

*Siru Mäkelä**LT, syöpätautien erikoislääkäri
HYKS, Syöpäkeskus*

Immuunivasteen muuntajien haitat vaativat valppautta

Omaa immuunipuolustusta vahvistavat vasta-aineet ovat vakiintuneet osaksi monen syöpätyypin hoitoa. Hoidon haittana voi syntyä autoimmunitulehdus, joka voi esiintyä missä tahansa elimessä tai kudoksessa. Haitat pyritään tunnistamaan viipymättä ja ne hoidetaan pääosin glukokortikoideilla, joiden annos ja antotapa valitaan haitan vaikeusasteen mukaisesti.

Omaa T-solupuolustusta vahvistavat vasta-aineet, niin sanottu immuunivasteen muuntajat CTLA-4-vasta-aine ipilimumabi ja anti-PD-1-vasta-aineet nivolumabi ja pembrolitsumabi sekä niiden yhdistelmät, ovat lyhyessä ajassa lisänneet potilaiden elinaikaa useassa syöpätyypissä. Erityisen merkityksellistä on, että osalla potilaista hoidon hyöty säilyy kuukausia ja jopa vuosia.

Immuunivasteen muuntajat hyväksyttiin ensin levinneen melanooman hoidoksi, minkä jälkeen anti-PD-1-vasta-aineet ovat nopeasti vakiintuneet Suomessa myös osaksi edenneen keuhkosyövän, munuaissyövän ja Hodginin lymfooman hoitoa. On odotettavissa, että lähitulevaisuudessa käyttö laajenee edelleen uusiin syöpätyyppeihin ja käyttöön tulee uusia valmisteita sekä eri vasta-aineiden yhdistelmiä.

Haittavaikutuksena esiintyy autoimmunitulehduksia

Tämän lääkeaineryhmän vakiintuminen osaksi rutiinihoitoa on tuonut mukanaan haittavaikutuskirjon, joka poikkeaa perinteisten syöpälääkkeiden haitoista. T-solujen aktivaatio voi syöpäsolujen lisäksi kohdistua myös normaalikudoksiin, jolloin hoidon haittana syntyy kudoksen autoimmunitulehdus.

Kilpirauhasen toimintahäiriöitä, lihaskipua ja nivelkipuja, vitiligoa sekä ihottumaa nähdään etenkin anti-PD-1-vasta-aineilla, kun taas suolitulehdusta, aivo- ja keuhkotulehdusta ja kutinaa esiintyy enemmän ipilimumabia käytettäessä. Yleistä voimattomuutta ja maksongelmia esiintyy yhtäläillä kummallakin hoidolla.

Kun käytetään ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa, haittavai-

kutusten todennäköisyys kasvaa ja vaikeat haitat lisääntyvät. Haittojen esiintymisessä on eroa myös syöpätyyppien välillä. Tutkimuksissa keuhkotulehduksen esiintyvyys on ollut suurinta keuhkosyöpäpotilailla, kun taas vitiligoa ja suolitulehdusta esiintyy etenkin melanoomapotilailla. Käytännössä autoimmunitulehdus voi esiintyä missä tahansa elimessä tai kudoksessa ja myös useassa samanaikaisesti. Merkittävän haasteen muodostavat epätyypilliset ja harvinaiset haitat, ja usein haittavaikutuksen erottaminen syöpäsairauden aiheuttamista oireista on vaikeaa.

Vaikka immuunivälitteiset haittavaikutukset hoidon aikana ovat tavallisia, ne ovat valtaosin lieviä ja palautuvia. Vakava-asteisia haittoja esiintyy ipilimumabia käytettäessä noin 20–30 %:lla, anti-PD-1-vasta-aineilla noin 10–15 %:lla ja näiden

yhdistelmähoidolla noin 55 %:lla hoidetuista potilaista.

Haittavaikutukset voivat olla myös henkeä uhkaavia etenkin, jos niiden toteaminen ja hoito viivästyvät. Toteutetuissa tutkimuksissa valtaosa haitoista ilmaantui ensimmäisen puolen vuoden aikana, mutta autoimmuunihaitta voi ilmaantua vasta hoitojakson päätyttyä jopa useamman kuukauden kuluttua tai seuraavan syöpähoidon alkamisen jälkeen.

