

# ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK – KLINIČNI PRIMER

## ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS – CASE REPORT

AVTORICA / AUTHOR:

Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [mateja.stopinsekrajsp@ukc-mb.si](mailto:mateja.stopinsekrajsp@ukc-mb.si)



### POVZETEK

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk predstavlja pomemben pristop v sistemske zdravljenju bolnikov z rakom. Zaradi drugačnega načina delovanja v primerjavi s klasičnimi citostatiki ali tarčnimi zdravili imajo ta zdravila drugačne neželene učinke, govorimo o imunsko pogojenih neželenih učinkih. Ti neželeni učinki lahko prizadejejo katerikoli organ ali tkivo v telesu, klinična slika pa je podobna avtoimunskim boleznim. Pomembno je, da smo tako zdravstveni delavci kot bolniki seznanjeni z možnimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki, saj sta le tako možna pravočasna prepoznavanje in zdravljenje, kar je nujno za preprečevanje težjih zapletov. V prispevku bo prikazan primer zdravljenja raka dojke s kombinacijo imunoterapije in kemoterapije ter zapletov, ki so se pojavili ob tem.

### KLJUČNE BESEDE:

imunoterapija, neželeni učinki, rak dojke, zaviralci imunskih kontrolnih točk

### ABSTRACT

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors is an important approach in the systemic treatment of cancer patients. Due to their different mechanism of action compared to chemotherapy or targeted therapies, these drugs are associated with different adverse events, known as immune-related adverse events. These adverse events can affect any organ or tissue in the body, and their clinical presentation resembles that of autoimmune diseases. It is important that both healthcare professionals and patients are familiar with potential immune-related adverse events, as this is crucial to ensure timely recognition and treatment, which is essential for preventing severe complications. This article presents a case of breast cancer patient treated with a combination of immunotherapy and chemotherapy, as well as the complications that occurred during treatment.

### KEY WORDS:

adverse events, breast cancer, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy

# 1 UVOD

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (v nadaljevanju imunoterapija) v zadnjih letih predstavlja pomemben pristop v sistemskem zdravljenju bolnikov z rakom. Zaviralci imunskih kontrolnih točk so monoklonska protitelesa, ki imajo drugačen način delovanja kot klasični citostatiki ali tarčna zdravila, posledično imajo drugačne neželene učinke, govorimo o imunsko pogojenih neželenih učinkih. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z imunoterapijo ali tudi več mesecev po tem, ko je terapija že zaključena. Prizadenejo lahko katerikoli organ ali tkivo, v večini primerov so blagi do zmerni, opisani pa so tudi primeri pojava hudih in življenje ogrožajočih neželenih učinkov. Pomembna je njihova zgodnja prepoznavna in zdravljenje, kot tudi multidisciplinaren pristop z namenom preprečevanja resnih zapletov (1–3). V nadaljevanju prispevka bo prikazan primer zdravljenja raka dojke s kombinacijo imunoterapije in kemoterapije ter zapletov, ki so se pojavili ob tem.

## 2 PRIKAZ PRIMERA

### 2.1 PRVIČ PRI ONKOLOGU

Primer prikazuje 45-letno bolnico z lokalno omejenim trojno negativnim rakom dojke, pri kateri je bila na mamarnem konziliju svetovana uvedba predoperativnega sistemskega

#### KLJUČNA SPOROČILA

- Imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z zaviralci imunskih kontrolnih točk ali tudi več mesecev po tem, ko je terapija že zaključena.
- Imunsko pogojeni neželeni učinki lahko prizadenejo katerikoli organ ali tkivo v telesu, klinična slika je podobna avtoimunskim boleznim.
- Pomembna je njihova zgodnja prepoznavna in zdravljenje, kot tudi multidisciplinaren pristop z namenom preprečevanja resnih zapletov.

zdravljenja v kombinaciji kemoterapije in imunoterapije. Ob postavitvi diagnoze je bila gospa brez pridruženih bolezni, brez redne terapije in brez pomembnih odstopanj v rezultatih laboratorijskih preiskav. Uvedeno je bilo zdravljenje s paklitakselom, karboplatinom in pembrolizumabom. Namen predoperativnega sistemskega zdravljenja raka dojke je zmanjšanje tumorja pred operacijo in posledično zmanjšanje obsega operacije, hkrati pa nam omogoča oceno odziva tumorja na prejšnjo terapijo in možnost prilagoditve pooperativnega zdravljenja.

