

Az immunellenőrzőpont-gátlók okozta mellékhatások és kezelésük

DIENES TAMÁS, HORVÁTH ORSOLYA, GÉCZI LAJOS

Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Dienes Tamás, Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György utca 7–9., e-mail: thomas.dienes.md@gmail.com, tel.: 06-1-224-8600/3845

Közlésre érkezett:

2019. február 11.

Elfogadva:

2019. április 10.

Napjainkban egyre inkább elérhető az immunellenőrzőpont-gátlókkal (immune checkpoint inhibitor, ICPI) végzett daganatellenes kezelés, mely több malignóma esetén is a rutinterápia részévé vált. E készítmények a daganatsejtek által is kiváltott, normális esetben csak a saját egészséges sejtek védelmére szolgáló természetes immunsuppressziót gátolva (a gátlás gátlásaként), daganatellenes immunaktivációt eredményeznek, melynek következtében az immunrendszer képes hatékonyan fellépni a daganatsejtek ellen, elpusztítva azokat. Mivel az immunrendszer e szerek által kiváltott aktivációja nem szelektív, csak a daganatos szövetekre hat, a kialakuló mellékhatások a normális szövetek elleni autoimmun reakciók formájában jelennek meg leggyakrabban. Ezek között gyakoriságuk miatt kiemelt szerepe van a bőr, a tápcsatorna, a máj, a tüdő és az endokrin szervek érintettségének. A szív-eredetű, illetve neurológiai mellékhatások viszonylag ritkák, de jelentősek az előforduló súlyos, életveszélyes komplikációk szempontjából. Kezelésükben alapvető a korai felismerés és az immunsuppresszáns szerek megfelelő dózisban történő alkalmazása. *Magy Onkol* 63:246-255, 2019

Kulcsszavak: rosszindulatú daganat, immunterápia, mellékhatás, immunsuppresszió

Therapy with immune checkpoint inhibitors (ICPIs) has become widespread in medical oncology, becoming part of the routine treatment for various malignancies. These antibodies induce an anti-cancer immune activation by blocking the natural immunosuppression, which is supposed to protect the human body's healthy cells from destruction by the immune system, caused also by cancers, and as a result, allow the immune system to take part in destroying malignant cells. However, the immune activation created by these molecules is not selective against cancer tissues, therefore adverse events associated to these therapies are similar to the signs and symptoms of autoimmune diseases. Common adverse events affect the skin, liver, lungs, gastrointestinal and endocrine systems, less frequently the heart and the nervous system, occasionally causing life-threatening complications. Therapy of these adverse events requires rapid diagnosis and adequate treatment in the form of various immunosuppressants.

*Dienes T, Horváth O, Géczi L. Adverse events of immune checkpoint inhibitors and their treatment. *Magy Onkol* 63:246-255, 2019*

Keywords: cancer, immunotherapy, adverse effects, immunosuppression

Rövidítések:

APC: antigénprezentáló sejt (antigen presenting cell), **ATG:** anti-timocita globulin, **BCG:** Bacillus Calmette–Guérin, **CD:** immunsejtmarker (cluster of differentiation), **CTCAE:** adverz események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events), **CTLA-4:** citotoxikus T-limfocita antigén 4, **FDA:** Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága (Food and Drug Administration), **ICPI:** immunellenőrzőpont-gátló (immune checkpoint inhibitor), **irAE:** immunkezeléssel összefüggő esemény (immune-related adverse event), **MMF:** mikofenolát mofetil, **PD-1:** programozott sejthalál protein 1 (programmed cell death protein 1), **PD-L1:** programozott sejthalál protein ligandum 1 (programmed cell death protein ligand 1), **T1DM:** 1-es típusú cukorbetegség (diabetes mellitus type 1), **TNF- α :** tumornekrózis-faktor- α , **VEGF:** vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor)

