

Uued ravimid – uued kõrvaltoimed

Jelizaveta Junninen¹, Marika Saar², Kristi Niinepuu³, Jaanika Jaal¹, Marju Kase^{3, 4}, Jana Jaal^{1, 3}

Uutel ning tõhusatel kasvavastastel immuunravimitel (immuunkontrollpunkti inhibiitoritel) on väga erinev toksilisuse profiil võrreldes aastaid kasutuses olnud keemiaravi- ja sihtmärkravimitega. Immuunkontrollpunkti inhibiitorid viivad immuunsüsteemi tasakaalust välja ning see soodustab omakorda autoimmuunsete reaktsioonide teket. Kuigi enamik immuunsusega seotud kõrvaltoimetest on kerged, võivad kuni 13%-l patsientidest tekkida rasked kuni eluohtlikud autoimmuunsed kõrvaltoimed. Seetõttu on oluline teada uute immuunravimite kõrvaltoimeid kõikidel pahaloomulise kasvajaga haigetega kokkupuutuvatel arstidel. Õigeaegse diagnoosimise ja ravi alustamise korral on suurem osa immuunsusega seotud kõrvaltoimetest täielikult pöörduvad ning ajutine immuun-supressiivne ravi glükokortikoidide, infliksimabi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga on näidustatud ainult raskete kõrvaltoimete raviks.

Immuunkontrollpunkti inhibiitorid nagu CTLA-4 (ingl *common T lymphocyte anti-gene-4*) vastane antikeha ipilimumab ja PD-1 (ingl *programmed death-1*) retseptori vastased antikehad nivolumab ja pembrolizumab on uued tõhusad vähivastased ravimid, mis on hiljuti kasutusele võetud erinevate pahaloomuliste kasvajate raviks. Praegu on Euroopas immuunkontrollpunkti inhibiitorid näidustatud melanoomi, mitteväikerakulise kopsuvähi ja neeruvähi raviks. Alates 1. jaanuarist 2017 on esimesed selle klassi ravimid saanud kättesaadavaks ka Eesti inimestele, kuna Eesti Haigekassa lisas tervishoiuteenuste loetellu PD-1 retseptori vastase antikeha nivolumabi ja pembrolizumabi kaugelearenenud melanoomi raviks.

Lisaks eelnevalt mainitud ravimitele on järjest lisandumas uusi, kaasa arvatud PD-L1 (ingl *programmed death ligand 1*) vastaseid antikehi (avelumab, atezolizumab, durvalumab), mida väga intensiivselt testitakse mitmete kasvajapaikmete raviks nii iseseisvalt kui ka kombineeritult teiste immuunravimite ja keemiaravimitega (vt selle ajakirjanumbri artiklit „Immuunravi – uus suund onkoloogias“).

Olulise tõhususe juures on uute immuunravimite tulekuga siiski esile kerkinud ka mitmeid probleeme, sealhulgas uute kõrvaltoimete teke. Nimelt on immuunkontrollpunkti inhibiitoritel väga erinev toksilisuse profiil võrreldes aastaid kasutuses olnud keemiaravi- ja sihtmärkravimi-

tega. Immuunkontrollpunkti inhibiitorid viivad immuunsüsteemi tasakaalust välja ning see soodustab omakorda autoimmuunsete reaktsioonide teket. Enamik immuunsusega seotud kõrvaltoimetest (ingl *immune-related adverse events*, irAEs) on kerged, kuid kuni 13%-l patsientidest võivad tekkida rasked kuni eluohtlikud III ja IV astme autoimmuunsed kõrvaltoimed (CTCAE (ingl *common terminology criteria for adverse events*) järgi, kus I on kerge, II keskmine, III raske, IV eluohtlik ja V surma põhjustanud kõrvaltoime) (1, 2).

