

na 2023 je však i u nás nově z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazena adjuvantní léčba vysoce rizikových renálních karcinomů monoterapií pembrolizumabem (17).

Ačkoli léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků zajišťuje v systému péče klinický onkolog či intenzivista, je k jejich úspěšnému zvládnutí zcela zásadním momentem stav pacienta včas rozpoznat, správně jej vyhodnotit a bezodkladně zahájit terapii. Ošetřující lékař se tak neobejde bez spolupráce se všemi odborníky, kteří do péče o pacienta vstupují, protože je ideálem, aby byli všichni zúčastnění alespoň v základních obrysech obeznámeni jak se symptomatikou imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jejich riziky, tak i se základními principy jejich zvládnutí.

Kombinované režimy

První kombinací, jež pronikla do klinických doporučení v rámci první linie paliativní terapie mRCC, se stal ipilimumab s nivolumabem. Postupem času pak bylo z výsledků jednotlivých klinických studií stále více patrné, že kombinovaným režimům patří budoucnost, a to nejen jedná-li se o kombinaci dvou checkpoint inhibitorů, ale nověji též i režimů založených na kombinaci checkpoint inhibitoru s TKI.

Do podzimu 2023 byla u pacientů ve středním a vyšším riziku (dle IMDC) jedinou u nás dostupnou kombinací v první linii léčby kombinovaná terapie ipilimumabem s nivolumabem. Spektrum nežádoucích účinků je zde obdobné jako u monoterapie, pouze se pochopitelně zvyšuje riziko jejich výskytu, a to zejména v časné fázi léčby. Důvodem je fakt, že je léčebné schéma zahájeno nejprve čtyřmi podáními kombinované terapie, po nichž následuje udržovací fáze v podobě monoterapie nivolumabem (18). Způsob managementu nežádoucích účinků je v případě kombinace dvou checkpoint inhibitorů v zásadě totožný jako u monoterapie (viz výše).

Donedávna byla jedinou dostupnou terapií kombinující TKI s checkpoint inhibitorem, jež byla v ČR hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze u dobré prognostické skupiny (dle IMDC), axitinib s avelumabem. Recentně vstoupila na scénu též kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem, a to pro skupinu pacientů

ve středním a vysokém riziku (6). Lze navíc doufat, že časem dojde v souladu s mezinárodními doporučeními k dalšímu rozšiřování spektra pojišťovny hrazených kombinací checkpoint inhibitorů s TKI.

Důležité je v tomto kontextu zmínit, že u kombinací imunoterapie s TKI byla v regist-

račních klinických studiích, jež jsou uvedeny v úvodu článku, zaznamenána relativně vysoká incidence závažnější toxicity, a to konzistentně napříč hodnocenými kombinacemi (Tab. 5). Je třeba též zdůraznit, že komparátor (sunitinib) vykazoval v těchto studiích vyšší profil toxicity než ve své registrační

Tab. 4. Nejfrekventovanější imunitně podmíněné toxicity

Kožní	vyrážka bulózní dermatitida vážné kožní nežádoucí účinky (SCAR)
Gastrointestinální	kolitida hepatitida
Plicní	pneumonitida
Endokrinní	primární hypotyreóza hypertyreóza primární adrenální insuficience hypofyzitida diabetes
Muskuloskeletální	artritida myozitida polymyalgie
Ledvinné	nefritida
Neurologické	myastenia gravis Guillainův-Barrého syndrom periferní neuropatie autonomní neuropatie aseptická meningitida encefalitida transverzální myelitida
Hematologické	hemolytická anémie získaná trombotická trombocytopenická purpura (TTP) hemolyticko-uremický syndrom (HUS) aplastická anémie lymfopenie imunitní trombocytopenie (ITP) získaná hemofilie A
Kardiovaskulární	myokarditida perikarditida arytmie komorová dysfunkce se srdečním selháváním a vaskulitidou žilní tromboembolismus
Okulární	uveitida/iritiditida episkleritida

Tab. 5. Přehled nejčastějších nežádoucích účinků u kombinačních režimů v terapii mRCC (seřazeny sestupně dle frekvence)

Nejčastější nežádoucí účinky	Jakéhokoli stupně	Třetího a vyššího stupně
CheckMate214 (ipilimumab + nivolumab)	únava pruritus průjmy	únava průjmy vyrážka
KEYNOTE 426 (axitinib + pembrolizumab)	průjmy hypertenze hypotyreóza	hypertenze elevace ALT průjmy
JAVELIN Renal 101 (axitinib + avelumab)	průjmy hypertenze únava	hypertenze průjmy elevace ALT
CheckMate 9ER cabozantinib + nivolumab	průjmy PPE hypotyreóza	hypertenze PPE průjmy elevace lipázy
CLEAR (lenvatinib + pembrolizumab)	průjmy hypertenze hypotyreóza	hypertenze průjmy proteinurie