BEVEZETÉS

A daganatos betegség egyidős az emberiséggel, és bár a társadalmi fejlettség különböző szintjein az egyes típusok megoszlása változó, kezelésének kérdése már az ókor embereit is foglalkoztatta. Meglepő módon az egyik legkorábról fennmaradt daganatellenes kezelési típus épp az immunterápia. Elődeink nem rendelkeztek még hatékony gyógyszeres kezelésekkal, ám megfigyelték, hogy ha a daganatban gyulladást indukálnak, akkor a gyógyulás, bár nagyon ritkán, de lehetővé válik. Kr. e. 2600 körül Imhotep egyiptomi tudós a daganatra helyezett fedőkötés, majd bemetszés segítségével váltott ki gyulladást, ezáltal kiváltva a daganat regresszióját (1). A Szent Peregrine-tumor néven elhíresült eset során Peregrine Laziosi daganat miatt kényszerült volna lába amputációjára, ám a daganat súlyosan elfertőződött és regresszióba került (2). William Coley sebész 1891-ben figyelt meg egy szarkómás betegénél tumorremissziót *Streptococcus pyogenes* okozta orbánc következtében (2). A nevéhez fűződő toxint 1893-tól 1963-ig alkalmazták. 1976-ban írták le a Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vakcinával elért sikereket felületes húgyhólyagdaganatokban, ami még mindig aranystandard kezelésnek tekinthető (3).

Ezek után terjedt el a talidomid, valamint az interleukinok, illetve interferon alkalmazása, utóbbiakat azonban jelentősen korlátozta a mellékhatások gyakorisága és súlyossága, így ezeket a szereket már egyre inkább kiszorítják a hatásosabb immunellenőrzőpont-gátlók.

AZ IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓK ÉS ALKALMAZÁSUK A KÜLÖNBŐZŐ DAGANATOKBAN

A közelmúlt daganatellenes kutatásai világítottak rá arra, hogy több szolid és hematológiai malignus betegség képes az immunrendszert gátlani, ezáltal elbújni a T- és B-sejtek károsító hatásai elől.

A tumort infiltráló regulátor T-sejtek fontos szerepet játszanak a tumor immunszuppresszív mikrokozonyzatának

(tumor microenvironment; TME) kialakulásában, ezáltal a tumor növekedésében. Ezt a hatást számos daganatban, többek között petefészek-daganatokban, hasnyálmirigy-malignómákban, tüdődaganatban, illetve non-Hodgkin-limfómában is megfigyelték.

Egy másik lehetőség, ha a daganatsejtek olyan felszíni molekulákat expresszálnak, melyek a limfocitákat inaktivációra, apoptózisra készítetik. Ilyen folyamatokban szerepet játszó molekula a CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita antigén-4), másik nevén CD152, a PD-1 (programozott sejthalál protein 1), valamint liganduma, a PD-L1. A CTLA-4 és PD-1 receptorok felfedezéséért James P. Allison és Tasuku Honjo 2018-ban átvehették az orvosi Nobel-díjat.

A molekulák funkciója hasonló, az immunsejtek gátlását váltják ki, ám különböző útvonalon. A CTLA-4 egy T-sejteken található gátló receptor, mely a CD80-hoz vagy CD86-hoz való kapcsolódást követően inaktiválja a limfocitát. A PD-1 (CD279) a CD4+, CD8+, Treg-, B-, valamint NK- (természetes ölő) sejtek felszínén megtalálható molekula – melynek ligandumai a PD-L1, illetve a PD-L2 –, mely gátló jelet továbbít a sejt számára, így előzve meg a nem kívánatos immunreakciókat. A T- és B-limfocitákon, makrofágokon és dendritikus sejteken fiziológiásan is expresszálandó PD-L1, mely a daganatsejtek felszínén is megtalálható, valamint a főleg makrofágok és dendritikus sejtek által expresszált PD-L2 a PD-1-hez való kötődéssel az immunreakció leállítását, továbbá a citotoxikus T-sejt apoptózisát vonja maga után.

Azon daganatok, melyek a CTLA-4 vagy PD-1 útvonalat aktiválni tudják, képesek az immunrendszer ölő hatása alól kibújni. E megfigyelések vezettek az immunellenőrzőpont-gátlók, vagyis a CTLA-4-, PD-1-, illetve PD-L1-gátló antitestek kifejlesztéséhez. Jelenleg hat immunellenőrzőpont-gátló áll rendelkezésre a különféle szolid tumorok, ill. egy hematológiai malignóma (Hodgkin-kór) kezelésére (4).