Immuunsusega seotud kõrvaltoimed esinevad kuni 90%-l CTLA-4-vastaste antikehadega ravi saanud haigetest ning kuni 70%-l PD-1 või PD-L1-vastaste antikehadega ravi saanud haigetest. Seejuures võivad immuunmoduleerivad antikehad põhjustada autoimmuunseid reaktsioone kõikides elundites. Kuigi enamik immuunsusega seotud kõrvaltoimetest ilmub 3–6 kuu jooksul pärast CTLA-4 või PD-1 vastaste antikehadega ravi alustamist, võivad nahaga seotud kõrvaltoimed avalduda kõige varem 2–3 nädala jooksul pärast esimest ipilimumabidoosi. Samas võivad immuunsusega seotud kõrvaltoimed ilmned aasta pärast raviga alustamist ning ka pärast immuunravi lõpetamist, mistõttu peavad arstid olema tähelepanelikud immuunsusega seotud kõrvaltoimete suhtes ka haige jälgimisperioodil. CTLA-4-vastaste antikehade kasutamise korral tundub immuunsusega

¹ TÜ kliinilise meditsiini instituudi hematoloogia-onkoloogia kliinik,
² TÜ Kliinikumi apteek,
³ TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik,
⁴ Ida-Tallinna Keskhaigla onkoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Jelizaveta Junninen,
jelizaveta.junninen@
kliinikum.ee

Võtmesõnad:
immuunkontrollpunkti
inhibiitorid, vähktõbi,
kõrvaltoimed

seotud kõrvaltoimete risk sõltuvad doosist, PD-1-vastaste antikehade korral ei ole sellist seost täheldatud (1, 3, 4).

Õigeaegse diagnoosimise ja ravi alustamise korral on suurem osa immuunsusega seotud kõrvaltoimetest täielikult pöörduvad ning ajutine immuunsupressioon glükokortikoidide, TNF-alfa (ingl *tumor necrosis factor alpha*) antagonisti infliksimabi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga on näidustatud ainult raskete kõrvaltoimete raviks (1, 3, 4).

IMMUUNSUSEGA SEOTUD KÕRVALTOIMED ELUNDISÜSTEEMIDE KAUPA

Mittespetsiifilised kõrvaltoimed

Väsimus on kõige sagedamini esinev kõrvaltoime immuunkontrollpunkti inhibiitorite kasutamisel (kuni 40%-l CTLA-4-vastaste antikehade ja kuni 24%-l PD-1 või PD-L1 vastaste antikehadega ravi saanud patsientidest). Tavaliselt on väsimus kergelt väljendunud, kuid suure väsimuse korral tuleb välistada kaasuvate endokrinopaatiate (hüpotüreoidismi, hüpofüsiidi ja neerupealiste puudulikkuse) esinemine või kasvajalise haiguse progressioon. Väsimuse ravimisel on ainsana tõestatud tõhususega aeroobne füüsiline koormus. Tähelepanu tuleb pöörata ka kaasnevate probleemide, näiteks valu, depressiooni ja unehäirete ravile (1, 3).

Nahk ja limaskestad

Naha ja limaskestade mis tahes raskusastme kõrvaltoimed, nagu lööve, sügelus ja mukosiit, arenevad kõige varem ning tekivad ligikaudu 47–68%-l CTLA-4 antikehade ning 30–40%-l PD-1 või PD-L1 antikehadega ravi saanud patsientidest. Immuunkontrollpunkti inhibiitoritest põhjustatud nahalööve on tavaliselt nõrgalt punetav, makulopapulaarne, haarab kehatüve ja jäsemeid ning võib sügeleda. Vitiliigo on samuti levinud immuunsusega seotud kõrvaltoime, seda eriti melanoomipatsientidel. Kuiv suulimaskest tekib kuni 5%-l patsientidest, sagedamini PD-1 või PD-L1 vastaste antikehadega ravi ajal, ning selle raviks võib kasutada suu limaskestale pihustatavaid kortikosteroidide või lidokaiini.

