida</li> <li>Lymfoproliferativní onemocnění krve – chronická lymfocytární leukémie</li> </ul> | <b>Grade 1 (mírné)</b><br>Jenom laboratorní průkaz hemolýzy                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>přerušení terapie ICI</li> <li>zvážení vyšetření hematologem</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Grade 2 (střední)</b><br>Průkaz hemolýzy včetně poklesu hemoglobinu o $\geq 20\text{g/L}$ bez nutnosti krevní transfuze | <ul style="list-style-type: none"> <li>přerušení terapie ICI</li> <li>kortikoterapie (prednison <math>1\text{ mg/kg/den}</math>)</li> <li>vyšetření hematologem</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Grade 3 (závažná)</b><br>Hemolýza vyžadující krevní transfúzi                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>ukončení terapie ICI</li> <li>kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon <math>1-2\text{ mg/kg/den po dobu}</math>)</li> <li>Pečlivé zvážení krevní transfuze ke zlepšení symptomů anémie (snaha o minimální podávání transfuzí) a jenom po zahájení léčby i.v. steroidy</li> <li>V případě neúplné odpovědi na steroidy 5.–7. den zvážení terapie rituximabem</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Grade 4</b><br>Život ohrožující hemolýza                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>ukončení terapie ICI</li> <li>kortikosteroidy (methylprednisolon <math>1-2\text{ mg/kg/den po dobu}</math>)</li> <li>Podání krevní transfuzí (snaha o minimální podávání transfuzí) a jenom po zahájení léčby i.v. steroidy</li> <li>V případě neúplné odpovědi na steroidy 3.–5. den zvážení terapie rituximabem</li> </ul>                                                     |

### Doporučený postup při výskytu aplastické anémie /pancytopenie

| Diagnostický algoritmus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Stupeň toxicity dle NCCN                                                                                                                                                                                                                                                                       | Léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnéza a fyzikální vyšetření (pozor na léky: sulfonamidy, chloramfenikol, tyreostatika, antidiabetika, antirevmatika), expozice záření, nedávné virové infekce)</li> <li>KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů</li> <li>Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW</li> <li>Serologie: CMV, HHV6, EBV, parvovirus 19</li> <li>Nutriční hodnocení včetně B12, folátu, železa, vitamínu D</li> <li>LDH v séru, funkce ledvin</li> <li>Biopsie + aspirace kostní dřeně</li> </ul> | <p>Nezávažná aplastická anémie: [nesplňuje min. 2 kritéria pro závažnou aplastickou anémii: absolutní počet retikulocytů <math>&lt; 50-60 \times 10^9/L</math>, počet trombocytů <math>&lt; 20 \times 10^9/L</math> a/nebo absolutní počet neutrofilů <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>]</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>přerušení ICI</li> <li>podpůrná terapie: G-CSF a krevní transfuze</li> <li>pečlivá monitorace a vyšetření hematologem</li> </ul>                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Závažná aplastická anémie [splňuje min 2 kritéria pro závažnou aplastickou anémii, viz výše]</p>                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>kortikosteroidy (methylprednisolon 1–2 mg/kg/den)</li> <li>Pokud nenastane zlepšení po 7 dnech doporučuje se co nejdříve přidat cyklosporin 3–5 mg/kg/den nebo</li> <li>v případě potřeby ATG (antithymocytární globulin)</li> <li>podpůrná terapie: G-CSF a krevní transfuze</li> </ul> |

### Doporučený postup při výskytu trombocytopenie

| Diagnostický algoritmus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Stupeň toxicity dle NCCN                                                   | Léčba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnéza a fyzikální vyšetření (zvláštní pozornost na léky jako fludarabin, ATG, kortikosteroidy, cytotoxická léčba)</li> <li>KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů</li> <li>Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW</li> <li>Biopsie kostní dřeně jenom v případě, že jsou přítomné další cytopenie</li> <li>Vyloučení infekcí: HIV, hepatitida B a C, CMV, a Helicobacter pylori</li> <li>Přímý Combsův test k vyloučení souběžného Evansova syndromu</li> <li>Testování na přítomnost protidestičkových protilátek se obecně nedoporučuje z důvodu nízké citlivosti</li> </ul> | <p><b>Grade 1</b><br/><math>&lt; LLN - 75 \times 10^9/L</math></p>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>možné pokračovat v terapii ICI s pečlivou monitorací KO+diff a známkou krvácení</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>Grade 2</b><br/><math>75 \times 10^9/L - 50 \times 10^9/L</math></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>přerušení terapie ICI</li> <li>pokud nenastane zlepšení do 4–6 týdnů zvážení nasazení kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1 mg/kg/den), následně postupné snížení dávek kortikoidu počas 4–6 týdnů</li> <li>zvážení vyšetření hemalogem</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>Grade 3</b><br/><math>50 \times 10^9/L - 25 \times 10^9/L</math></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ukončení terapie ICI</li> <li>kortikosteroidy (prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den)</li> <li>pokud je potřeba rychlého zvýšení trombocytů lze ke kortikosteroidům přidat intravenózní imunoglobuliny (IVIg) – (1 g/kg jako jednorázová dávka; lze v případě potřeby opakovat)</li> <li>pokud léčba první linie selže, lze zvážit rituximab, splenektomii, agonisty trombopoetinového receptoru nebo</li> <li>imunosupresiva druhé linie jako cyklosporin, azathioprin</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>Grade 4</b><br/><math>&lt; 25 \times 10^9/L</math></p>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### Doporučený postup při výskytu izolované neutropenie

