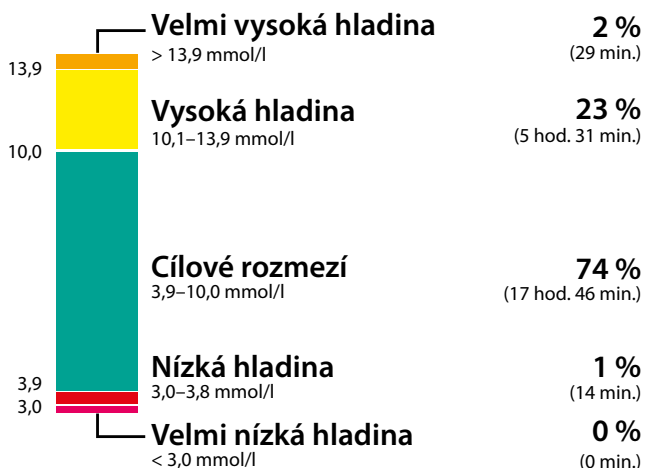


V následujících týdnech však navzdory zintenzivnění terapie (titrace inzulinoterapie premixovaným inzulinem) byly glykemie nadále vysoké. Kontrolní vyšetření za 3 týdny od propuštění ukázalo hodnotu C-peptidu nalačno jen 20,2 pmol/l. Tento rychlý pokles sekreční schopnosti pankreatu potvrdil imunitní destrukci beta-buněk. Pacient byl proto převeden na intenzifikovaný inzulinový režim (bazál/bolus) – tím se postupně podařilo zlepšit glykemickou kompenzaci. Terapie pembrolizumabem byla pro tento nežádoucí účinek onkologem ukončena. Kontrolní vyšetření (CT v říjnu 2024) naštěstí neprokázalo další progresi nádorového onemocnění, pacient je tedy nadále dispenzarizován v režimu drug holiday (bez aktivní onkologické léčby). Diabetologicky se daří dosahovat výborné kompenzace (TIR 80 %, bez hypoglykemických příhod) na terapii IIT a monitoraci CGM (Obr. 2). Poslední hodnota HbA<sub>1c</sub> je u nemocného 52 mmol/mol. Tato kazuistika demonstruje, že ICI může vyvolat autoimunitní diabetes i u pacienta s preexistujícím T2DM, přičemž zpočátku se může jevit jen jako zhoršení stávajícího diabetu. Prudký pokles C-peptidu a nutnost léčby inzulinem však odhalí skutečný patofyziologický mechanismus. Případ podtrhuje důležitost sledování C-peptidu při podezření na ICI-DM i u pacientů s DM2T.

## Diskuze

Prezentované případy ilustrují klíčové charakteristiky a výzvy spojené s ICI-indukovaným diabetes mellitus. V obou případech šlo o pacienty léčené inhibitory PD-1 (nivolumab nebo pembrolizumab), což odpovídá poznatkům z literatury, že právě anti-PD-1/PD-L1 terapie jsou nejčastěji spjaty s tímto nežádoucím účinkem, zatímco u anti-CTLA-4