Enne mukosiidi ravi peab alati välistama suu limaskesta kandidaasi. I astme nahakahjustuse ravis, s.t kui lööve katab vähem kui 10% kehapinnast, piisab glükokortikoidkree-

mist (0,1% betametasonkreem) või ureat sisaldavatest kreemidest ning suukaudsetest antihistamiinikumidest (difenhüdramiin, hüdroksüsiin) ning seejuures ei pea kasvavastast immuunteraapiat katkestama. II astme sümptomaatilise nahakahjustuse ravis, s.t kui lööve katab 10–30% kehapinnast, peab manustama suukaudset glükokortikoidhormooni (prednisolooni 0,5–1 mg/kg päevas) juhul, kui ühe nädala jooksul toopilise ravi foonil ei ole lööve paranenud. Rasketele III ja IV astme nahakahjustustele, s.t juhtudele kui lööve katab rohkem kui 30% kehapinnast, kaasuvad rasked eluohtlikud sümptomid, näiteks generaliseerunud ekfoliatiivne haavanduv lööve. Neid nahakahjustusi peab ravima suukaudsete glükokortikoidhormoonidega (prednisolooni 1–2 mg/kg päevas) 3–4 nädala jooksul. II, III ja IV astme nahakahjustuste korral peab kasvavastase immuunravi ajutiselt katkestama, kuni see paraneb vähemalt I astmeni (1, 3, 5).

Seedetrakt

Kõhulahtisus esineb kuni 40%-l CTLA-4-vastaste antikehadega ravi saanud patsientidest, nendest kuni 10%-l on tegemist raske III ja IV astme diarröaga. PD-1 või PD-L1-vastaste antikehadega ravi ajal tekivad III ja IV astme seedetrakti kõrvaltoimed ainult 1–2%-l patsientidest.

Pärast CTLA-4-vastaste antikehade manustamist tekiv koliit on sarnane Crohni tõve puhul esineva koliidiga. Sagedasemad sümptomid on diarröa või kõhukinnisus, veri või lima väljaheites, kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine. Koliidi käsitluses on oluline välistada diarröa infektsioosseid põhjusi ning selleks tuleb uurida, ega väljaheites ei ole bakteriaalseid või viiruslikke patogeene, parasiite või *Clostridium difficile* toksiini. Samuti tuleb uurida tsütomegaloviiruse reaktivatsiooni võimalust. Kompuutertomograafiline uuring kõhukoopast on kohustuslik, et kindlaks teha kahjustuse raskus ja ulatus. Diagnoosi kinnitamiseks võib olla kasulik biopstaadi võtmine rekto-sigmoidoskoopia ja ileokoloskoopia.

I astme koliidi korral (vähem kui 4 roojamist päevas üle normi, kerged sümptomid) ei pea kasvavastast immuunravi katkestama, kuid tuleb rakendada koliidi sümptomaatilist ravi nagu dieet, hüdratatsioon koos elektrolüütide asendusega ja loperamiidi manustamine. Kui sümpt-

tomid ei vähene 2–3 päeva jooksul, siis võib manustada budesoniidi. II astme (4–6 roojamist päevas üle normi, kõhuvalu, veri või lima väljaheites) koliiti ravitakse alguses sümptomaatiliselt, kuid kui sümptomid püsivad veel ka 5–7 päeva pärast, alustatakse suukaudset prednisoloonravi annuses 1 mg/kg päevas. II astme koliidi korral tuleb immuunteraapia katkestada. III ja IV astme koliidi korral (rohkem kui 7 roojamist päevas üle normi, tugev ja püsiv kõhuvalu, palavik, iileus, sooleperforatsioon, peritoniit) peab immuunravi lõpetama ning manustama veenisisesi metüülprednisolooni 2–4 mg/kg päevas. Kui sümptomid ei vähene 2 päeva jooksul, siis võib manustada tsüklofosfamiidi või mükofenolaatmofetiili. Kui tegemist on hormoonrefraktaarse II, III ja IV astme koliidiga ning 3 päeva kestnud ravi steroidhormooniga ei ole tulemust andnud, siis tuleb manustada TNF-alfa antagonisti infliksimabi annuses 5 mg/kg iga kahe nädala tagant (1, 3, 5).