Vakavat haitat hoidetaan immuunivastetta vaimentamalla

Haittavaikutusten ilmaantumista ennustavia tekijöitä ei tunneta ja haittojen toteaminen perustuu potilaan voimien, oiretilanteen ja verikoearvojen tiiviiseen seurantaan hoitavassa erikoissairaanhoidon yksikössä. Mikä tahansa uusi poikkeavuus voimissa, kliinisessä tutkimuksessa tai laboratorioarvoissa selvitetään ja arvioidaan ennen hoidon jatkamista. Lisäksi potilaita kannustetaan ottamaan yhteyttä heti hoitavaan yksikköön, jos vointi tai oiretilanne muuttuu.

Lieviä haittoja hoidetaan oireenmukaisesti. Vakavammat haitat vaativat immuunivasteen hillitsemistä immunosuppressiivisilla lääkeaineilla, ensisijaisesti glukokortikoideilla.

Glukokortikoidiannos valitaan haitan vaikeusasteen mukaan. Vakava haitta edellyttää hoidon aloitusta suonensisäisesti korkea-annoksena, esimerkiksi metyyliiprednisoloni 1–4 mg/kg/vrk. Lievempiasteinen haitta voidaan hoitaa pienemmällä glukokortikoidiannoksella suun kautta otettuna. Jos aloitetulle glukokortikoidihoidolle ei saavuteta vastetta, voidaan käyttää muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuten infiksimaabia, mykofenolaatti mofetiilia, takrolimuusia tai siklosporiinia. Haitan väistyttyä glukokortikoidihoito lopetetaan asteittain hyvin hitaasti annosta viikkojen kuluessa vähentäen. Yleisimpien haittojen hoitoa ohjaamaan on kehitetty hoitoalgoritmit, jotka muodostavat pohjan haittojen hoidolle.

Haitan hoidoksi käynnistetyn glukokortikoidihoidon ei ole osoitettu

Hoidon turvallisen toteutuksen edellytyksenä on, että potilaan kohtaava terveydenhuoltohenkilökunta on tietoinen immuunivasteen muuntajien poikkeuksellisesta haittavaikutuskirjosta.



© iStock/zilli

heikentävän immunologisen syöpähoidon tehoa.

Tieto haittavaikutusten laajasta kirjosta auttaa haitan tunnistamista

Vain harvoin haitat aiheuttavat palautumattomia muutoksia. Näistä tavallisin on kilpirauhasen toiminnan hiipuminen autoimmuunitulehduksen seurauksena. Pysyvänkin haitan kanssa potilaan vointi säilyy hyvänä, kunhan potilaalle aloitetaan haitan hoidon lisäksi asianmukainen hormonikorvaushoito. Pitkäaikaishaittoista on toistaiseksi kertynyt tietoa vain rajallisesti, koska seuranta-ajat ovat vielä varsin lyhyitä.

Haittavaikutuksen tunnistaminen ja nopea hoito ovat olennaisia potilaan selviytymisen kannalta. Hoidon turvallisen toteutuksen edellytyksenä onkin, että eri tilanteissa potilaan kohtaava terveydenhuoltohenkilökunta on tietoinen immuunivasteen muuntajien poikkeuksellisesta haittavaikutuskirjosta. ●

KIRJALLISUUTTA

- De Velasco, ym. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res* 2017; 5(4): 312–8.
- Michot JM, ym. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer* 2016; 54:139–48.
- Mäkelä S, ym. Uusien immunologisten melanoomalääkkeiden haittavaikutukset ja niiden hallinta. *Duodecim* 2016; 132(1): 45–52.
- Spain L, ym. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treatment Reviews* 2016; 44: 51–60.
- Utriainen M, Rämetsä M. Immuno-onkologia - hopealuoteja vai joukkotuhoaseita? *Duodecim* 2016; 132(8): 721–8.