**Obr. 2.** Data ze CGM – kazuistika 2 (data z posledních 30 dní ke dni kontroly – tj. k 26. 5. 2025)



**Tab. 2.** Klasifikace imunitně podmíněných hyperglykemizujících nežádoucích účinků (10, 11)

Obecná klasifikace irAEs (CTCAE v5.0)	Specifická klasifikace ICI DM
<b>Grade 1 (G1)</b> Mírný – asymptomatický nebo jen mírné příznaky; nevyžaduje léčbu; běžné denní aktivity nejsou ovlivněny	<b>G1</b> Mírná hyperglykemie bez symptomů
<b>Grade 2 (G2)</b> Středně těžký – symptomy vyžadují minimální, lokální nebo neintenzivní léčbu; částečné omezení běžných denních aktivit	<b>G2</b> Hyperglykemie s mírnými symptomy (žízeň, polyurie), kompenzace možná ambulantně
<b>Grade 3 (G3)</b> Těžký – symptomy vyžadují hospitalizaci nebo intenzivní léčbu; výrazné omezení běžných aktivit	<b>G3</b> Těžká hyperglykemie nebo diabetická ketoacidóza (DKA), nutná hospitalizace, i. v. inzulin, rehydratace
<b>Grade 4 (G4)</b> Život ohrožující – urgentní zákrok nutný; stav bezprostředně ohrožující život	<b>G4</b> Těžká DKA s poruchou vědomí, acidózou, šokem – život ohrožující stav
<b>Grade 5 (G5)</b> Smrt v důsledku nežádoucího účinku	<b>G5</b> Smrt v důsledku ICI-DM (vzácné, ale popsané v literatuře)

(ipilimumab) je autoimunitní diabetes extrémně vzácný (7). Doba do nástupu diabetu se mezi našimi případy lišila (cca 4 měsíce, 9 měsíců od začátku léčby), což odráží široké rozmezí pozorované i v publikovaných souborech, kde median nástupu ICI-DM se pohybuje v rozmezí 3–6 měsíců, ojediněle byly hlášeny případy nástupu ICI-DM i ve 2–3 letech po zahájení léčby (3, 5, 7). Ve druhém případě se diabetes manifestoval relativně pozdě (až po 9 měsících). To připomíná, že ICI-DM se může objevit jak poměrně brzy po několika dávkách, tak i po téměř roce terapie, což klade nároky na dlouhodobou bdělost lékařů během celé imunoterapie.

Klinická manifestace u obou pacientů byla rozdílná. V prvním případě se jednalo o akutní ketoacidózu, zatímco u pacienta č. 2 šlo zpočátku „jen“ o významnou hyperglykémii bez těžké acidózy. Tato variabilita odpovídá literatuře – ketoacidóza provází zhruba 50–75 % případů ICI-DM (8, 9). Pokud je hyperglykemie zachycena dříve (např. na pravidelné kontrole), může být vzniku ketoacidózy zabráněno včasným zahájením inzulinoterapie. V našem druhém případě došlo následně k progresi do úplného inzulinového deficitu. Toto poukazuje na význam sledování pacientů i po propuštění – dotyčný měl v ambulanci zopakováno vyšetření C-peptidu za 3 týdny, což potvrdilo dynamiku poklesu a vedlo ke včasnému nasazení intenzivního inzulinového režimu. Výskyt specifických protilátek (např. anti-GAD, IA2, ZnT8) u pacientů s ICI-DM je poměrně variabilní a liší se od klasického autoimunitního diabetu 1. typu (T1DM). Negativita protilátek nevylučuje diagnózu ICI-DM. Mechanismus diabetu u ICI se zdá být více cytotoxický (T-lymfocyty) než humorální, což je rozdíl oproti klasickému autoimunitnímu T1DM. Protilátky jsou přítomny pouze u menšiny pacientů s ICI-DM, většina studií udává výskyt positivity protilátek v 20–50 % případů, přičemž nejčastěji detekovanou protilátkou je anti-GAD (glutamátdekarboxyláza) (8, 9).

Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs – immune-related adverse events) není automaticky důvodem k trvalému ukončení léčby inhibitory kontrolních bodů imunity (ICI). Záleží na typu, závažnosti a lokalizaci irAE, klinickém stavu pacienta a odpovědi nádoru na terapii. V praxi se přistupuje k terapii individuálně, často s pomocí multidisciplinárního týmu (onkolog, imunolog, internista, endokrinolog aj.). Klasifikace imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs) do Grade 1–4 (G1–G4) vychází ze systému CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (aktuálně verze 5.0) (Tab. 2). Ten se používá k hodnocení závažnosti všech typů nežádoucích účinků, včetně těch způsobených imunoterapií (ICI).

Evropská společnost pro klinickou onkologii (ESMO), Americká společnost klinické onkologie (ASCO) doporučují přerušení nebo ukončení