| Diagnostický algoritmus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Stupeň toxicity dle NCCN                        | Léčba                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>KO+diff, krevní nátěr, počet retikulocytů</li> <li>Základní biochemické vyšetření včetně CRP a FW</li> <li>Vyloučení /potvrzení lymfadenopatie, hepatosplenomegalie</li> <li>Nutriční hodnocení včetně B12, folátu, železa, vitamínu D</li> <li>Možná pozitivita protilátek proti neutrofilům</li> <li>Vyšetření sternální punkce a trepanobiopsie kostní dřeně k vyloučení aplastické anémie, MDS, akutní leukemie, leukemie z vlasatých lymfocytů</li> <li>Vyloučení sekundární příčiny: <ul style="list-style-type: none"> <li>Poléková: [chloramfenikol, trimetoprim-sulfametoxazol, vankomycin, sulfasalazin, tiklopidin, prokainamid, klozapin</li> <li>Předchozí cytotoxická terapie, radioterapie</li> <li>Infekce: Serologie: HIV, hep. B a C, EBV, CMV, parvovirus 19</li> </ul> </li> </ul> | <b>Grade 1</b><br>ANC $1,5 - 1,9 \times 10^9/L$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktuálně neexistuje doporučení dle NCCN nebo ESMO guidelines</li> </ul>                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Grade 2</b><br>ANC $1,0 - 1,5 \times 10^9/L$ |                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Grade 3</b><br>ANC $0,5 - 1,0 \times 10^9/L$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF</li> <li>Orální nebo IV steroidy [prednison nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den]</li> <li>Další látky: IVIG, mykofenolát mofetil, cyklosporin, ATG</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Grade 4</b><br>$< 0,5 \times 10^9/L$         |                                                                                                                                                                                                             |

#### Literatura

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
2. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217-1238. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001
3. Rogers BB, Zawislak C, Wong V. Management of Hematologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Adv Pract Oncol*. 2021;12(4):392-404. doi:10.6004/jadpro.2021.12.4.4
4. Zhuang J, Du J, Guo X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events. *Thorac Cancer*. 2020;11(3):799-804. doi:10.1111/1759-7714.13281
5. National Comprehensive Cancer Network. (2025). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of ImmuneCheckpoint Inhibitor-Related Toxicities; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ici\\_tox.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ici_tox.pdf)

#### 45.11 Infuzní reakce

- dělí se na alergické reakce (imunitně podmíněné, např. anafylaktická reakce) a na neimunitně podmíněné reakce (pseudoalergické/anafylaktoidní reakce, např. CRS = cytokine-release syndrome, který se typicky objevuje při CART-cell terapii, je způsoben uvolněním cytokinů z buněk, klinicky se manifestuje nauzeou, cefaleou, tachykardií, hypotenzí, exantémem a dušností),
- incidence výskytu infuzních reakcí při podávání checkpoint inhibitorů je velmi nízká (méně než 1 % nežádoucích účinků v klinických studiích fáze III), většina z nich jsou mírné a střední intenzity (G1 a G2), nejčastěji se klinicky vyskytují subfebrilie až febrilie, zimnice, cefalea a nauzea,
- G3 a G4 infuzní reakce se vyskytují u méně než 1 % pacientů,
- nejčastěji byly pozorovány infuzní reakce po podání avelumabu (PD-L1 inhibitoru), a to až u 25 % pacientů, kterým byl podáván (G3-G4 toxicita u 0,7 % pacientů), většinou se objevují během prvních čtyř cyklů podávání léčiva, proto je zde indikována premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) a antipyretikem (paracetamol 500 mg p.o.) během prvních 4 cyklů, poté lze premedikaci vysadit,
- incidence infuzních reakcí u vybraných checkpoint inhibitorů: atezolizumab (1–2 %), ipilimumab (2–5 %), nivolumab (5 %), pembrolizumab (3 %), u těchto léčiv není premedikace standardně doporučována.