Hepatiit

Maksa ensüümidealaniin- ja aspartaataminotransferaasi (ALAT, ASAT) seletamatu aktiivsuse suurenemine ning bilirubiini kontsentratsiooni suurenemine seerumis võib olla põhjustatud immuunkontrollpunktide inhibiitoritest tingitud hepatiidist, mis tekib vähem kui 9%-l patsientidest. Seetõttu tuleb maksa funktsiooni näitajaid määrata enne immuunraviga alustamist ning hiljem enne igat ravimi manustamist, samuti jälgimisperioodil.

Enamik hepatiidiga patsientidest on asümptomaatilised. Oluline on jälgida ka seda, et immuunkontrollpunkti inhibiitoritest tingitud hepatiidi kahtluse korral oleksid tehtud analüüsid viiruslike hepatiidide välistamiseks. Kompuutertomograafiline või ultraheliuuring maksast ja sapiteedest aitavad välistada maksa metastaaside ja kolelitiaasi esinemist. Mõnedel immuunravist tingitud hepatiidiga patsientidel võivad esineda kerge hepatomegalia, periportaalne turse või lümfadenopaatia.

Kuigi verest määratavate ensüümide (ALAT, ASAT) ja bilirubiini abil on kaudselt võimalik hepatiiti diagnoosida, on siiski biopsia kõige täpsem hepatiidi diagnoosimise meetod. Alates kõrvaltoime II raskusastmest (sümptomaatiline hepatiit, ASAT/ALAT sisaldus seerumis 2,5–5 korda suurenenud ja bilirubiinisaldus 1,5–3 korda

suurenenud üle ülemise normipiiri) tuleb kasvaja ravastane immuunravi katkestada. II astme kõrvaltoimet tuleb ravida suukaudse prednisolooniga annuses 1 mg/kg päevas ning III astme kõrvaltoimet (ASAT/ALAT sisaldus 5 korda ja bilirubiini sisaldus seerumis 3 korda suurenenud üle ülemise normipiiri) veenisisesi metüülprednisolooniga manustatuna 2–4 mg/kg päevas. Hormoonrefraktaarsete kõrvaltoimete korral tuleb kasutada teisi immuunsupressiivseid ravimeid, näiteks takroliimust, tsüklofosfamiidi või mükofenolaatmofetiili. Sealjuures tuleb meeles pidada, et infliksimab on hepatiidi korral vastunäidustatud hepatotoksilisuse tõttu (1, 3–5).

Endokrinopaatiad

5–10%-l immuunkontrollpunktide inhibiitoritega ravi saanud patsientidest tekivad kõrvaltoimena endokrinopaatiaid, nendest hüpötüreoidism on kõige sagedasem CTLA-4-vastaseid antikehi saanud patsientidel ning hüpofüsiit ja hüpertüreoidism PD-1 või PD-L1 ravi saanud haigetel. Uuringutes on kirjeldatud ka neerupealiste puudulikkuse ja insuliinist sõltuva diabeedi teket immuunkontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoimena (1, 3).

Türeoidiit

Türeoidiidi puhul esineb hüpötüreoidism sagedamini kui hüpertüreoidism. Kilpnäärme funktsiooni kontroll on vajalik enne immuunkontrollpunktide inhibiitoritega ravi alustamist, samuti enne igat ravimi manustamist ning iga 6–12 nädala tagant esimese 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Hüpo- ja hüpertüreoidismi levinumad sümptomid on väsimus, nõrkus, asteenia, kodade virvendusarütmia teke, kõhukinnisus või -lahtisus, külma- või kuuma talumatus, kuiv nahk, liigne higistamine, kehakaalu suurenemine või vähenemine. Hüpötüreoidismi korral on vereanalüüsis kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) kontsentratsioon seerumis suurenenud ning vaba T3 ja vaba T4 kontsentratsioon vähenenud.

Hüpötüreoidismi korral on vajalik hormoonasendusravi levotüroksiiniga ning sõltumata kõrvaltoime raskusastmest ei ole immuunravi katkestamine ega lõpetamine näidustatud.

