



# NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE NA PREBAVILA IN OSTALI REDKEJŠI NEŽELENI UČINKI

Martina Vrankar

Onkološki inštitut Ljubljana

Neželene učinke inhibitorjev PD-1/PD-L1 lahko razdelimo na reakcije na infuzijo zdravila in imunsko pogojene neželene učinke (IPNU). Ob pojavu slednjih je lahko prizadet kateri koli organ ali tkivo, vendar so nekateri prizadeti pogosteje kot drugi. Pri pljučnem raku so najpogosteje opisani neželeni učinki na koži, debelem črevesju, endokrinih žlezah, jetrih in pljučih. Drugi so redkejši, vendar so lahko zelo resni, celo usodni, kot npr. nevrološke motnje ali miokarditis. Pri raku pljuč je pogostnost vseh IPNU v raziskavah od 57 do 80-odstotna, pri višjih stopnjah (3 in 4) pa od 7 do 26,6-odstotna.

Najpogosteje poročani neželeni učinek inhibitorjev PD-1/PD-L1 je utrujenost, njena patogeneza ni popolnoma jasna in jo le v manjšem delu lahko pripišemo hipotiroidizmu. V raziskavah utrujenost opisujejo v 16 do 37 odstotkih (inhibitorji PD-1) oziroma v 12 do 24 odstotkih (inhibitorji PD-L1).

Večinoma se IPNU pojavijo razmeroma zgodaj, najpogosteje v nekaj tednih do treh mesecih po začetku zdravljenja z imunoterapijo. Kljub temu pa je treba bolnike natančno spremljati ves čas zdravljenja in po prekinitvi imunoterapije, kajti opisan je tudi primer pojava oz. začetka IPNU eno leto po zaključku zdravljenja. Pri posameznem bolniku je lahko prizadet le eden ali več organskih sistemov. Večja verjetnost za pojav IPNU je pri kombiniranem zdravljenju bodisi z drugo imunoterapijo bodisi s citostatiki bodisi z obsevanjem.

Vloga biopsije v diagnostiki IPNU ni dorečena. Nekatera priporočila svetujejo biopsijo (kože, gastrointestinalnega trakta, jeter, ledvic, pljuč) v primeru IPNU višje stopnje (3 in 4) in v primeru nejasne etiologije nastanka težav, ko bi patohistološki izvid lahko odločilno vplival na zdravljenje. Pri izvedbi biopsije je pomembno, da je patolog seznanjen s specifičnim vprašanjem.

## IMUNSKO POGOJENA HEPATOTOKSIČNOST

Hepatitis se pojavlja v 5 do 10 odstotkih med zdravljenjem z inhibitorji PD-1/PD-L1, od tega stopnja 3 predstavlja 1 do 2 odstotka. Vsi bolniki morajo imeti ob vsaki aplikaciji zdravila kontrolirane vrednosti serumskih transaminaz in bilirubina. Hepatitis je običajno asimptomatski in ga ugotovimo ob rutinskih krvnih preiskavah. Redko, pri višjih stopnjah

IPNU, se pojavijo zlatenica, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, omotica, temen urin ali inapetenca. Izključiti je treba hepatitis druge etiologije, kot je npr. medikamentozni hepatitis zaradi drugih zdravil, virusni hepatitis ali jetrni zasevki. V primeru IPNU stopnje 2 zdravljenje z inhibitorjem PD-1/PD-L1 prehodno prekinemo in kontroliramo transaminaze in bilirubin dvakrat tedensko (preglednica 1). Vztrajanje patoloških vrednosti več kot en do dva tedna po izključitvi drugih vzrokov zahteva zdravljenje s kortikosteroidi v dozi 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju lahko nadaljujemo z inhibitorjem PD-1/PD-L1 ob zniževanju doze kortikosteroida. Ob poslabšanju ali vztrajanju patoloških izvidov je treba povišati dozo metilprednizolona na 2 mg/kg/dan in trajno prekiniti zdravljenje z inhibitorjem PD-1/PD-L1. V primeru IPNU stopnje 3 ali 4 zdravljenje trajno prekinemo in zdravimo s kortikosteroidom 1–2 mg/kg/dan. Če ni izboljšanja v nekaj dneh, začnemo zdravljenje z imunosupresivno terapijo drugega reda z mikofenolat mofetilom. Ob vztrajanju težav se svetujeta posvet s hepatologom in biopsija jeter. Infliksimab, ki ga uporabljamo pri drugih višjih stopnjah IPNU, je pri hepatitisu kontraindiciran. Hepatitis z ustreznim zdravljenjem izzveni v štirih do šestih tednih.