### 2.2 IMUNSKO POGOJENI TIROIDITIS

Približno mesec dni po prvi aplikaciji pembrolizumaba se je pri gospe glede na kontrolne vrednosti ščitničnih hormonov, določene pred uvedbo terapije s pembrolizumabom, razvila hipertiroza. Ob kontroli v tirolški ambulanti je bilo svetovano spremljanje vrednosti ščitničnih hormonov brez uvedbe specifične terapije, pričakovan je bil prehod v hipotirozo. Glede na časovnico in zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk je bil postavljen sum na imunsko pogojeni tiroiditis s prehodno hipertirozo. Po mesecu dni od pojava hipertiroze je prišlo do prehoda v hipotirozo, uvedeno je bilo nadomestno zdravljenje z levotiroksinom v odmerku 50 µg/dan s postopnim večanjem odmerka po 25 µg vsake tri dni do 100 µg/dan. Ob spremljanju vrednosti ščitničnih hormonov so odmerki levotiroksina v tirolški ambulanti sproti prilagajali do končnega odmerka 75 µg/dan, nadomestno zdravljenje z levotiroksinom gospa še danes redno prejema.

### 2.3 IMUNSKO POGOJENI HEPATITIS

Prvo laboratorijsko odstopanje v vrednostih jetrnih encimov je bilo opaziti 14 dni po prvi aplikaciji pembrolizumaba, in sicer izoliran porast aktivnosti alanin aminotransferaze (ALT) v serumu (S-ALT 1,25 µkat/L). Glede na relativno nizko vrednost S-ALT je gospa prejela naslednji odmerek kemoterapije, predvideno je bilo spremljanje vrednosti jetrnih encimov. Ob kontroli čez teden dni je bil opazen nadaljnji porast S-ALT, posledično je bil odmerek pembrolizumaba odložen, gospa je drugi cikel zdravljenja začela zgolj s kemoterapijo. Glede na stopnjo izraženosti neželenega učinka (stopnja 2 ali več po veljavnih merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov v onkologiji – angl. *Common terminology criteria for adverse events*, CTCAE 5.0) je namreč treba odmerek pembrolizumaba zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 ali 1, oziroma trajno ukiniti.



Čez teden dni so vrednosti aminotransferaz dodatno porasle, tokrat tudi aktivnost aspartat aminotransferaze (AST) v serumu (S-AST 0,87  $\mu$ kat/L, S-ALT 2,89  $\mu$ kat/L). Zaradi nejasnega vzroka (hepatotoksičnost kemoterapije, imunsko pogojeni hepatitis, porast jetrnih encimov ob vnetju ščitnice) je bila pri gospe terapija v celoti začasno prekinjena. Kontrolni laboratorijski izvidi po treh dneh so pokazali nadaljnji trend rasti vrednosti aminotransferaz (S-AST 1,00  $\mu$ kat/L, S-ALT 3,18  $\mu$ kat/L), posledično je bil postavljen sum na imunsko pogojeni hepatitis ob zdravljenju s pembrolizumabom, pri gospe je bila uvedena terapija z metilprednizolonom v peroralnem odmerku 64 mg/dan. Sočasno je bila predpisana terapija z zaviralcem protonске črpalke in vitaminom D.