Hüpertüreoidismi korral on TSH kontsentratsioon vereanalüüsis alla normi piiri

ning vaba T4 kontsentratsioon seerumis on normis või suurenenud. Hüpertüreoidism võib väljenduda ägeda türeoidiidina, mida sümptomaatilise haiguse korral tuleb lühikest aega ravida suures annuses steroidhormooniga (prednisoloon 1 mg/kg). Pärast türeoidiiti kujuneb tavaliselt välja hüpötüreos, mille puhul on vajalik hormoonasendusravi. Hüpertüreoidismi ravi on komplitseeritum ning sel juhul kaasatakse patsiendi ravisse tavaliselt ka endokrinoloog (1, 3–6).

Hüpfüsiit

Hüpfüsiit esineb kuni 10%-l patsientidest ning sagedamini CTLA-4-vastaste antikehadega ravi korral. See põhjustab hüpfüüsis kas kõikide või osa hormoonide tootmise vähenemist: adrenokortikotroopne hormoon (AKTH), kilpnääret stimuleeriv hormoon (TSH), folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), luteiniseeriv hormoon (LH), kasvuhormoon ja prolaktiin. Hüpfüsiiti on raske diagnoosida, sest sümptomid on mittespetsiifilised, näiteks peavalu, nägemisväljade defektid, väsimus, lihasnõrkus, kahvatus, kõhukinnisus, kehakaalu langus, anoreksia ja iiveldus. Teised sümptomid võivad viidata mõne konkreetse hormooni puudusele nagu amenorröa LH/FSH puudulikkuse korral.

Hüpfüsiidi kahtluse korral on näidustatud magnetresonantstomograafilise uuring, kus võib näha hüpfüüsi suurenemist ja heterogeensust.

II raskusastme hüpfüsiidi korral on näidustatud immuunravi katkestamine ning III ja IV astme korral selle lõpetamine, kusjuures alates II kõrvaltoime raskusastmest on vajalik ravi prednisolooniga annuses 1–2 mg/kg päevas ning puuduva hormooni asendamine. Hüpfüsiit koos kliiniliselt väljendunud neerupealiste puudulikkusega (hüpotensioon, dehüdratatsioon ja elektrolüütide häired) on erakorraline situatsioon, mille puhul tuleb välistada sepsis, on vajalik endokrinoloogi konsultatsioon ja peab tegema suures annuses ravi metüülprednisolooniga. Hormoonide puudulikkus paraneb sageli aja jooksul, eriti türeotroopse ja gonadotroopse telje hormoonide puhul (1, 3–6).

Pneumoniit

Immuunraviga seotud pneumoniit tekib harvem (3–4%-l) CTLA-4-vastaste antike-

hadega kasvajakavastase ravi korral, kuid on pisut sagedasem (5–7%-l) PD-1 või PD-L1 ravi saanud haigetel. Sümptomaatiline pneumoniit esineb ainult 1%-l ipilimumabiga ravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidest ning III astme ja raskem pneumoniit 3%-l PD-1-vastaste antikehadega (nivolumab, pembrolizumab) ravitud haigel. Riski suurendab kopsude eelnenud kiiritusravi.

Pneumoniidile viitavad sümptomid on kuiv köha, progresseeruv õhupuudus, palavik ja kopsude auskultatsioonil peene-mullilised inspiratoorsed räginad.

