

## Työssä | lääkeinfo

PÄIVI RUOKONIEMI, ERKKI ELONEN, JORMA LAHTELA, ANNELI LAUHIO, ESA LEINONEN,  
MARIA PAILE-HYVÄRINEN, JAANA PUHAKKA, JORI RUUSKANEN  
paivi.ruokoniem@fimea.fi

### KALLE MATTILA

LL, syöpätautien ja sädehoidon  
erikoistuva lääkäri  
TYKS Syöpätautien klinikka

### SIRU MÄKELÄ

LT, syöpätautien ja sädehoidon  
erikoislääkäri  
HUS Syöpäkeskus

### MICAELA HERNBERG

LT, syöpätautien ja sädehoidon  
erikoislääkäri, dosentti  
HUS Syöpäkeskus

### PIA VIHINEN

LT, syöpätautien ja sädehoidon  
erikoislääkäri, dosentti  
TYKS Syöpätautien klinikka

# Immuuniaktivaation vapauttajien haittavaikutukset

## Miten tunnistan ja hoidan?

Immuuniaktivaation vapauttajat ovat uusia syöpälääkkeitä, joiden haittavaikutuksena voi ilmaantua tulehduksia. Jos päivystyspotilasta on hoidettu näillä lääkkeillä, hänen oireitaan tulee epäillä lääkkeen haittavaikutuksiksi, kunnes toisin on osoitettu. Samanaikainen infektio on mahdollinen.

Uudet immuuniaktivaation vapauttajat (checkpoint inhibitors, immunologisten tarkastuspisteiden estäjät) ipilimumabi, nivolumabi, pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja avelumabi ovat tärkeä osa monien syöpätautien hoitoa. Niillä hoidettavia potilaita käy päivystyksissä yhä enemmän.

Näiden lääkkeiden haittavaikutukset eroavat perinteisten solunsalpaajien haitoista. Immuuniaktivaation vapauttaminen voi johtaa immunosuppressiivista hoitoa vaativiin tulehduksiin. Haittojen varhainen tunnistaminen ja hoito estävät vakavien elinvaurioiden kehittymisen.

Immuunijärjestelmän solut (etenkin sytotoksiset T-lymfosyytit) tunnistavat ja hävittävät syöpäsoluja. Lukuisat molekyylit säätelevät T-solujen aktivoitumista imusolmukkeessa (kuten CTLA-4) tai rajoittavat niiden toimintaa perifeerisissä kudoksissa (kuten PD-1, PD-L1, LAG3 ja IDO1). Näiden immunologisten tarkastuspistei-

nään (2) tai yhdistettynä PD-1-vasta-aine nivolumabin kanssa (3).

PD-1-vasta-aineet nivolumabi ja pembrolitsumabi sekä PD-L1-vasta-aineet atetsolitsumabi ja avelumabi estävät aktivoituneiden T-solujen toiminnan heikentymistä syöpäkasvaimessa. Niitä käytetään edenneen ihomelanooman (4,5), ei-pienisoluisen keuhkosyövän (6,7,8), munuaissyövän (9), Hodgkinin taudin (10), uroteelikarsinooman (11–13), pään ja kaulan alueen syövän (14) ja merkelinsolusyövän hoidossa (15) sekä lähitulevaisuudessa ihomelanooman liitännäishoidossa (16).

### Potilasvalinta ja seuranta hoidon aikana

Ennen immunologisten hoidon aloitusta sen hyödyt ja haitat arvioidaan potilaskohtaisesti. Potilaan ja omaisten on ymmärrettävä hoidon mahdolliset haitat ja niiden oireet.

Hoitotutkimuksissa potilaat ovat olleet valtaosin hyväkuntoisia (ECOG-suorituskykyluokka 0–1). Heillä ei ole saanut olla immunosuppressiivista hoitoa edellyttäviä autoimmuunisairauksia (prednisoloni enimmillään 10 mg vuorokaudessa) tai hoitamattomia, oireisia aivome-tastaaseja. Insuliini, tyroksiini tai muut hormoni-korvaushoidot eivät ole este hoidoille. Hoito edellyttää monia laboratorio- ja kuvantamistutkimuksia (taulukko 1).

### Haittavaikutukset

Immuuniaktivaation vapauttaminen saattaa johtaa tulehduksiin, jotka voivat kohdistua mihin elimeen tahansa. Potilaalle voi ilmaantua samanaikaisesti tai eri aikaan useamman eri elimen tulehduksia.

Osa haitoista on helppo todeta, kuten ihottumat ja ripuli. Haitat voivat olla oireettomia, ku-

*Tieto hoidosta immuuniaktivaation vapauttajilla on syytä kirjata potilaan riskitietoihin.*

den tarkoituksena on ehkäistä autoimmuunitulehduksia. Syöpäsolut pyrkivät estämään immuunijärjestelmän solujen toimintaa muuntamalla heikommin tunnistettaviksi ja luomalla immunosuppressiivisen ympäristön (1).