Ob uvedbi zdravljenja z metilprednizolonom je po tednu dni terapije prišlo do upada vrednosti aminotransferaz (S-AST 0,39  $\mu$ kat/L, S-ALT 1,95  $\mu$ kat/L), opravljena je bila serologija na hepatitis, izvidi so bili negativni. Gospa je po navodilih postopno zmanjševala odmerek metilprednizolona na teden dni, najprej na 48 mg/dan, nato na 32 mg/dan. Ob tem so bile vrednosti aminotransferaz še naprej v upadu (S-AST 0,22  $\mu$ kat/L, S-ALT 1,12  $\mu$ kat/L), pri gospe je bilo ponovno uvedeno zdravljenje s kemoterapijo, ponovna uvedba imunoterapije ni bila predvidena. Glede na dolgotrajnejše zdravljenje z velikimi odmerki metilprednizolona je bil v terapijo uveden preventivni odmerek kombinacije trimetoprim/sulfametoksazol 1 tableta/dan z namenom preprečevanja okužb s pnevmocisto. Ob zmanjševanju odmerka metilprednizolona na izmenjaje 16 mg in 8 mg dnevno (1,5 meseca od uvedbe metilprednizolona) je prišlo do izrazitega povišanja vrednosti aminotransferaz (S-AST 2,87  $\mu$ kat/L, S-ALT 11,45  $\mu$ kat/L), kemoterapija je bila ponovno prekinjena, svetovana je bila hospitalizacija in parenteralna aplikacija metilprednizolona v odmerku 60 mg/dan.

Ker po treh dneh terapije s parenteralnimi odmerki metilprednizolona ni prišlo do bistvenega izboljšanja (S-AST 2,09  $\mu$ kat/L, S-ALT 10,84  $\mu$ kat/L), je bilo pri gospe po navodilu gastroenterologov uvedeno dodatno imunomodulatorno zdravljenje z mofetilmikofenolatom v odmerku 500 mg 2-krat dnevno, opravljene so bile preiskave za izključitev drugih vzrokov jetrne okvare. Zaradi vztrajanja povišanih vrednosti aminotransferaz je bil odmerek mofetilmikofenolata povečan na 1000 mg 2-krat dnevno, s čimer je bil dosežen postopni upad vrednosti jetrnih encimov. Tekom hospitalizacije so bile opravljene slikovne preiskave dojke, ki so pokazale radiološko popolni odziv na prejeto sistemsko terapijo. Gospa je bila odpuščena domov s sočasno terapijo s peroralnim metilprednizolonom 64 mg/dan

in mofetilmikofenolatom 1000 mg 2x/dan, ob tem so bile vrednosti S-AST 0,99  $\mu$ kat/L, S-ALT 6,41  $\mu$ kat/L. Predvideno je bilo nadaljnje vodenje v gastroenterološki ambulanti, medtem ko nadaljevanje zdravljenja s predoperativno kemoterapijo pri gospe ni bilo izvedljivo. Mamarni konzilij je svetoval operativno zdravljenje ob možnem sestopu imunosupresivne terapije.

Zaradi neuspeha ob poskusu sestopa terapije s peroralnim metilprednizolonom je bila gospa dva meseca po odpustu iz bolnišnice še zmeraj na dvotirnem imunosupresivnem zdravljenju, prejela je metilprednizolon v peroralnem odmerku 12 mg/dan in mofetilmikofenolat v odmerku 1500 mg 2x/dan, ob tem so se vrednosti jetrnih encimov praktično normalizirale (S-AST 0,28  $\mu$ kat/L, S-ALT 0,83  $\mu$ kat/L). Predvideno je bilo postopno zmanjševanje odmerka metilprednizolona po shemi 4 mg na 7 dni ter hitri test stimulacije z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) pred ukinitvijo terapije. Po ukinitvi terapije z metilprednizolonom je bilo predvideno postopno zmanjševanje odmerka mofetilmikofenolata.

## 2.4 Z GLUKOKORTIKOIDI POVZROČENA OSTEOPOROZA

Hitri test ACTH ob odmerku metilprednizolona 4 mg/dan ni potrdil insuficience nadledvične žleze, terapija z metilprednizolonom je bila po 6 mesecih ukinjena. Zaradi dolgotrajnega zdravljenja z metilprednizolonom je pri gospe kljub dodajanju vitamina D in prehrani bogati s kalcijem po dveh tednih od ukinitve metilprednizolona prišlo do osteoporoznih zlomov več vretenc, gospa je bila hospitalizirana, konzervativno zdravljena, uvedena je bila terapija z zole-dronsko kislino. Še zmeraj je prejela terapijo z mofetilmikofenolatom v odmerku 1000 mg 2x/dan, ob tem so vztrajale normalne vrednosti serumskih aminotransferaz, predvideno je bilo dodatno zmanjševanje odmerka na 500 mg 2x/dan s ciljem ukinitve terapije.