Eelmainitud sümptomite korral on näidustatud kompuutertomograafilise uuring, kus tavaliselt on näha mattklaasi tüüpi varjustusi ja/või dissemineeritud nodulaarseid infiltraate põhiliselt kopsude alasarates. Bronhoskoopia koos bronhoalveolaarlavaažiga on vajalik infektsioonide nagu *Pneumocystis jirovecii* ja hingamisteede viiruste välistamiseks. Juba alates kõrvaltoime I raskusastmest (asümptomaatiline, ainult radioloogilised muutused) võib kaaluda immuunravi katkestamist. II astme pneumoniiti (mõõdukad sümptomid, kolde-lised radioloogilised muutused) ravitakse suukaudse glükokortikoidhormooniga (prednisolooni 1 mg/kg päevas) ning III (rasked sümptomid, laatumud radioloogilised muutused, hapnikuvajadus) ja IV raskusastet (eluohtlik hingamispuudulikkus, lisahapniku vajadus, mehaaniline ventilatsioon) veenisise metüülprednisolooniga 2–4 mg/kg päevas. Kui III ja IV astme pneumoniidist tingitud sümptomid ei parane 2 päeva jooksul, on näidustatud immuunsupressiivne ravi tsüklofosfamiidi, infliksimabi või mükofenolaatmofetiiliga (1, 3, 5, 7–9).

Silmad ja närvisüsteem

Episkleriit, konjunktiviit ja uveit esinevad vähem kui 1%-l immuunkontrollpunktide inhibiitoritega ravi saavatest patsientidest, sagedamini ipilimumabravi korral. Silmakaebustega patsienti peab uurima silmaarst. Tavaliselt piisab lokaalse glükokortikoidhormooni manustamisest, glükokortikoidhormooni süsteemne manustamine on näidustatud ainult rasketel juhtudel (1, 3, 5).

Neurooloogilised kõrvaltoimed on haruldased, kuid nende kahtluse korral on vajalik neuroloogi konsultatsioon. Immuunkontrollpunktide inhibiitorite kasutamise korral on kirjeldatud Guillaini-Barré sündroomi,

aseptilist või lümfotsütaarset meningiiti, müasteeniat, müelopaatiat ja neuropaatiat. Raskemate ravist tingitud kõrvaltoimete korral on näidustatud ravi glükokortikoidhormoonidega (1–5).

Neerud

Varasemates uuringutes on kirjeldatud ägedat neerupuudulikkust 2–3%-l juhtudest nii CTLA-4-vastaste antikehade, PD-1 või PD-L1 vastaste antikehade kui ka nende kombinatsiooni kasutamisel, kuid hili-semad uuringud pakuvad oluliselt suuremat esinemissagedust, 13–29%. Tavaliselt tekib neerupuudulikkus 2–3 kuud pärast CTLA-4-vastaste antikehade ning 3–10 kuud pärast PD-1 või PD-L1 vastaste antikehade ravi alustamist.

Immuunsusega seotud neerupuudulikkus on sarnane teiste ravimite põhjustatud tubulointerstitsiaalse nefriidiga ning võib väljenduda interstitsiaalse nefriidi, granulomatoosse nefriidi ja glomerulaarse luupuse sarnase nefropaatiana. Diferentsiaaldiagnostiliselt peab vähihaigetel välistama teised, sageli esinevad ägeda neerupuudulikkuse põhjused, nagu dehüdratsioon ja sepsis. Nagu ka hepatiidi puhul, on kõige täpsem diagnostikameetod neerubiopsia. Alates II raskusastmest (seerumis kreatiniini kontsentratsioon 1,5–6 korda suurem ülemisest normipiirist) on näidustatud ravi glükokortikoidhormoonidega ja immuunravi katkestamine. Sellisel juhul on vaja raviprotsessi kaasata nefroloog (1, 3, 5, 10).

Hematoloogilised kõrvaltoimed

CTLA-4-vastaste antikehade ravi saanud patsientidel on kirjeldatud autoimmuunse aneemia, autoimmuunse neutropeeniat, idiopaatilise trombotsütopeenilise purpuri, pantsütopeeniat ja omandatud A-hemofiilia esinemist. Teised tsütopeeniat põhjused, sealhulgas maliigne luuüdi infiltratsioon, peavad olema diferentsiaaldiagnostiliselt välistatud. Raviprintsiibid sarnanevad teiste immuunraviga seotud kõrvaltoimete, tavaliselt piisab süsteemse glükokortikoidhormooni manustamisest. Raskematel juhtudel on vaja rakendada immuunsupressiivset ravi (1, 3, 11).

