

TEMA BROJA

## Endokrinopatije kao nuspojava imunoterapije

**Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka** (eng. *immune checkpoint inhibitors, ICIs*), skupina su monoklonskih protutijela koja se sve više koristi u liječenju različitih karcinoma. Ovi lijekovi blokiraju specifične molekule, zvane kontrolne točke (eng. checkpoints) te tako aktiviraju proces uništenja tumorskih stanica vlastitim imunološkim sustavom. Lijekovi iz skupine ICIs su:

- anti-CTLA-4 (antigen 4 citotoksičnih T-limfocita): ipilimumab i tremelimumab
- anti-PD-1 (receptor programirane stanične smrti-1): nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab, retifanlimab i toripalimab
- anti-PD-L1 (ligand receptora programirane stanične smrti-1): atezolizumab, durvalumab i avelumab.

Primjena lijekova iz ove skupine može uzrokovati razaranje i gubitak funkcije različitih tkiva, a endokrinopatije čine

### Poremećaji rada štitnjače uzrokovani primjenom lijekova iz skupine ICIs

- najčešće se javljaju kod bolesnika liječenih lijekom iz skupine anti-PD-1 ili anti-PD-L1
- TSH i fT4 potrebno je kontrolirati prije svakog ciklusa liječenja prvih 6 mjeseci, potom svaka 2-3 mjeseca kroz idućih 6 mjeseci te nastaviti kontrolirati svakih 6 mjeseci tijekom trajanja terapije lijekovima iz skupine ICIs. Periodične kontrole potrebno je provoditi tijekom dvije godine nakon prekida terapije lijekovima iz skupine ICIs.

#### Hipotireoza:

- vrijeme pojave: najčešće unutar 8 - 12 tjedana od početka terapije lijekovima iz skupine ICIs
- **liječenje hipotireoze:**
  - TSH > 10 mIU/L - započeti supstitucijsku terapiju levotiroksinom
  - TSH 4 - 10 mIU/L uz normalan fT4 - praćenje
  - nizak TSH uz nizak fT4 - sekundarna hipotireoza (vidjeti odlomak „Hipofizitis uzrokovan primjenom lijekova iz skupine ICIs“)

najčešće autoimune nuspojave pri čemu se najčešće javljaju poremećaji rada štitnjače. Autoimune nuspojave mogu se javiti kratko nakon početka liječenja, bilo kada tijekom liječenja ili nakon prestanka liječenja lijekovima iz skupine ICIs. U velikom broju slučajeva potrebna je doživotna supstitucijska terapija; rijetko su opisani slučajevi oporavka funkcije zahvaćene žlijezde.

Kod svih bolesnika liječenih lijekom iz skupine ICIs potrebno je odrediti TSH, fT4, kortizol u 8:00 sati, glukozu u plazmi te K, Na i Ca prije svakog ciklusa liječenja. Kod sumnje ili povećanog rizika za hipofizitis, npr. prilikom liječenja lijekom iz skupine anti-CTLA-4, mogu se eventualno dodatno odrediti ACTH, LH, FSH, estradiol (žene reproduktivne dobi), testosteron (muškarci) i prolaktin.

- bolesnici s već poznatom hipotireozom mogu imati potrebu za višim dozama levotiroksina nakon početka terapije lijekovima iz skupine ICIs.

#### Tireotoksikoza:

- vrijeme pojave: najčešće unutar 4 - 6 tjedana od početka terapije lijekovima iz skupine ICIs
- najčešći uzrok je destruktivni tireoiditis koji se manifestira kao subklinička ili simptomatska tireotoksikoza, koja je prolazna i za nekoliko tjedana prelazi u manifestnu hipotireozu. Rijetko se manifestira kao primarna hipertireoza zbog Gravesove bolesti (često bez povišene vrijednosti TRAb)
- **liječenje tireotoksikoze:**
  - klinički i biokemijski blagi stupnjevi tireotoksikoze mogu se pratiti bez liječenja
  - kod simptomatske tireotoksikoze terapija izbora su neselektivni beta-blokatori (npr. propranolol)
  - tireostatici su indicirani jedino u slučaju hipertireoze zbog Gravesove bolesti
  - ne preporučuje se rutinsko korištenje visokih doza kortikosteroida u liječenju (iznimka: teška tireotoksikoza praćena distiroidnom orbitopatijom)

## Hipofizitis uzrokovan primjenom lijekova iz skupine ICIs

- najčešće se javlja kod bolesnika liječenih lijekom iz skupine anti-CTLA-4
- MR hipofize: uvećana hipofiza (lijekovi iz skupine anti-CTLA-4) ili normalan nalaz (lijekovi iz skupine anti-PD-1).

