

projevech na dlaních a na ploskách a při přítomnosti puchýřnatých projevů (3).

Mezi tři nejčastější kožní irAEs patří nespecifický makulopapulózní exantém, pruritus a vitiligo.

Makulopapulózní exantém je vůbec nejčastějším kožním irAEs (4). Celková incidence je při monoterapii ipilimumabem – 24,3 %, pembrolizumabem – 16,7 % a nivolumabem – 14,3 % (3). Objevuje se brzy po zahájení léčby, zpravidla v rozmezí 2.–5. týdne léčby. Ještě dřívější nástup bývá při kombinované léčbě (anti-CTLA-4 + anti-PD-1). Každý další cyklus imunoterapie může vést ke zhoršení exantému (3). Klinicky se projevuje jako světlé erytematózní makuly a ploché papuly splývající do větších ložisek, lokalizované převážně na trupu a extenzorech končetin. Zevní trauma (exkoriace) může vést ke vzniku nových lézí na podkladě Koebnerova fenoménu. Většinou se jedná o mírné formy postižení (stupeň 1 a 2), dobře zvladatelné lokální terapií topickými kortikosteroidy a emoliencii. Tyto stavy nevyžadují přerušování imunoterapie. U závažnějších forem (stupeň 3) se k topické léčbě přidává kúra systémovými kortikosteroidy (prednisonem v úvodní dávce 1 mg/kg/den s postupnou redukcí) (4). Při nasazení systémových kortikoidů je nutné přechodné přerušování imunoterapie, kterou lze opět zahájit při dávce prednisonu 10 mg/den. Použití systémových kortikoidů by nemělo vést k potlačení imunitní protinádorové léčebné odpovědi. U 4. stupně musí

být imunoterapie ukončena a pacienti jsou léčeni methylprednisolonem v dávce 2 mg/kg/den (2).

V malém procentu případů může být makulopapulózní exantém iniciálním projevem závažných kožních irAEs, jako je Stevens-Johnsonův syndrom či toxická epidermální nekrolýza. Pacienti by proto měli být pečlivě sledováni kvůli případnému vývoji rizikových změn (tvorba puchýřů, pozitivní Nikolského fenomén, projevy na sliznicích, vznik systémových příznaků – horečka, lymfadenopatie) několik dní až týden po nástupu exantému.

Druhým nejrozšířenějším projevem kožní toxicity check-point inhibitorů je pruritus. Vyskytuje se u 13–20 % pacientů, přičemž častěji je při léčbě ipilimumabem (4). Příznaky jsou obvykle nižších stupňů závažnosti (grade 1 a 2) (2). Nejčastěji se jedná o lokalizovaný pruritus na trupu a pokožce hlavy, zatímco obličej bývá ušetřen. V terapii se uplatňují především emoliencia, někdy v kombinaci s topickými kortikosteroidy, a antihistaminika. V případě vyššího stupně závažnosti (grade 3) svědění významně ovlivňuje kvalitu života pacientů a vyžaduje přerušování imunoterapie (2, 4).

Dalším poměrně častým nežádoucím účinkem imunoterapie je vitiligo, které se objevuje až po delší době léčby. Klinickým obrazem jsou mnohočetné symetrické makulózní depigmentace, zprvu skvrnitě, které se postupně vyvíjejí do velkých ploch. Podstatou je ztráta funkce melanocytů v epidermis na

podkladě autoimunitní reakce (2). S rozvojem vitiliga se setkáváme zejména u pacientů s melanomem. U jiných typů nádorů léčených imunoterapií je výskyt vitiliga méně častý.

Ze studií vyplynulo, že vznik depigmentace během léčby melanomu check-point inhibitory je významně spojen s dobrou léčebnou odpovědí a je považován za prognosticky příznivý znak (3). Terapeuticky jde o obtížně ovlivnitelné onemocnění, které přetrvává i po ukončení imunoterapie. Základem léčby jsou fotoprotektivní opatření a případně maskování krycími krémy k omezení psychosociálního dopadu (2). Opětovná repigmentace projevů vitiliga může být asociována s progresí metastatického melanomu (3).

Závažné kožní lékové erupce, kam patří Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN), jsou při léčbě check-point inhibitory vzácné. Jde o život ohrožující stavy s vysokou mortalitou vyžadující intenzivní léčbu (2, 3). Latence od počátku léčby do jejich nástupu je 1–20 týdnů (2). Na kůži a sliznicích se tvoří puchýře až buly s rychlou progresí do nekrózy a následnou exfoliací kůže, které se v nejtěžších případech může až cárovitě odlučovat. V rámci léčby je nutná okamžitá hospitalizace pacienta, trvalé ukončení imunoterapie a zahájení komplexní intenzivní terapie, která zahrnuje analgoterapii, péči o výživu a hydrataci, péči o kožní povrch (často ve spolupráci s centrem popáleninové medicíny), profylaxi a léčbu bakteriálních superinfekcí a v neposlední řadě nasazení systémové terapie (vysokodávkované parenterální kortikosteroidy, cyklosporin, anti TNF alfa preparáty) (3). V poslední době podle některých pracovišť nejsou celkové kortikosteroidy v terapii těchto stavů dopo-

Tab. 3. Časová osa rozvoje kožních nežádoucích účinků imunoterapie (2)

2.–5. týden léčby	6.–12. týden léčby	13.–15. týden léčby
Makulopapulózní exantém	Lichenoidní erupce	Bulózní pemfigoid
Pruritus	Vitiligo	Alopecie
	SJS	
	TEN	

Tab. 4. Léčebný management nejčastějších nežádoucích účinků imunoterapie (2)

Grade	Makulopapulózní exantém	Lichenoidní erupce	SJS/TEN	Pruritus	Vitiligo
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fotoprotekce léčby</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně nebo systémové kortikosteroidy (prednison 1 mg/kg/den)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně nebo systémové kortikosteroidy (prednison 1 mg/kg/den)</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fotoprotekce léčby</li> </ul>
3+	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Přerušování imunoterapie</li> <li>■ Systémové kortikosteroidy (prednison 1–2 mg/kg/den) nebo biologika (infliximab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Přerušování imunoterapie</li> <li>■ Systémové kortikosteroidy (prednison 1–2 mg/kg/den) nebo biologika (infliximab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ukončení imunoterapie</li> <li>■ Hospitalizace</li> <li>■ Kortikosteroidy i. v.</li> <li>■ Cyklosporin</li> <li>■ Intenzivní monitorace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Přerušování imunoterapie</li> <li>■ Antihistaminika</li> <li>■ Omalizumab, dupilumab</li> </ul>	—