## 3 RAZPRAVA

Zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk je učinkovito, hkrati pa je povezano z zapleti, ki lahko pomembno vplivajo na varnost in kakovost življenja bolnika, kot je bilo prikazano na primeru bolnice z rakom dojke. Neželeni učinki, ki so posledica zdravljenja z imunoterapijo, lahko prizadenejo katerikoli organ ali tkivo v telesu. Najpo-

gosteje so prizadeti koža, črevesje, pljuča, jetra in endokrini organi, kot so ščitnica, hipofiza in nadledvična žleza. Ker imunoterapija deluje preko aktivacije imunskega sistema, so neželeni učinki podobni avtoimunskim boleznim (1, 2). Primarni hipotiroizem je najpogostejša imunska pogojena endokrinopatija ob zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Lahko se prvotno izrazi kot prehodna hipertiroza, ki ni nujno tudi klinično izražena in postopno preide v hipotirozo. Večina primerov nastopi v prvih 3 mesecih terapije, niso pa izključeni kasnejši pojavi. Pred uvedbo imunoterapije je pri vseh bolnikih priporočen tirolški pregled, temu nato sledi redno spremljanje vrednosti ščitničnih hormonov tekom zdravljenja. Imunske pogojene endokrinopatije se razlikujejo od preostalih imunske pogojenih neželenih učinkov, saj običajno ne zahtevajo prekinitve zdravljenja z imunoterapijo ali uporabe velikih odmerkov glukokortikoidov. Razlika je tudi v trajanju, imunske pogojene endokrinopatije so v večini primerov trajne in zahtevajo doživljenjsko nadomestno terapijo (4, 5).

Imunske pogojeni hepatitis se pogosto izrazi le z odstopanji v vrednostih laboratorijskih preiskav (aminotransferaze, alkalna fosfataza, bilirubin), zato je pomembno, da se vrednosti omenjenih preiskav redno kontrolirajo pred vsako aplikacijo imunoterapije. Hepatitis se lahko izrazi tudi simptomatsko s klinično sliko povišane telesne temperature, slabim počutjem, bolečinami v trebuhu, zlatenico, izgubo apetita. Ob tem je vedno treba izključiti morebitne druge vzroke jetrne okvare, npr. druga zdravila, alkohol, virusna okužba, metabolna motnja. Osnovno začetno zdravljenje imunske pogojenega hepatitisa je uvedba metilprednizolona v odmerku 0,5–1 mg/kg/dan v trajanju 4–6 tednov s postopnim nižanjem odmerka. V kolikor po uvedbi glukokortikoida ne opazimo izboljšanja ali gre za resnejši neželeni učinek, je indicirano povečanje odmerka glukokortikoida (1–2 mg/kg/dan) oziroma prehod iz peroralne na intravenosko aplikacijo, dodatek drugih imunomodulatornih zdravil (npr. mofetilmikofenolat), pomembno je sodelovanje gastroenterologa. V teh primerih je potrebna začasna ali dokončna prekinitve zdravljenja z imunoterapijo (3–5).

Ob dolgotrajnem zdravljenju imunske pogojenih neželenih učinkov z glukokortikoidi ne smemo pozabiti na ukrepe za preprečevanje neželenih učinkov samega zdravljenja z glukokortikoidi. Zdravljenje z glukokortikoidi je najpogostejši vzrok sekundarne osteoporoze, pri kateri je značilno hitro zmanjšanje mineralne kostne gostote in naglo zvečanje tveganja za osteoporozne zlome. Ob uvedbi glukokortikoida je treba oceniti bolnikovo tveganje za zlom, svetovati ukrepe za zdrav način življenja ter ustrezen vnos kalcija, vitamina D in beljakovin. V kolikor je indicirano, se uvedejo