Immuuniaktivaation vapauttajat annetaan potilaille suonensisäisinä infuusioina. CTLA-4-vasta-aine ipilimumabi aiheuttaa voimakkaan ja pitkäkestoisen T-soluaktivaation. Sitä käytetään edenneen ihomelanooman hoitoon yksi-

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541:321–30.
- 2 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF ym. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
- 3 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R ym. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
- 4 Robert C, Long GV, Brady B ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
- 5 Ribas A, Hamid O, Daud A ym. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016;315:1600–9.
- 6 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L ym. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.
- 7 Garon EB, Rizvi NA, Hui R ym. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018–28.
- 8 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D ym. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65.
- 9 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF ym. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.
- 10 Younes A, Santoro A, Shipp M ym. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1283–94.
- 11 Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A ym. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312–22.
- 12 Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ ym. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26.
- 13 Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T ym. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909–20.

ten maksa-arvojen suureneminen, tai oireiltaan epämääräisiä, kuten aivolisäkkeen tulehdus. Tulehduksia voi ilmaantua missä vaiheessa hoitoa tahansa ja toisinaan vasta hoidon jälkeen. Iho-oireet tai äkillinen kuume ilmaantuvat tavallisesti varhain – jo yhden tai kahden lääkeinfuusion jälkeen. Ripuli, koliitti, maksa-arvojen suureneminen sekä endokrinologiset haitat ilmaantuvat

tyypillisesti 2–3 infuusion jälkeen tai myöhemmin (17,18). Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidossa haitat ilmaantuvat nopeammin ja voimakkaampina kuin CTLA-4- tai PD-1-estäjillä yksinään, ja potilailla esiintyy usein eri elinten tulehduksia samanaikaisesti (3).

Hoitotutkimuksissa haittavaikutukset luokitellaan CTCAE-kriteerien mukaisesti (18). Ylei-

## TAULUKKO 1.

### Laboratorio- ja kuvantamistutkimukset, kun potilasta hoidetaan immuuniaktivaation vapauttajilla.

#### Hoidon aloitukseen liittyvät tutkimukset

TVK, K, Na, Krea, ALAT, AFOS, Bil, Amyl, Gluk, LD, TSH, T4v, ACTH, Kortisoli, FSH, LH, CK, Myoglobiini, TNT, natriureettinen peptidi, EKG  
Vartalon varjoainetehosteinen TT (± aivojen MK)

#### Tutkimukset hoidon aikana

Ennen jokaista lääkeinfuusiota TVK, K, Na, Krea, ALAT, AFOS, Bil, Amyl, Gluk, TSH, (Korsol kuukausittain)  
Vartalon varjoainetehosteinen TT (± aivojen MK) noin 3 kk:n välein

#### Tutkimukset haittavaikutusta epäiltäessä

Päivystyksessä PVK + T, neutrofiilit, CRP, K, Na, Krea, ALAT, AFOS, Bil, Amyl, Gluk, ACTH, Korsol, EKG, veriviljely x 2 kuukaudesta

Päivystyksessä kuvantamistutkimukset tarvittaessa, esim. vartalon varjoainetehosteinen TT (koliitti/pneumoniitti)  
Tutkimuksia kohdennetaan haittaepäilyyn mukaisesti seuraavina päivinä, esim. TSH, T4V, TSH-reseptoriin sitoutuvat vasta-aineet (TSHrAb), tyreoidaaperoksidaasi, vasta-aineet (TPOAb) (hypo-/hypertyreoosi), LH, FSH, Testo, estradioli, aivolisäkkeen MK (aivolisäkkeen tulehdus), islet cell antibodies (ICA) ja glutamaattidekarboksylaasi, vasta-aineet (GADAb) (diabetes), F-Calpro, F-veri x 3, (ripuli), respiratoristen virusten vasta-aineet (RvirAg-O), sytomegalovirus, nukleiinihappo (CMVnh), Epstein-Barrin virus, nukleiinihappo-osoitus (EBVnh) (pneumoniitti, hepatiitti)

## TAULUKKO 2.

### Tyypillisiä haittoja immuuniaktivaation vapauttajia käytettäessä kaikki haitta-asteet mukaan lukien (%:lla potilaista).

