

Management gastrointestinálních nežádoucích účinků onkologické léčby:

část 2: Nausea, zvracení, imunitně podmíněné gastrointestinální nežádoucí účinky

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.^{1,2,3}, PharmDr. Miroslav Turjap, Ph.D.⁴

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

³Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Oddělení klinické farmacie, Lékárna FN Ostrava

Gastrointestinální nežádoucí účinky jsou u pacientů s nádorovým onemocněním běžné a mohou být facilitovány i samotným onemocněním. Zhoršují kvalitu života, mohou vést k předčasnému ukončení terapie, a tím nepříznivě ovlivnit výsledky léčby. V krajním případě mohou vést dokonce k úmrtí pacienta. Onkologická terapie doznala v posledních dekádách podstatných změn. Objevila se řada nových terapií, bohužel však tyto přístupy přinesly také nové, dříve nevídané spektrum nežádoucích účinků. První samostatná část tohoto článku se věnovala průjmu, obstipaci, mukozitidě a anorexii. Tato druhá část probírá nevolnost, zvracení a imunitně podmíněné gastrointestinální nežádoucí účinky protinádorové chemoterapie a imunoterapie a diskutuje vhodný management těchto komplikací.

Klíčová slova: gastrointestinální nežádoucí účinky, chemoterapie, imunoterapie, nevolnost, zvracení, imunitně podmíněné nežádoucí účinky.

Management of gastrointestinal adverse effects of cancer treatment part 2: Nausea, vomiting, immune-related gastrointestinal adverse effects

Gastrointestinal adverse effects are common in patients with cancer and can be exacerbated by the disease itself. These adverse effects lead to decreased quality of life and may result in discontinuation of therapy and worsening of treatment outcomes. In extreme cases, adverse effects may even result in patient death. Oncology therapy has undergone significant changes in recent decades, introducing a range of new treatments. Unfortunately, these advancements have also brought about a previously unseen spectrum of adverse effects. The first separate part of this article was devoted to diarrhoea, constipation, mucositis and anorexia. This second part discusses nausea, vomiting, and immune-related gastrointestinal adverse events of anticancer chemotherapy and immunotherapy and discusses the appropriate management of these complications.

Key words: gastrointestinal adverse effects, chemotherapy, immunotherapy, nausea, vomiting, immune-related adverse events.

Úvod

Protinádorová léčba způsobuje řadu nežádoucích účinků, z nichž gastrointestinální symptomy jsou ty nejběžnější. Významný posun v onkologické léčbě směrem k personalizované farmakoterapii a imu-

noterapii vedl k výraznému zvýšení míry přežití pacientů. Současně mnoho těchto terapií přináší významné, dříve nevídané nežádoucí účinky. Až 25 % léčených pacientů uvádí sníženou kvalitu života kvůli chronickým fyzickým problémům po této léčbě, přičemž gastrointes-

tinální (GI) symptomy jsou nejčastější a nejvíce spojeny se sníženou kvalitou života. Mohou také vést k předčasnému ukončení terapie, což má také důsledky pro její účinnost a přežití, popř. možnosti nasazení další linie léčby (1). V tomto textu se věnujeme chemoterapií indukované nevolnosti a zvracení (CINV) a imunitně podmíněným GI nežádoucím účinkům (NÚ) inhibitorů kontrolního bodu imunitního systému (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI), kde mezi nejčastější problémy patří autoimunitní kolitida, hepatitida a pankreatitida. Tyto NÚ jsou samostatně zpracovány v Modré knize České onkologické společnosti.

Chemoterapií indukovaná nausea a zvracení (CINV)

Nausea a zvracení jsou velmi dobře známé a obávané vedlejší účinky chemoterapie. Literatura ukazuje, že 60–80 % pacientů s nádorovými onemocněními trpí chemoterapií indukovanou nauzeou a zvracením, pokud nejsou léčeni. Cílem komplexní terapie je především prevence nevolnosti a zvracení než léčba již vzniklých obtíží. Navíc účinnost samotných antiemetik je v prevenci vyšší než při jejich léčebném podání (2).

