

Překážky a výzvy praktického použití imunostimulační léčby

Následující text se obecně zaměřuje na okolnosti, které zatím brání uvedení výše zmíněných léčiv do klinické praxe.

Heterogenita pacientů se sepsí. Výběr pacientů vhodných k léčbě. Jak již bylo zmíněno, výběr pacienta a dostatečná stratifikace je naprosto klíčová pro úspěšnost této léčby. Z klinického pohledu by se jednalo o pacienta s prolongovanou sepsí, známkami imunosuprese a nelepším se klinickým stavem, nízkou hladinou prokalcitonu, stagnující hladinou CRP a vysokým presepsinem. Pro konkrétnější zhodnocení imunofenotypu pacienta se nabízejí další možnosti. Zde klíčovou úlohu hraje celá řada imunitních biomarkerů. Mezi nejvíce používané patří zatím exprese HLA-DR na monocytech, celkový počet lymfocytů (ALC), lipopolysacharidem (LPS) indukovaná produkce TNF- α , ELISpot produkce INF- γ a exprese check-point molekul [78, 79]. Diskutována je také hladina ferritinu, který i přes své použití zejména v akutní fázi sepse má velmi komplexní roli a jeho význam je i imunosupresivní. Jeho hladiny jsou spojeny s vysokou mortalitou pacientů, a proto je doporučován jako jeden ze základních biomarkerů pro hodnocení imunitního stavu v sepsi [78, 80]. Pro hodnocení imunitního stavu existují další možnosti. Například dlouhodobě snížený poměr CD4/CD8 T lymfocytů také naznačuje probíhající imunitní dysfunkci. Dále lze sledovat funkční stav neutrofilů pomocí exprese povrchových markerů, zejména snížení CD10, CD16. Neefektivnější pravděpodobně bude začlenění těchto parametrů do komplexního skórovacího systému, například i v kombinaci s hladinami cytokinů (nejčastěji IL-6, IL-10). Žádná z těchto metod však zatím nemá standardizovanou metodiku a hranice hodnocení, což výrazně znesnadňuje využití v praxi.

Dynamika imunitní odpovědi v sepsi. Výběr konkrétní léčby, její cíle a načasování. Podobně, určení toho, v jaké fázi sepse a imunitní reakce se pacient zrovna nachází a ideální načasování specifické léčby představuje velký klinický problém. Léčba podaná v nevhodnou dobu může pacienta zřejmě snadno poškodit. Výběr konkrétní léčby i načasování se pak bude odvíjet od konkrétního cíle, který od léčby očekáváme. Může se jednat o snahu rychleji zvládnout primární infekci, snížit riziko sekundárních/nozokomiálních infekcí, snahu o snížení dlouhodobé mortality, či zlepšení orgánových funkcí, nebo prevenci rozvoje tzv. post-sepsis syndromu se snahou předejít rozvoji dlouhodobých následků sepse [81]. Vhodným pacientem tak může být stav těžké imunodeprese u akutní infekce i stabilizovaný pacient s velkým rizikem komplikací a špatného outcome. Např. probíhající studie ImmunoSep

[58] rozděluje pacienty dle biomarkerů ferritinu a HLA-DR na skupinu, která dostává imunodepresivní léčbu (lék Anakinra) a skupinu, která naopak dostává imunostimulační léčbu (INF- γ).

Dávkování, způsob podání. Dávkování je velmi individuální a často se liší mezi různými studiemi. Lze shrnout, že většinou se jedná o menší dávky ve srovnání s onkologickou terapií – např. výrazně nižší dávky používané u léčby anti-PD-1 (nivolumab; 20 vs. 240 mg) [82]. Dávka IgM-IVIG pro imunodeprimované pacienty je také více konzervativní (10 vs. 30 mg/kg/h v úvodní fázi) oproti použití v hyperinflamační fázi sepse [68]. Většina prací týkajících se tohoto tématu podporuje koncept, kde přežití v sepsi závisí na správném vybalancování mezi pro a protizánětlivým charakterem odpovědi imunitního systému [21]. I z tohoto důvodu se správné dávkování jeví jako jedna z největších výzev, protože tato terapie může mít i negativní efekt. Pro příklad uvádíme preklinickou studii [21], kde popsali na dávce závislé přežití u podávání anti-CTLA-4, kdy u nižších dávek bylo pozorováno lepší přežívání. Pro praxi je podstatné, že některé léky, např. GM-CSF nebo IVIG je nutno podávat několik dní a za hospitalizace. U CPI nebo IL-7 stačí několik podání léku s odstupem a je tak možno teoreticky pokračovat v ambulantní léčbě.

Bezpečnost, nežádoucí účinky. V kontextu výše zmíněných imunostimulačních agens nebyly uvedeny žádné závažné nežádoucí účinky, které by znemožňovaly jejich klinické užití a jsou obecně považovány za bezpečné. Protože jednotlivé skupiny se liší mechanismem účinku, liší se i nežádoucí účinky, které u pacientů můžeme čekat. Nežádoucí účinky jednotlivých léčiv jsou uvedeny v tabulce 1 (Tab. 1).

Hodnocení efektu léčby, dispenzarizace pacientů. Chybějící spolehlivé biomarkery. V tabulce 2 jsou shrnuty nejčastější biomarkery a jejich teoretická vhodnost pro hodnocení efektu dané léčby. Jen pro doplnění existují další možnosti pro hodnocení efektu, například hladiny jednotlivých cytokinů [83]. Eventuální dispenzarizace pacientů je komplikována zejména rozdílnou délkou účinku imunoterapie. Pro GM-CSF či IVIG, kdy účinek nastává v rámci dní, lze dispenzarizovat

Tab. 2. Možnost použití biomarkerů k monitoraci efektu imunostimulační léčby

	mHLA-DR	ALC	TNF- α	INF- γ	PD-1	
anti-PD-1		✓			✓	[30]
IL-7		✓		✓	✓	[36, 37, 87]
GM-CSF	✓		✓			[49, 53]
INF- γ	✓		✓	✓		[56, 86]
IgM-IVIG	✓					[61, 68]

Tab. 1. Přehled v literatuře uvedených nežádoucích účinků a toxicity zmíněných molekul

	Toxicita, nežádoucí účinky (NÚ)	Doporučení	
anti-PD-1	Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE). Liší se mezi jednotlivými molekulami. Pro nivolumab pneumonitida, kolitida, hepatitida, endokrinní poruchy, neuromuskulární poškození, myokarditida, meningitida a další. Pro anti-CTLA je nejzávažnější kolitida.	Vhodná monitorace, ev. screening NÚ během léčby	[26, 31, 32]
IL-7	Potencionálně se může jednat o projevy hyperinflamace/lymfoproliferace. Kožní projevy u i.m. podání, horečka, dyspnoe u i.v. podání.	Vhodná monitorace symptomů	[36, 37]
GM-CSF	Přehnaná stimulace monocytů/neutrofilů. Současné studie u septických pacientů bez závažných NÚ.	Monitorace krevního obrazu	[84]
INF- γ	Projevy hyperzánětlivého stavu, flu-like symptom, bolest hlavy, únava, myalgie, deprese. Studie PREV-HAP předčasně ukončena z důvodu vyšší četnosti NÚ (pneumonie, pankreatitida, zvýšené jaterní enzymy a další).	Vhodná monitorace symptomů	[57, 85, 86]
IgM-IVIG	Anafylaxe, hyperviskózní syndrom, renální dysfunkce/selhání. Horečky, zimnice, bolesti hlavy a beder.	Pomalá infuze, dostatečná hydratace	[61, 64, 68]