AZ IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓK MELLÉKHATÁSAI ÉS EZEK KEZELÉSE

Mivel a monoklonális antitestekkel végzett, CTLA-4-, PD-1-, PD-L1-ellenes kezelésekre egyre elterjedtebbek a klinikai gyakorlatban, egyre több mellékhatással számolhatunk. Az előforduló mellékhatások feloszthatók infúziós reakciókra és az immunkezeléssel összefüggő eseményekre (immune-related adverse events; irAEs); a jelen cikkben az utóbbiak kerülnek bemutatásra. A mellékhatások súlyossági beosztását az NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 2010-es, 4.03-as verziója alapján végeztük (5).

Bármelyik szerv vagy szervrendszer érintett lehet, leggyakoribbak a bőr-, bélrendszer-, belső elválasztású mirigyek, máj- és tüdőeredetű mellékhatások. Jellemzően ritkák, ám életveszélyes következménnyel járhatnak a neurológiai vagy szíveredetű mellékhatások (6).

Ipilimumab esetén 3 mg/ttkg dózis alkalmazása során a betegek 60–85%-ánál tapasztaltak kezeléshez köthető mellékhatásokat, melyek jellemzően grade 1-2 súlyosságúak,

de 10–27% esetén grade 3–4 fokozatúak voltak, és 2,1%-ban kezeléssel összefüggő halálozást is leírtak [7]. Egy másik vizsgálat az anti-CTLA-4 kezeléssel összefüggő halálozás mértékét 1,08%-osnak találta [8]. Ezek a dózisfüggő mellékhatások jellemzően az első 8–12 hét során jelentkeznek, legelsőként és leggyakrabban (kb. 50%-ban) a bőr érintettségével [9].

A PD-1/PD-L1 gátló kezelés során a leggyakrabban előforduló mellékhatás a bőrtünetek mellett a fáradtság [10, 11]. Megemlítendő, hogy a grade 3–4 mellékhatások ritkább előfordulásáról számolnak be, mint a CTLA-4-ellenes kezelés során, nivolumab esetén az összes dokumentált adverz esemény 74–85% volt, ebből 12–20% volt grade 3 vagy 4 metasztatikus melanóma [12–14] és 79%, valamint