Neovlivnitelné faktory, které zvyšují riziko nevolnosti a zvracení, jsou ženské pohlaví a nižší věk (3, 4). Modifikovatelné rizikové faktory zahrnují výběr konkrétní látky, rychlost podání a dávku (5, 6).

Patogeneze chemoterapií indukovaného zvracení je komplikovaná. Předpokládá se, že existuje několik propojených neuronálních oblastí v prodloužené míše, které tvoří centrum zvracení. Rozlišujeme chemorecepční spouštěcí zónu v area postrema, která se nachází vně hematoencefalické bariéry, a centrum pro zvracení, které tvoří soubor jader včetně dorzálního motorického jádra vagu a nucleus tractus solitarius.

Enteroendokrinní buňky v GI sliznici jsou stimulovány cytostatiky k uvolňování mediátorů, jako jsou prostaglandiny, serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), cholecystokinin a substance P, které stimulují vagové aferenty a spouštějí emetický reflex (7–10). Stimulace 5-HT₃ receptorů (centrálních i periferních) se zdá být jedním z nevýznamnějších spouštěčů akutní nauzey a zvracení. Vedle serotoninu se v patogenезi zvracení uplatňují i další receptorové systémy a specifické receptory: dopaminový (především D2), opioidní, histaminový (H1), muskarinový (M1), neurokininový (NK1), glutamátergní. Substance P je dalším mediátorem, o kterém se předpokládá, že spouští emetický reflex při vazbě na NK1 receptor (7, 8).

V zásadě rozlišujeme následující typy CINV (8):

- **Akutní** nausea a zvracení se objevují do 24 hodin od zahájení protinádorové léčby.
- **Opožděná** nausea a zvracení se objevují za 24 až 120 hodin (den 2. až 5., výjimečně až do sedmého dne od zahájení léčby).
- **Anticipační** nausea a zvracení se vyskytují před zahájením dalšího cyklu léčby (na podkladě podmíněného reflexu po prodělané nevolnosti a zvracení).
- **Průlomové** zvracení nastupuje i přes optimální antiemetickou profylaxi.
- **Refrakterní** nausea a zvracení přetrvávají i po záchranné antiemetické léčbě.

- **Chronická** nausea a zvracení se vyskytují u pacientů s pokročilým onemocněním a mohou mít různou etiologii (GIT, kraniální, metabolické, léčbou indukované (morfin, chemoterapie, radioterapie)).

Další příčiny nauzey a zvracení, které je třeba vyloučit, mohou zahrnovat následující stavy:

Částečná nebo úplná obstrukce střev – mezi symptomy patří bolest břicha, nadýmání a zvracení; stav vyžaduje okamžitou reakci a často chirurgický zásah k odstranění překážky.

Vestibulární dysfunkce – způsobená poškozením vnitřního ucha nebo vestibulárního nervu, může vést k závratím, nevolnosti a problémům s rovnováhou. Tento stav může být důsledkem nádorového onemocnění i samotné terapie.

Mozkové metastázy – mohou způsobit bolesti hlavy, nevolnost, zvracení a neurologické symptomy. Léčba obvykle zahrnuje kombinaci chirurgie, radioterapie a chemoterapie.

Elektrolytová nerovnováha – hyperkalcemie, hyperglykemie nebo hyponatremie mohou vést k nevolnosti a zvracení. Příčinou iontové dysbalance může být jak základní onemocnění, tak i konkomitantní terapie nebo samotná farmakoterapie.

Uremie – z důvodu selhání ledvin, může vyvolat nevolnost a zvracení.

Gastroparéza – může být způsobena nádorem nebo chemoterapií (například vinkristinem), další příčinou gastroparézy může být diabetes mellitus.

Nadměrná sekrece – u pacientů s nádory hlavy a krku může docházet k nadměrné sekreci slin a hlenu, což způsobuje nevolnost a zvracení. Tento problém často vyžaduje kombinaci farmakologické a podpůrné péče.

Maligní ascites – hromadění tekutiny v břišní dutině kvůli nádoru; léčba zahrnuje odstranění tekutiny a zaměření se na základní onemocnění.