Ülevaatlikult on immuunkontrollpunkti inhibiitoritest tingitud kõrvaltoimete ravi tutvustatud tabelis 1.

KOOSTOIMED IMMUNRAVIMITEGA

Immuunkontrollpunkti inhibiitorid on onkoloogias uus medikamentoosne kasvavastane raviviis. Seetõttu on oluline teada ka nende koostoimeid teiste ravimitega. Immuunravis kasutatavad monokloonsed antikehad ei metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP) ensüümide ega teiste ravimeid metaboliseerivate ensüümide abil. Seega pole ootuspärane, et nende ensüümide inhibeerimine või indutseerimine samal ajal manustatavate ravimite poolt mõjutab immuunravimite farmakokineetikat (12). Näitena võib tuua ipilimumabiga korraldatud ravimite koostoime uuringu, kus

Tabel 1. Immuunkontrollpunkti inhibiitoritest tingitud kõrvaltoimete ravi

Raskusaste (CTCAE*)	Ambulatoorne või statsionaarne ravi	Glükokortikosteroidid	Teised immuunsupressiivsed ravimid	Kasvajavastane immuunravi
I – kerge kõrvaltoime	Ambulatoorne	Ei soovitata	Ei soovitata	Jätkata
II – keskmine kõrvaltoime	Ambulatoorne	Toopilised steroidid või steroidid suu kaudu, 0,5–1 mg/kg prednisolooni päevas	Ei soovitata	Katkestada ajutiselt**
III – raske kõrvaltoime	Statsionaarne	Steroidid suu kaudu või veenisisesi 1–2 mg/kg prednisolooni päevas 3 päeva jooksul, edasi vähendada 1 mg/kg päevas	Kaaluda patsiendi puhul, kellel sümptomid ei ole kadunud steroidraviga 3–5 päeva jooksul. Konsultatsioon vastava eriala spetsialistiga	Katkestada ja arutada patsiendiga ravi taasalustamist sõltuvalt riski ja kasu suhtest
IV – eluohtlik kõrvaltoime	Statsionaarne, kaaluda intensiivravi	Steroidid veenisisesi, metüülprednisolooni 1–2 mg/kg päevas 3 päeva jooksul, edasi vähendada 1 mg/kg päevas	Kaaluda patsientidel, kellel ei ole sümptomid lahenenud steroidraviga 3–5 päeva jooksul. Konsultatsioon vastava eriala spetsialistiga jätkata	Lõpetada püsivalt

* CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

** Immuunravi võib jätkata naha ja endokriinsete kõrvaltoimete korral.

hinnati koostoime esinemist CYP isoensüümidega (eeskätt CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 ja CYP3A4). Uuringus kasutati ipilimumabi eraldi ning koos kemoteraapiaga (dakarbasiin või paklitakseel ja karboplatiin) varasemat ravi mittesaanud kaugelearenenud melanoomiga patsientidel. Uuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ravimitevahelisi koostoimeid ipilimumabi ja paklitakseeli-karboplatiini kombinatsiooni ning dakarbasiini või selle metaboliidi vahel (13).

Praegu kasutusel olevate immuunravimite (ipilimumab, pembrolizumab ja nivolumab) puhul tuleks siiski arvestada, et enne immuunravimitega ravi alustamist peaks vältima kortikosteroidide ja immuunsuppressantide kasutamist, kuna need võivad häirida immuunravimite farmakodünaamilist aktiivsust ja tõhusust. Kortikosteroidide või teisi immuunsuppressante võib immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks kasutada pärast immuunpreparaatidega ravi alustamist (14, 13, 15).