bisfosfonati, denosumab ali teriparatid (le po odobritvi strokovnega kolegija), s čimer povečamo mineralno kostno gostoto in zmanjšamo tveganje za zlome vretenc (6). Ob uvedbi glukokortikoida je glede na predpisani odmerek in trajanje zdravljenja treba oceniti potrebo po uvedbi preventivnega odmerka kombinacije trimetoprim/sulfametoksazol z namenom preprečevanja okužb s pnevmocisto ter oceniti tveganje za gastrointestinalne neželene učinke in potrebo po uporabi zaviralca protonske črpalke.

## 4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Prvi ukrep ob pojavu imunske pogojenih neželenih učinkov je prepoznavanje, kar omogoča pravočasno uvedbo ustreznega zdravljenja. Sum na pojav imunske pogojenega neželenega učinka je pri gospe postavil onkolog, ki je tudi uvedel začetno zdravljenje in gospo napotil na nadaljnjo obravnavo k specialistom ustreznih strok. Ob normalizaciji vrednosti aminotransferaz, zaključeni dvotirni imunosupresivni terapiji in zadostni rehabilitaciji po osteoporoznih zlomih vretenc je bila gospa po 8 mesecih od začetka predoperativnega sistemskega zdravljenja v kombinaciji kemoterapije in imunoterapije operativno zdravljena, opravljena je bila mastektomija prizadete dojke in biopsija varovalne bezgavke. Zaradi patološkega ostanka bolezni je pri gospe sedaj predvideno dopolnilno onkološko zdravljenje, še naprej je redno vodena v tirolški ambulanti, napotena je v endokrinološko ambulanto za nadaljnje vodenje terapije osteoporoze, redne kontrole v gastroenterološki ambulanti pa niso več predvidene.

## 5 SKLEP

Zdravljenje z imunoterapijo je sicer povezano z nizko stopnjo toksičnosti, vendar lahko vodi v široko paleto avtoimunskih neželenih učinkov, ki lahko prizadenejo katerikoli organ ali tkivo v telesu in se pojavijo kadarkoli med ali po zaključenem zdravljenju. Pomembno je, da smo tako zdravstveni delavci kot bolniki seznanjeni z možnimi imunske pogojenimi neželeni učinki, saj sta le tako možna pravočasna prepoznavanje in ustrezno zdravljenje.



# 6 LITERATURA

1. Turnšek N, Unk M. Imunoterapija pri zdravljenju bolnikov z rakom pljuč – knjižica za bolnike [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020 [citirano 1.2.2026]. Dostopno na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/publikacije\\_za\\_bolnike/imunoterapija\\_pri\\_zdravljenju\\_bolnikov\\_z\\_rakom\\_pljuc\\_2020.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/imunoterapija_pri_zdravljenju_bolnikov_z_rakom_pljuc_2020.pdf)
2. Janžič U, Knez L, Kržišnik I, Mazreku S, Mohorčič K, et al. Zdravljenje raka z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk – napotki bolnikom [Internet]. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: [https://www.klinika-](https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka%20dejavnost%20-%20zdravljenje%20z%20imunoterapijo/Imunoterapija_knjizica_za_paciente_web.pdf)
3. Ovčariček T. Imunoterapija: nova zdravila, drugačni sopojavi. *Onkologija* 2018; 22(1):18-22.
4. Haanen J, Obeid M, Spain L. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217–1238.
5. ESMO Patient Guide Series. What are Immunotherapy Side Effects? [Internet]. ESMO [citirano 1.2.2026]. Dostopno na: <https://dam.esmo.org/image/upload/v1671553931/For%20patients/Patient%20Guides/Immunotherapy%20Side%20Effects/EN-ESMO-Patient-Guide-on-Immunotherapy-Side-Effects.pdf>
6. Kocjan T, Jensterle Sever M, Preželj J. Strokovna stališča Združenja endokrinologov Slovenije o obravnavi glukokortikoidne osteoporoze. *Zdravniški vestnik* 2018; 87(9):453-460.