Psychosomatické faktory – úzkost a anticipační nausea a zvracení jsou běžné u pacientů, kteří očekávají léčbu. Psychologická podpora a farmakologické intervence (NK1 antagonisté, psychofarmaka) mohou pomoci zmírnit tyto symptomy.

Vlastní doporučené postupy pro zvládání CINV vydávají odborné společnosti MASCC/ESMO a NCCN, ve kterých je chemoterapie rozdělována na základě emetogenity na 4 stupně: high ($\geq 90\%$) – moderate (30–90 %) – low (10–30 %) – minimal $\leq 10\%$ (11, 12). V doporučených postupech pak odborné společnosti rozlišují různé úrovně evidence i síly doporučení. Doporučení vycházejí z údajů založených na důkazech (úroveň důkazů) a z kolektivního odborného názoru autorů („grade“). MASCC/ESMO rozlišuje pět úrovní evidence (I–V) a čtyři stupně doporučení (A–D), zatímco metodologie NCCN kategorizuje důkazy a konsenzus pro doporučené postupy do čtyř kategorií (6, 11, 12).

Doporučené postupy v České republice jsou přehledně zpracovány v rámci Modré knihy České onkologické společnosti (2). Riziko nauzey a zvracení lze snížit i vlastním režimem a optimalizací podání – prodloužením/zpomalením infuze, pečlivým dodržováním premedikací a časového rozestupu mezi jednotlivými podáními všech premedikací a chemoterapie (především podání glukokortikoidů, antihistaminik, setronů). Riziko CINV se mezi originálním přípravkem a generiky/biosimilars neliší (4). Léčba by měla být přizpůsobena pacientům na základě očekávaného rizika emeze (2, 6, 8, 11, 12).

Doporučení pro prevenci a léčbu nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)

Jak NCCN, tak nově i doporučené postupy MASCC/ESMO doporučují čtyřkombinaci, která zahrnuje podání 5-HT₃ antagonisty (setronů, 5-HT₃ RA), dexametazonu, antagonisty NK1-receptoru (rec. pro substanci P/neurokinin 1; aprepitant, fosaprepitant, netupitant, fosnetupitant nebo rolapitant) a olanzapinu před chemoterapií (4, 9). Netupitant/fosnetupitant se podává s palonosetronem jako součást fixní kombinace NEPA (preparát Akynzeo). Olanzapin se doporučuje v dávce 5–10 mg v jedné večerní dávce (některé novější zkušenosti ukazují, že i dávka 2,5 mg je dostatečně účinná a přitom snižuje potenciál nežádoucích účinků) (4).

Při vědomí enzymové inhibice aprepitantem a netupitantem se dávka glukokortikoidu snižuje na polovinu. 5-HT₃ RA jsou v injekční formě a jiných LF při dodržení adekvátního dávkování terapeuticky ekvivalentní (4). Z pohledu kardiovaskulární bezpečnosti se jako nejvýhodnější 5-HT₃ RA jeví palonosetron (4, 13–15). Superiorita jakéhokoliv NK1 RA nebyla nikdy spolehlivě prokázána (4, 9).

Prevence opožděné nevolnosti a zvracení po chemoterapii s vysokým rizikem emetogenity kromě kombinace antracyklin/cyklofosfamid (A/C)

Pokud jsou pacienti léčeni kombinací 5-HT₃ RA + dexametazon + NK1 RA + olanzapin k prevenci akutní nevolnosti a zvracení, doporučuje se pokračovat s dexametazonem a olanzapinem ve dnech 2–4 k prevenci opožděné nevolnosti a zvracení.

Prevence opožděné nevolnosti a zvracení po chemoterapii na bázi A/C s vysokým rizikem emetogenity

U žen léčených kombinací 5-HT₃ RA + dexametazon + NK1 RA + olanzapin k prevenci akutní nevolnosti a zvracení se doporučuje pokračovat s olanzapinem ve dnech 2–4 k prevenci opožděné nevolnosti a zvracení.