**Preglednica 1.** Ukrepi pri imunsko pogojenem hepatitisu

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4
<b>Hepatitis</b>	ALT ali AST > ZRV in ≤ 3x ZRV in/ali CB > ZRV in ≤ 1,5x ZRV	ALT ali AST > 3–5x ZRV in/ali CB > 1,5–3x ZRV	ALT ali AST > 5x ZRV in < 20 ZRV in/ali CB > 3–10x ZRV	ALT ali AST > 20x ZRV in/ali CB > 10x ZRV
<b>Inhibitor PD-1/ PD-L1</b>	brez prekinitve	začasna prekinitvev do ≤ G1	trajna prekinitvev	
<b>Zdravljenje</b>	spremljanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kontrola HT 2x tedensko</li> <li>– Če ni izboljšanja &gt; 1–2 tedna, uvedba metilprednizolon 1–2 mg/kg/dan</li> <li>– če ni izboljšanja v 3–5 dneh, ukrepi kot pri G3/4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– takoj uvedba metilprednizolona 1–2 mg/kg/dan i.v.</li> <li>– če ni izboljšanja v 3–5 dneh,</li> <li>– začetek imunosupresivne terapije z mikofenolat mofetilom</li> <li>– infliksimab je kontraindiciran pri imunsko pogojenem hepatitisu</li> </ul>	

Okrajšave: ZRV – zgornja referenčna vrednost; CB – celokupni bilirubin; HT – jetrni testi.



## GASTROINTESTINALNI ZAPLETI

Diareja in kolitis se ob zdravljenju z inhibitorji PD-1/PD-L1 pojavljata redkeje kot pri drugih inhibitorjih imunskih stikal, stopnja 3 ali 4 je opisana v enem do dveh odstotkih primerov. Srednji čas do nastanka simptomov je tri mesece. Najpogostejši simptom je diareja, sledijo slabost, bruhanje in bolečina v trebuhu. Bolniki lahko opažajo še krče in primes sluzi ali krvi v blatu. Izključiti je treba infekcijsko etiologijo (porušeno ravnotežje črevesne flore po antibiotikih, okužbo s *Clostridium dif.*, parazite), progres bolezni, perforacijo črevesa. Bolnike z blažjo obliko diareje zdravimo z antidiaroiiki, hidracijo in dodajanjem elektrolitov, če je potrebno. Pri bolnikih z vztrajno diarejo stopnje 2 ali diarejo stopnje 3 ali 4 prekinemo z inhibitorjem PD-1/PD-L1 in uvedemo kortikosteroid (preglednica 2). Če ni izboljšanja v treh do petih dnevih, je treba začeti imunosupresivno terapijo z infliksimabom. Običajno zadošča ena doza, včasih je potrebna še druga doza po 14 dneh.

**Preglednica 2.** Ukrepi pri imunsko pogojenih gastrointestinalnih zapletih

	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
<b>Diareja Kolitis</b>	diareja: < 4x/dan	<ul style="list-style-type: none"><li>– diareja: 4–6x/dan; ni omejitev dnevnih aktivnosti</li><li>– kolitis: krvavo blato; bolečine v trebuhu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– diareja: <math>\geq 7x/dan</math>, inkontinenca; i.v. nadomeščanje &gt; 24 ur, omejitev aktivnosti</li><li>– kolitis: peritonealno draženje, hude bolečine, nujen poseg</li></ul>	diareja/ kolitis: življenjsko ogrožajoče stanje
<b>Inhibitor PD-1/ PD-L1</b>	brez prekinitve	začasna prekinitve do $\leq G1$	trajna prekinitve	
<b>Zdravljenje</b>	spremljanje	<ul style="list-style-type: none"><li>– simptomatski ukrepi (hidracija, loperamid)</li><li>– če ni izboljšanja v 3–5 dneh, ukrepi kot pri G3/4</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– metilprednizolon 1–2 mg/kg/dan i.v.</li><li>– podporna terapija (hidracija, nadomeščanje elektrolitov ...)</li><li>– če ni izboljšanja v 3–5 dneh, infliksimab 5 mg/kg</li></ul>	

## SRČNI ZAPLETI

Pri manj kot odstotku primerov se pojavljajo različni srčni zapleti, med drugim miokarditis, perikarditis, aritmije, kardiomiopatije in ventrikularne motnje. Priporoča se zgodnje posvetovanje s kardiologom. Zaplete uspešno zdravimo z visokimi dozami kortikosteroidov, ki

jih je treba uvesti takoj, ko posumimo na srčni IPNU. Kadar ni hitrega učinka kortikosteroidov, je treba zdraviti z drugimi imunosupresivnimi zdravili.

## HEMATOLOŠKI ZAPLETI

So zelo redki. Do zdaj so bile opisane aplastična anemija, avtoimuna hemolitična anemija in trombocitopenična purpura. Za zdravljenje se uporabljajo visoke doze kortikosteroidov in druga imunosupresivna zdravila. Priporoča se posvet s hematologom.

## ZAKLJUČEK

Imunoterapija povzroča popolnoma drugačen spekter neželenih učinkov kot standardna kemoterapija, a pojavljajo se redkeje in najpogosteje v blagi ali zmerni obliki. Pomembno je njihovo zgodnje prepoznavanje in zdravljenje, s čimer lahko preprečimo resne in življenjsko ogrožajoče IPNU. Pred zdravljenjem je treba bolnike poučiti o možnih neželenih učinkih imunoterapije. Dobro sodelovanje onkologa z družinskim zdravnikom in specialisti drugih strok je recept za varno zdravljenje bolnikov z imunoterapijo.

## LITERATURA

1. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PDL1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375–2391.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–135.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540–1550.
4. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 7–18.
5. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology* 2017; 70: 558–567.
6. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: e237–e240.
7. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142.