#### Ipilimumabi<sup>1</sup>

Kutina (35 %), ripuli/koliitti (22–33 %), hepatiitti (1–7 %), pneumoniitti (5 %), hypertyreoosi (2–4 %), aivolisäkkeen tulehdus (4–10 %)

#### Nivolumabi ja pembrolizumabi<sup>1</sup>

Kutina (6–20 %), ripuli/koliitti (8–19 %), hepatiitti (1–6 %), pneumoniitti (2–5 %), hypertyreoosi (4–10 %), lihas- tai nivelkivut (2–9 %)

#### Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito<sup>2</sup>

Ihottuma (40 %; aste 3–4: 5 %) ripuli/koliitti (44 %; aste 3–4: 9 %), hepatiitti (30 %, aste 3–4: 14 %), pneumoniitti (5–10 %, aste 3–4: 2 %), hypertyreoosi (15 %), hypertyreoosi (10 %), aivolisäkkeen tulehdus (8 %)

Harvinaisia haittoja ovat mm. tyypin 1 diabetes, hypokortisolismi, munuaistulehdus ja munuaisvaurio (0–4 %), sydänlihastulehdus, neurologiset tulehdukset, kuten myastenia gravis ja Guillain-Barrén oireyhtymä, silmätulehdukset, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> viite (18), <sup>2</sup> viitteet (3,18)

- 14 Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J ym. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–67.
- 15 Kaufman HL, Russell J, Hamid O ym. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1374–85.
- 16 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M ym. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824–35.
- 17 Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691–7.
- 18 Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51–60.
- 19 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
- 20 Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC ym. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558–68.
- 21 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R ym. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345–56.
- 22 Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ ym. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845–55.

simmät haitat (ihon kutina, väsymys, hypotyreoosi, ripuli) ovat lieviä. Haitat voivat kuitenkin johtaa myös potilaan yleistilan äkilliseen romahtamiseen, mikä edellyttää tehohoitoa. Tällaisia ovat diabeteksen puhkeamisen aiheuttama ketoasidoosi, hypokortisolismi, suolistoperforaatio, pneumoniitti, myokardiitti tai neurologiset tulehdukset.

Vakavia (asteen 3–4) haittoja esiintyy ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidossa 54–59 %:lla potilaista (20,21), ipilimumabihoidossa 25–54 %:lla (3,22), PD-1-estäjähoidoissa 10–19 %:lla (3,7,10,12,15) ja PD-L1-estäjähoidoissa 5–15 %:lla potilaista (9,16) (taulukko 2).

### Autoimmuunihaittojen diagnostiikka ja hoito

Kriittisiä oireita immuuniaktivaation vapauttajilla hoidetulla potilaalla ovat väsymys, voimattomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli, keltaisuus, rintakipu, yskä, hengenahdistus, silmäoireet, päänsärky, tajunnan tason

muutokset ja kuume. Niiden ilmaantuessa potilaan on otettava viipymättä yhteyttä sairaalaan.

Päivystystilanteita varten tieto hoidosta immuuniaktivaation vapauttajilla sekä hoitavan tahon yhteystiedot on syytä kirjata potilaan riskitietoihin. Näitä lääkkeitä käyttäneen potilaan oireita tulee päivystyksessä epäillä ja hoitaa lääkkeen haittavaikutuksena, kunnes toisin on osoitettu.

Erotusdiagnostisesti tulee sulkea pois infektio ja syövän eteneminen. Päivystykselliset tutkimukset haittaa epäiltäessä on esitetty taulukossa (taulukko 1). Tulehdusten varhainen toteaminen ja glukokortikoidihoidon aloittaminen estää tulehduksia kehittymästä henkeä uhkaaviksi.

Haittojen hoito vaihtelee (taulukko 3). Sujuvan hoidon varmistamiseksi sairaaloihin kannattaa koota haittojen hoitoon perehtynyt tiimi monelta erikoisalalta (mm. onkologi, endokrinologi, gastroenterologi, neurologi, keuhkolääkäri ja reumatologi).

### TAULUKKO 3.

#### Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamien haittojen hoito.

**Asteen 1–2 haittoja hoidetaan oireenmukaisesti**  
Loperamidi (löysä uloste), perusvoide, glukokortikoidivoide ja antihistamiini (ihon kutina ja ihottumat), levotyroksiini (hypotyreoosi)

**Asteen 2 haittojen hoito**  
Prednisoloni 40–80 mg/vrk suun kautta  
Immunologinen hoito taotetaan

**Pitkittyvien asteen 2 tai asteen 3–4 haittojen hoito**  
Metyyliprednisoloni 1–4 mg/kg jaettuna 1–2 antokertaan vuorokaudessa suonensisäisesti  
Immunologinen hoito taotetaan  
Jos oireiden taustalla voi olla infektio, aloitetaan lisäksi antibioottihoito  
Tuoreen diabeteksen ja ketoasidoosin yhteydessä aloitetaan insuliinihoito ilman glukokortikoidia

**Glukokortikoidihoidon purkamisen ja immuuniaktivaation vapauttajahoidon jatkaminen**  
Haitan lievittyessä glukokortikoidihoito puretaan. Asteen 3–4 haitan jälkeen glukokortikoidihoidon kesto on vähintään kuukausi