Prevence akutní a opožděné nevolnosti a zvracení při středně emetogenní chemoterapii (MEC) (4, 9, 11)

Akutní nevolnost a zvracení: Doporučuje se dvousložkový režim s jednorázovými dávkami setronu a dexametazonu, alternativně pak NK1 RA nebo olanzapin.

Opožděná nevolnost a zvracení: Glukokortikoidy nebo jiná antiemetika by se rutinně neměla podávat po prvním dni chemoterapie. V případě použití aprepitantu v den 1 (125 mg) se podává 80 mg i ve dnech 2 a 3.

V případě režimů s karboplatinou AUC ≥5 se doporučuje tříložkový režim včetně NK1 RA, podobně se **pro režimy s oxaliplatinou** u žen pod 50 let ke dvousložkovému režimu (setron + dexametazon) doporučuje přidat NK1 RA.

Prevence akutní a opožděné nevolnosti a zvracení při chemoterapii s nízkým nebo minimálním rizikem (4, 9, 11)

Akutní nevolnost a zvracení při chemoterapii s nízkým rizikem:

Pro profylaxi lze zvážit jedno antiemetikum, jako je dexametazon, 5-HT₃ RA nebo dopaminový antagonist, např. metoklopramid.

Akutní nevolnost a zvracení při chemoterapii s minimálním rizikem:

Před chemoterapií s minimálním rizikem by nemělo být rutinně podáváno antiemetikum pacientům bez anamnézy nevolnosti a zvracení, podobně se zde nedoporučuje rutinní podávání antiemetik pro prevenci opožděné nevolnosti a zvracení.

Doporučení zmiňují i alternativní přístupy v případě špatné tolerance nebo účinnosti, jako např. kanabinoidy pro průlomové zvracení, eventuálně benzodiazepiny, haloperidol, popř. některá další antipsychotika. Vhodné je použití antiemetika s odlišným mechanismem účinku, než byla použita v profylaxi. V praxi se někdy bohužel setkáváme s ne zcela vhodným kombinováním více prokinetik současně, popř. dlouhodobějším podáváním setronů ve zvýšené dávce (2 × 8 mg ondansetronu), které nemají racionální opodstatnění nebo přinášejí riziko komplikací a nežádoucích účinků (zácpa, prodloužení QT intervalu).

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE) checkpoint inhibitorů

Protinádorová imunoterapie checkpoint inhibitory (monoklonální protilátky proti CTLA-4, PD-1 a PD-L1) byla jedním z největších průlomů farmakoterapie nejen solidních nádorů. Některé nádory disponují mechanismy, které jim umožňují uniknout rozpoznání T-buňkami, a tím se vyhnout imunitnímu systému (40). ICI jsou monoklonální protilátky, které tyto mechanismy potlačují a stimulují imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Existují tři cíle pro ICI: protilátky proti cytotoxickému T-lymfocytárnímu antigenu 4 (CTLA-4), protilátky proti receptoru pro programovanou smrt-1 (PD-1) a jeho ligandu PD-L1. Bohužel, cenou za jejich vyšší účinnost jsou vzácné, avšak často život ohrožující imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Incidence jakéhokoli irAE může u checkpoint inhibitorů dosahovat až 60 % u monoterapie, 80 % u kombinované terapie, v případě těžších stupňů (G3–4) pak 10–30 % (16, 17). Profil nežádoucích účinků ICI je spojen s dlouhodobou aktivací T-buněk. Nežádoucí účinky se obvykle objeví do 6 týdnů od zahájení imunoterapie, ale mohou se objevit i po mnohem delší době, a dokonce i po ukončení léčby (18–21). Přinejmenším u CTLA-4 monoklonálních protilátek se zdá, že efekt terapie koreluje s irAE (22, 23). V GI traktu může vést terapie ICI k rozvoji ezofagitidy, gastroenteritidy, kolitidy a hepatitidy, přičemž nejproblematictější je pravděpodobně autoimunitní kolitida a hepatitida. Imunitně podmíněné GI nežádoucí účinky ICI představují cca 30 % všech nežádoucích účinků souvisejících s podáním ICI (24). Pravidelně aktualizované doporučené postupy pro management irAE vydávají onkologické společnosti ASCO a NCCN (25–27) a jsou také implementovány v Modré knize České onkologické společnosti (2).