## Hipofizitis uzrokovan primjenom lijekova iz skupine anti-CTLA-4

- vrijeme pojave: najčešće unutar 10 - 15 tjedana od početka terapije lijekovima iz skupine ICIs
- najčešći poremećaj kod hipofizitisa uzrokovanog primjenom lijekova iz skupine ICIs je sekundarna adrenalna insuficijencija koja može biti praćena sekundarnom hipotireozom i/ili sekundarnim hipogonadizmom (učestalost nedostatka hormona rasta je nepoznata zbog neprovođenja rutinskog testiranja funkcije somatotropnih stanica).

## Šećerna bolest uzrokovana primjenom lijekova iz skupine ICIs

- najčešće se javlja kod bolesnika liječenih lijekom iz skupine anti-PD-1
- karakterizirana je iznenadnim i trajnim zatajenjem  $\beta$ -stanica gušterače
- vrijeme pojave: u rasponu od jednog dana do nekoliko godina od početka terapije lijekovima iz skupine ICIs (medijan - 4.5 ciklusa terapije)
- u slučaju hiperglikemije potrebno je isključiti dijabetičku ketoacidozu (DKA)
- početni HbA1c može biti normalan zbog akutnog nastanka hiperglikemije
- mogu biti pozitivna antitijela povezana sa šećernom bolešću tipa 1 (GAD, IA2, IAA i ZnT8)
- razina C-peptida je niska ili nemjerljiva.

## Rijetko se mogu pojaviti dijabetes insipidus, primarna adrenalna insuficijencija, hipoparatiroidizam i ACTH ovisan Cushingov sindrom.

**Prilagođeno prema referenci:** Husebye ES, et al. *Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline.* Eur J Endocrinol. 2022; 187: G1-G21. [PMID: 36149449 DOI: 10.1530/EJE-22-0689].

**Urednici biltena:** Ana Majić Tengg, Anela Novak, Darko Kaštelan

Ciljevi Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ su provođenje neovisnih edukacijskih programa iz područja endokrinologije i dijabetologije, promicanje racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa u medicini te stručno i znanstveno povezivanje liječnika koji se bave endokrinologijom i dijabetologijom.

[www.hded.hr](http://www.hded.hr)

## Hipofizitis uzrokovan primjenom lijekova iz skupine anti-PD-1

- vrijeme pojave: od nekoliko mjeseci do više od godine dana od početka terapije lijekovima iz skupine ICIs
- najčešće se manifestira kao izolirana sekundarna adrenalna insuficijencija.

### Liječenje:

- nadomjesno liječenje hormonima koji nedostaju
- prije početka liječenja levotiroksinom potrebno je isključiti adrenalnu insuficijenciju te, ako je dokažemo, prvo započeti liječenje glukokortikoidima (u suprotnom postoji rizik adrenalne krize)
- ne preporučuje se rutinsko korištenje visokih doza kortikosteroida u liječenju hipofizitisa (iznimka: bolesnici u adrenalnoj krizi te hipofizitis s kompresivnim simptomima - kompresija optičke hijazme/vidnog živca ili jaka glavobolja koja ne prolazi na terapiju).

### Klinička slika:

- u do 70% slučajeva prezentira se kao DKA, a u većine ostalih bolesnika simptomima nedostatka inzulina i hiperglikemije (mršavljenje, poliurija, polidipsija).

### Liječenje:

- inzulinska terapija (najčešće više aplikacija dnevno)
- kod bolesnika s poznatom šećernom bolešću tipa 2 može se očekivati potreba za intenziviranjem terapije
- DKA se liječi na isti način kao i kod drugih bolesnika sa šećernom bolešću (vidjeti bilten „Dijagnostika i liječenje dijabetičke ketoacidoze“).