| Typ reakce a stupeň toxicity (CTCAE v5)<br>Léčba | G1                                                                                                                                                                                                                                                         | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infuzní reakce<sup>a</sup></b>                | mírné přechodné reakce nevyžadující přerušení infuze léčiva, bez nutnosti intervence                                                                                                                                                                       | reakce vyžadující přerušení infuze léčiva nebo zahájení terapie, což vede k rychlé odezvě                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Léčba a další doporučení</b>                  | bez léčby či symptomatická léčba (antipyretika, antiemetika, antihistaminika, analgetika, anxiolytika, ev. i.v. hydratace)<br><br>před aplikací dalšího cyklu<br>premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátorem (ranitidin 50 mg i.v.) | antihistaminika (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátory (ranitidin 50 mg i.v.), analgetika, antiemetika, anxiolytika, i.v. hydratace, oxygenoterapie je-li třeba<br><br>po odeznění všech symptomů pokračování v infuzi léčiva se snížením rychlosti na ½ + před dalším cyklem léčby premedikace (antihistaminika+ H2-blokátory), ev. lze zvážit kortikosteroidy                        |
| <b>Alergické reakce<sup>b</sup></b>              | mírné přechodné reakce nevyžadující přerušení infuze léčiva, bez nutnosti intervence                                                                                                                                                                       | reakce vyžadující přerušení infuze léčiva nebo zahájení terapie, což vede k rychlé odezvě                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Léčba a další doporučení</b>                  | bez léčby či symptomatická léčba (antipyretika, antihistaminika, anxiolytika)<br><br>před aplikací dalšího cyklu<br>premedikace antihistaminikem (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátorem (ranitidin 50 mg i.v.)                                              | antihistaminika (bisulepin 1 mg i.v.) + H2-blokátory (ranitidin 50 mg i.v.), antipyretika (paracetamol 1 g i.v.), i.v. hydratace, anxiolytika, oxygenoterapie je-li třeba<br><br>po odeznění všech symptomů pokračování v infuzi léčiva se snížením rychlosti na ½ + před dalším cyklem léčby premedikace (antihistaminika+H2-blokátory+paracetamol), ev. lze zvážit kortikosteroidy |
| <b>Anafylaxe<sup>c</sup></b>                     | –                                                                                                                                                                                                                                                          | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Typ reakce a stupeň toxicity (CTCAE v5)<br>Léčba | G3                                                                                                                                                                                                                       | G4                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infuzní reakce<sup>a</sup></b>                | protrahovaná reakce i po přerušení infuze léčiva nebo podání záchranné medikace či recidivující symptomy po úvodním zlepšení, indikována hospitalizace                                                                   | život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP                                                  |
| <b>Léčba a další doporučení</b>                  | léčba symptomatická (antihistaminika, H2-blokátory, kortikoidy- metyl/prednisolon 1–2 mg/kg à 6 hod. i.v., anxiolytika, antipyretika, i.v. hydratace, oxygenoterapie<br><br>trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem | oběhová a dechová podpora, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa<br><br>trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem |
| <b>Alergické reakce<sup>b</sup></b>              | protrahovaná reakce i po přerušení infuze léčiva nebo podání záchranné medikace či recidivující symptomy po úvodním zlepšení, indikována hospitalizace                                                                   | život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP (oběhová a dechová podpora)                      |
| <b>Léčba a další doporučení</b>                  | léčba stejná jako u infuzní reakce G3, viz výše<br><br>trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem                                                                                                                      | oběhová a dechová podpora, korekce vnitřního prostředí, parenterální výživa<br><br>trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem |
| <b>Anafylaxe<sup>c</sup></b>                     | bronchospasmus, +/-urtika, angioedém, hypotenze, vyžaduje okamžitou parenterální léčbu                                                                                                                                   | život ohrožující reakce, indikována urgentní intervence s hospitalizací na JIP (oběhová a dechová podpora)                      |
| <b>Léčba a další doporučení</b>                  | adrenalin 0,2–0,5 mg i.m. à 5–15 min., kortikoidy, i.v. hydratace, oxygenoterapie<br><br>trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem                                                                                    | trvalé ukončení léčby checkpoint inhibitorem                                                                                    |

- <sup>a</sup> **Definice infuzní reakce:** nežádoucí reakce na infuzi či farmakologickou nebo biologickou složku, klinicky se manifestují nejčastěji febriliemi, zimnicemi, třesavkami, urtikou, pruritem, angioedémem, exantémem, cefaleou, hypertenzí nebo hypotenzí, dušností, kašlem, nauzeou, pocením, vertigem, bolestmi břicha, artralgiemi, myalgiemi
- <sup>b</sup> **Definice alergické reakce:** nežádoucí reakce lokální nebo celkové odpovědi na expozici alergenů, klinicky se manifestuje návaly horkosti, exantémem a subfebriliemi
- <sup>c</sup> **Definice anafylaxe:** akutní zánětlivá reakce způsobená uvolněním histaminu a histaminu podobných látek z mastocytů způsobující hypersenzitivní imunitní reakci, klinicky se manifestuje dušností, vertigem, hypotenzí, cyanózou, poruchou vědomí a může vést rychle k úmrtí

Literatura:

1. Roselló, S., Blasco, I., García Fabregat, L., Cervantes, A., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee (2017). Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(suppl\_4), iv100–iv118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216>
2. Thompson, J. A., Schneider, B. J., Brahmer, J., Achufusi, A., Armand, P., Berkenstock, M. K., Bhatia, S., Budde, L. E., Chokshi, S., Davies, M., Elshoury, A., Gesthalter, Y., Hegde, A., Jain, M., Kaffenberger, B. H., Lechner, M. G., Li, T., Marr, A., McGettigan, S., McPherson, J., ... Hang, L. (2022). Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 20(4), 387–405. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>