Autoimunitní kolitida

Nejčastějším nežádoucím účinkem imunoterapie je průjem. Jeho frekvence se pohybuje mezi cca 20 a 50 %, v závislosti na konkrétní látce (16, 21) s vyšší frekvencí udávanou u anti-CTLA-4. Přibližně 3 % případů průjmu spojeného s imunoterapií jsou stupně 3 nebo vyšší (dle Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE 5.0), což vyžaduje hospitalizaci a většinou je terapie ukončena. Kolitida způsobená imunoterapií má udávanou incidenci 2 % (28), která se zvyšuje na 12 %, pokud jsou terapie kombinovány (29, 30). V případě anti-CTLA-4 je riziko vzniku těžké kolitidy

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

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

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

Autoimunitní hepatitida (AIH)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IR-gastritida

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

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

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

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

příznaky pankreatitidy nebo jsou zjištěny patologické nálezy na CT, je doporučeno přerušit imunoterapii. Léčba těžké akutní pankreatitidy zahrnuje přerušení terapie ICI, intravenózní hydrataci a analgezii, přičemž role kortikosteroidů zůstává nejasná (2, 27).

Závěrem

Gastrointestinální nežádoucí účinky zůstávají jedním z nejvýznamnějších problémů spojených s onkologickou léčbou, zejména s moderními přístupy, jako jsou personalizovaná farmakoterapie a imunoterapie.