Samuti peab tõdema, et bioloogiliste ravimite, sealhulgas immuunravimite puhul ei tehta tavapäraselt ravimite koostoimete uuringuid. See on aga oluline, kuna on selgunud, et immuunravimid võivad tsütokiinide vahendusel avaldada mõju tsütokroom P450 aktiivsusele. On leitud, et immuunravi mõjutab tsütokiinide sisaldust ning tsütokiinide olemasolu võib omakorda põhjustada muutusi teatud tsütokroom P450 ensüümide aktiivsuses (15). Seega on teoreetiliselt olemas võimalus, et kliiniliselt olulised tsütokiinide vahendatud ravimite koostoimed võivad esineda. Ka Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiamet (*Food and Drug Administration*, FDA) ning Euroopa Ravimiamet (*European Medicines Agency*, EMA) on soovitanud hinnata võimalikke tsütokiinidest vahendatud koostoimeid (16).

Paraku pole praegu kasutusel olevad *in vivo* ja *in vitro* mudelid piisavalt usaldusväärsed seesuguste koostoimete hindamiseks. Seetõttu tuleks kasutada koostoimete esinemise tõenäosuse hindamiseks pigem kliinilist lähenemist. Üks võimalus hinnata tsütokiinidest vahendatud koostoimete riski ilma tavapäraste uuringute tegemiseta oleks koguda proinflammatoorsete tsütokiinide andmeid juba immuunravimite kliiniliste uuringute varases etapis (16).

KOKKUVÕTE

Kokkuvõtteks võib öelda, et uutel ning efektiivsetel kasvajavastastel immuunravimitel (immuunkontrollpunkti inhibiitoritel) on väga erinev toksilisuse profiil võrreldes aastaid kasutuses olnud keemiaravimite ja sihtmärkravimitega. Immuunkontrollpunkti inhibiitorid viivad immuunsüsteemi tasakaalust välja, soodustades autoimmuunsete reaktsioonide teket. Kuigi enamik immuunsusega seotud kõrvaltoimetest on kerged, võivad märkimisväärsel osal patsientidest tekkida rasked kuni eluohtlikud autoimmuunsed kõrvaltoimed. Seetõttu on oluline teada uute immuunravimite kõrvaltoimeid kõikidel pahaloomulise kasvajaga haigetega kokku puutuvatel arstidel.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

New therapy – new side effects

Jelizaveta Junninen¹, Marika Saar², Kristi Niinepuu³, Jaanika Jaal¹, Marju Kase^{3,4}, Jana Jaal^{1,3}

New effective anti-cancer immunotherapeutics (immune checkpoint inhibitors) have different toxicity profiles compared to standard chemotherapy and targeted therapy. The use of immune checkpoint inhibitors may lead to a dysbalance of the host immune system and consequent development of autoimmune reactions. Although most of these side effects are weak, nevertheless, severe and life threatening side effects may occur in up to 13% of cancer patients. Therefore, it is very important that all medical specialists who might have contact with cancer patients receiving new immunotherapeutics are aware of these side effects and have knowledge of proper treatment options when needed. Only with timely diagnosis and treatment are most of these autoimmune side effects reversible. However, in severe cases immunosuppressive treatment with glycocorticoids, infliximab, azathioprine or mycophenolatemofetile may be temporarily needed.

¹ Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Pharmacy, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

³ Hematology and Oncology, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

⁴ Center of Oncology, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:

Jelizaveta Junninen, jelizaveta.junninen@kliinikum.ee

Keywords:

immune checkpoint inhibitors, cancer, side effects

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139–48.
2. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals Oncol* 2016;27:559–74.
3. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:49.
4. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol* 2015;33:2092–9.
5. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:560–75.
6. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer I-B. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* 2016;21:804–16.
7. Wu J, Hong D, Zhang X, Lu X, Miao J. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:44173.
8. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2016;375:1823–33.
9. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2015;373:123–35.
10. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol* 2017;45:160–9.
11. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer* 2017;5:8.
12. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf (viimati vaadatud 24.04.2017).
13. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf (viimati vaadatud 24.04.2017).
14. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (viimati vaadatud 24.04.2017).
15. Huang SM, Zhao H, Lee JJ, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:497–503.
16. Morrissey KM, Yuraszeck TM, Li CC, Zhang Y, Kasichayanula S. Immunotherapy and novel combinations in oncology: current landscape, challenges, and opportunities. *Clin Transl Sci* 2016;9:89–104.