Jos asteen 2–3 haitta on mennyt ohi ja glukokortikoidihoito lopetettu, voidaan harkita immunologisen hoidon aloittamista uudelleen. Immunologisen hoidon annosta ja antotiheyttä ei silloin muuteta. Jos asteen 3 haitta uusiutuu tai ei hoidolla lieviy viikon kuluessa, immunologinen hoito pitää lopettaa

Seuraavat asteen 3 haitat edellyttävät immunologisen hoidon lopettamista: ripuli ( $\geq 7$  kertaa/vrk, sairaalahoitoa vaativa), uveitti (posteriorinen/panuveitti), pneumoniitti (sairaalahoitoa vaativa), maksa-arvojen nousu (ALAT, ASAT, AFOS  $\geq 5 \times$  viitealueen yläraja, Bil  $\geq 3 \times$  viitealueen yläraja), trombosytopenia ( $< 50 \times 10^9/l$  yli viikon tai vuoto), yliherkkyys- ja infuusioreaktiot. Kaikki asteen 4 haitat edellyttävät immunologisen hoidon lopettamista (paitsi oireettomat leuko- ja lymfopeniat sekä amylaasi- ja lipaasipitoisuuden suureneminen)

#### SIDONNAISUUDET

Kalle Mattila: (Artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen toiminta); luontopalkkiot (Pfizer, Sanofi); Advisory Board, luontopalkkiot (Bayer, MSD, BMS, Roche), Advisory Board (Ipsen).  
Siru Mäkelä: (Artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen toiminta); konsultointi (Advisory Board: Amgen, BMS, Merck Oy, MSD, Novartis, Roche), luontopalkkiot (BMS, MSD, Roche).  
Micaela Hernberg: (Artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen toiminta); konsultointi (BMS, MSD, Novartis, Incyte, Amgen), luontopalkkiot (MSD), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (MSD, BMS), matka-, majoitus- tai kokouskulut (maksettu laitokselle) (Novartis, MSD, Roche).  
Pia Vihinen: (Artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta); asiantuntijalausunto (TAYS, OYS, Roche), luontopalkkiot (MSD, Roche, BMS), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Syöpäyhdistys), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Amgen, BMS, Novartis, Pierre-Fabre, MSD, Roche)

Tulehdukset lievittyvät yleensä glukokortikoidihoidolla. Toisen linjan immunosuppressiivisia lääkkeitä on jouduttu käyttämään ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidossa 6 %:lla, ipilimumabihoidossa 5 %:lla ja nivolumabihoidossa alle 1 %:lla potilaista (3).

Vakavan paksusuolitulehduksen hoidossa on käytetty infliksimabia (5 mg/kg vuorokaudessa suonensisäisesti, tarvittaessa toistetuksi). Sitä voidaan harkita kokeellisena hoitona myös muita tulehduksia hoidettaessa.

Maksatulehduksen hoidossa on kokeellisesti käytetty mykofenolaattia ja neurologisten haittojen hoidossa immunoglobuliinia laskimoon. Glukokortikoidihoidon aikana seurataan potilaan verensokeria, aloitetaan tarvittaessa happosalpaajalääkitys ja hoidon pitkittyessä harkitaan Pneumocystis jirovecii -profylaksiaa. Glukokortikoidihoidon lopettamisen jälkeen saetaan tarvita hydrokortisonikorvaushoitoa, joka voidaan lopettaa, jos potilaan oma kortisolituotanto toipuu. Endokrinologisten haittojen jälkeen tarvitaan yleensä pysyviä hormonikorvaus-

hoitoja (esim. levotyroksiini, insuliini, hydrokortisoni tai testosteroni).

#### Lopuksi

Immuuniaktivaation vapauttajilla on saavutettu pitkäkestoisia hoitovasteita osalle syöpöpotilaista useissa eri syöpätyypeissä. Valitettavasti ei voida ennustaa, kenelle vakavat haitat ilmaantuvat.

Immunologisesta hoidosta on syytä pidättäytyä, jos hoitava lääkäri arvioi, ettei potilas selviytyisi hoidon mahdollisista haitoista esimerkiksi perussairauksien, heikentyneen suorituskyvyn tai heikon hoitomyöntyvyyden vuoksi. Hoidosta on syytä pidättäytyä myös, jos arvioidaan, ettei potilas osaisi ottaa yhteyttä hoitoyksikköön oireiden ilmaantuessa.

Haittoja epäiltäessä niiden hoito glukokortikoidilla tulee aloittaa viipymättä. Tällöin haitat useimmiten lievittyvät ja immunologista hoitoa voi olla mahdollista jatkaa. ●