LITERATURA

- Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Glass TA, Kawachi I. The association of treatment-related symptoms with quality-of-life outcomes for localized prostate carcinoma patients. *Cancer*. Feb 01 2002;94(3):862-71. doi:10.1002/cncr.10248.
- Kiss I. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. vol 30. Masarykův onkologický ústav; 2024.
- du Bois A, Meerpohl HG, Vach W, Kommiss FG, Fenzl E, Pfeleiderer A. Course, patterns, and risk-factors for chemotherapy-induced emesis in cisplatin-pretreated patients: a study with ondansetron. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):450-7. doi:10.1016/s0959-8049(05)80075-9.
- NCCN. NCCN Guidelines Antiemesis. 1220232024. p. 81.
- Kennedy SKF, Goodall S, Lee SF, et al. 2020 ASCO, 2023 NCCN, 2023 MASCC/ESMO, and 2019 CCO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer*. Apr 10 2024;32(5):280. doi:10.1007/s00520-024-08462-x.
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer. 2022. p. 1-198.
- Saito R, Takano Y, Kamiya HO. Roles of substance P and NK(1) receptor in the brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci*. Feb 2003;91(2):87-94. doi:10.1254/jphs.91.87.
- Gupta K, Walton R, Kataria S. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. *Cancer treatment and research communications*. 2021;26:100278.
- Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open*. Feb 2024;9(2):102195. doi:10.1016/j.esmoop.2023.102195.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. Jun 5 2008;358(23):2482-94. doi:10.1056/NEJMra0706547 358/23/2482 [pii]
- Scotté F, Schwartzberg L, Iihara H, et al. 2023 updated MASCC/ESMO Consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetic risk antineoplastic agents. *Support Care Cancer*. Dec 20 2023;32(1):45. doi:10.1007/s00520-023-08222-3.
- (NCCN) NCCN. NCCN Guidelines Antiemesis. 1220232024. p. 366.
- Brygger L, Herrstedt J, (AgeCare) AoGCR. 5-Hydroxytryptamine₃ receptor antagonists and cardiac side effects. *Expert Opin Drug Saf*. Oct 2014;13(10):1407-22. doi:10.1517/14740338.2014.954546.
- Chow R, Tsao M, Chiu L, et al. Efficacy of the combination neurokinin-1 receptor antagonist, palonosetron, and dexamethasone compared to others for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. Apr 2018;7(2):221-233. doi:10.21037/apm.2018.03.09
- Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. Jun 2014;22(6):1685-97. doi:10.1007/s00520-014-2175-6.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. May 21 2015;372(21):2006-17. doi:10.1056/NEJMoa1414428.
- Shulgin B, Kosinsky Y, Omelchenko A, et al. Dose dependence of treatment-related adverse events for immune checkpoint inhibitor therapies: a model-based meta-analysis. *Oncoimmunology*. May 21 2020;9(1):1748982. doi:10.1080/2162402X.2020.1748982
- Jeay M, Carbone F, Robert C, Mussini C, Bellanger C, Meyer A. Chronic gastrointestinal immune-related adverse events in patients exposed to immune checkpoint inhibitors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Apr 2024;48(4):102311. doi:10.1016/j.clinre.2024.102311.
- Pernot S, Ramtoul T, Taieb J. Checkpoint inhibitors and gastrointestinal immune-related adverse events. *Curr Opin Oncol*. Jul 2016;28(4):264-8. doi:10.1097/CCO.0000000000000292
- Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. Jul 2016;27(7):1362. doi:10.1093/annonc/mdw141.
- Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. Aug 2015;42(4):406-17. doi:10.1111/apt.13281
- Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. May 20 2006;24(15):2283-9. doi:10.1200/JCO.2005.04.5716.
- Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol*. Sep 01 2005;23(25):6043-53. doi:10.1200/JCO.2005.06.205.
- Tran T, Tran NGT, Ho V. Checkpoint Inhibitors and the Gut. *J Clin Med*. Feb 04 2022;11(3) doi:10.3390/jcm11030824.
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024. p. 1-155.
- 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*. Dec 20 2021;39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440.
- 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*. Dec 2022;33(12):1217-1238. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- De Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res*. Apr 2017;5(4):312-318. doi:10.1158/2326-6066.CIR-16-0237.
- Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. Sep 24 2015;373(13):1270-1. doi:10.1056/NEJMc1509660
- Larkin J, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clin Cancer Res*. Sep 01 2023;29(17):3352-3361. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-3145.
- O'Reilly M, Mellotte G, Ryan B, O'Connor A. Gastrointestinal side effects of cancer treatments. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320970354. doi:10.1177/2040622320970354
- Heinzerling L, Goldering SM. A review of serious adverse effects under treatment with checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*. Mar 2017;29(2):136-144. doi:10.1097/CCO.0000000000000358.
- Shivaji UN, Jeffery L, Gui X, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated gastrointestinal and hepatic adverse events and their management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819884196. doi:10.1177/1756284819884196.
- Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. May 2017;66(5):581-592. doi:10.1007/s00262-017-1962-6.
- Postow M, Johnson D. Toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. In: UpToDate, editor. 2024.
- Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and hepatic toxicities of checkpoint inhibitors: algorithms for management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;38:13-19.
- Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015 Apr-Jun 2015;80(2):150-9. doi:10.1016/j.rgmx.2015.04.001.
- Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(24):2654.
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 12024 — December 7, 20232024.
- Bhatia S, Huber BR, Upton MP, Thompson JA. Inflammatory enteric neuropathy with severe constipation after ipilimumab treatment for melanoma: a case report. *J Immunother*. 2009;32(2):203-5. doi:10.1097/JI.0b013e318193a206.
- Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Franques J, Cantais E, Richard MA, Grob JJ. A severe case of ipilimumab-induced guillain-barré syndrome revealed by an occlusive enteric neuropathy: a differential diagnosis for ipilimumab-induced colitis. *J Immunother*. Jan 2013;36(1):77-8. doi:10.1097/JI.0b013e31827807dd.

Efektivní management těchto nežádoucích účinků, zahrnující preventivní opatření, včasnou identifikaci a adekvátní léčbu, je klíčový pro optimalizaci výsledků onkologické terapie. V důsledku může správný management pomoci pokračovat v terapii a především zvýšit kvalitu života. Sdílení znalostí a zkušeností mezi odbornou veřejností včetně farmaceutů je nezbytné pro zlepšení péče o pacienty a minimalizaci negativních dopadů léčby na jejich kvalitu života.

Tato publikace vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1722/2024), kterou poskytlo MŠMT.