1. TÁBLÁZAT. Az immunellenőrzőpont-gátlók okozta mellékhatások gyakorisága és kezelésük [4, 6]

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bőrtoxicitás (anti-CTLA-4: 43–45%; anti-PD-1: 34%)	ICPi folytatása, bőrlágyítók, gyenge lokális szteroidok, sz. e. lokális vagy p. o. antihisztamin	ICPi folytatása, közepes erősségű lokális szteroidok 1-2x/nap, sz. e. lokális vagy p. o. antihisztamin	ICPi leállítása, lokális kezelés + prednizon 0,5-1 mg/ttkg p. o., súlyos esetben prednizon 0,5-1 mg/ttkg iv., ICPi újrakezdése, ha ≤grade 1	ICPi leállítása, prednizon 1-2 mg/ttkg iv., dermatológus konzílium
Gasztrointesztinális toxicitás (anti-CTLA-4: 30–40%; anti-PD-1: 10–20%, kombinációban 45%)	ICPi folytatása, tüneti terápia: folyadékpótlás, loperamid	ICPi leállítása, prednizon 0,5-1 mg/ttkg p. o. vagy budezonid 9 mg p. o.; ha 3-5 napon belül nem javul: kolonoszkópia: kolitisz esetén infliximab 5 mg/ttkg	ICPi végleges leállítása, prednizon 1-2 mg/ttkg iv., ha nincs javulás: + infliximab 5 mg/ttkg, MMF 2x 500-1000 mg, takrolimus, vagy vedolizumab	
Hepatotoxicitás (5–10%; kombinációban 25–30%)	ICPi folytatása, májfunkciós értékek monitorozása hetente 1x	ICPi felfüggesztése, májfunkciós értékek monitorozása hetente 2x, ha májfunkciós értékek nem javulnak 1 hét alatt, vagy tovább romlanak, prednizon 1 mg/ttkg p. o., ha nem javul, prednizon 2 mg/ttkg	ICPi végleges leállítása, májfunkciós értékek monitorozása 1-2 naponta, ha AST/ALT <400 és bilirubin/INR/albumin normális: prednizon 1 mg/ttkg p. o.; ha AST/ALT >400 vagy emelkedett bilirubin/INR, alacsony albumin: prednizon 2 mg/ttkg iv., ha nincs javulás 2-3 nap alatt, + MMF 2-3x 1000 mg, ATG, vagy takrolimus	ICPi végleges leállítása, májfunkciós értékek monitorozása 1-2 naponta, prednizon 2 mg/ttkg iv., ha nincs javulás 2-3 nap alatt: + MMF 2-3x 1000 mg, ATG, vagy takrolimus
Tüdőtoxicitás (anti-CTLA-4: <1%; anti-PD-1/PD-L1: 20–40%)	Kezelés halasztása, monitorozás	ICPi felfüggesztése, infekciógyanú esetén AB; ha 48 h alatt nem javul AB mellett, vagy nincs infekciógyanú: prednizon 1 mg/ttkg p. o., PJP-profilaxis!	ICPi végleges leállítása, prednizon 2-4 mg/ttkg iv., széles spektrumú AB, ha nem javul: + infliximab 5 mg/ttkg, MMF, vagy ciklofoszfamid	
Neurológiai toxicitás (1%)	Enyhe: ICPi felfüggesztése mérlegelendő	Közepes: ICPi felfüggesztése, prednizon 0,5-1 mg/ttkg, miaszténia grávisz vagy Guillain-Barré-szindróma esetén plazmaferézis, IVIG	Súlyos: ICPi végleges leállítása, prednizon 1-2 mg/ttkg p. o./iv., profilaktikus AB, miaszténia grávisz vagy Guillain-Barré-szindróma esetén plazmaferézis, IVIG	
Szíveredetű toxicitás (<1%)	Enyhébb esetekben ICPi-kezelés felfüggesztése, súlyosabb formákban nagy dózisú prednizon (1-2 mg/ttkg), sz. e. + infliximab, MMF, ATG, takrolimus			
Reumatológiai eredetű toxicitás (2–12%)	Enyhe: NSAID, paracetamol	Közepes: ICPi felfüggesztése felmerül, NSAID, prednizon 10-20 mg/nap	Súlyos: ICPi leállítása, prednizon 0,5-1 mg/ttkg, +/- DMARD (akár TNF- α -blokkoló)	
Vesetoxicitás (<1%, kombinációban 4,9%)	ICPi folytatása, vese-funkció monitorozása	ICPi leállítása, hidrálás, vese-funkció monitorozása, ha romlik: prednizon 0,5-1 mg/ttkg p. o.	ICPi leállítása, hidrálás, vese-funkció monitorozása, ha romlik: prednizon 1-2 mg/ttkg iv.	ICPi végleges leállítása, hidrálás, vese-funkció monitorozása, prednizon 1-2 mg/ttkg iv.

AB: antibiotikum, DMARD: disease-modifying antirheumatic drug, h: óra, IVIG: iv. immunglobulin, NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug, PJP: *Pneumocystis jirovecii*(i) pneumónia

2. TÁBLÁZAT. Az immunellenőrzőpont-gátlók okozta endokrinopátiák [4, 6, 43, 44]

Tireoiditisz (anti-CTLA-4: 1–5%; anti-PD-1/PD-L1: 5–10%; kombináció: 20%)	Hipofunkció: Hormonpótlás (levotiroxin); tireoiditisz esetén prednizon 1 mg/ttkg p. o., tünetek esetén ICPI felfüggesztése megfontolandó Hiperfunkció: ICPI felfüggesztése, β -blokkolók (propranolol, atenolol, metoprolol), esetleg karbimazol, prednizon; ICPI-kezelés újrakezdése, amennyiben tünetmentes		
Hipofizitisz (anti-CTLA-4: 1–16% (dózisfüggő); kombinációban 8%)	Enyhe: ICPI folytatása, koponya-MRI, hormonpótlás sz. sz.	Közepes: ICPI felfüggesztése, koponya-MRI, hormonpótlás sz. sz., prednizon 0,5–1 mg/ttkg p. o., ha 48 h alatt nem javul, súlyosként kezelni	Súlyos: ICPI leállítása, koponya-MRI, hormonpótlás sz. sz., prednizon 1 mg/ttkg iv., fájdalomcsillapítás
	Hormonpótlás: CAVE adrenális krízis!		
T1DM (<1%)	Inszulinkezelés megkezdése javasolt; ha a vércukorszint stabil, ICPI folytatható; szteroidkezelés nem javasolt a szénhidrát-anyagcserére gyakorolt negatív hatása miatt		
PAI (kifejezetten ritka)	Ált. élethosszig tartó hormonpótlás: hidrokortizon + fludrokortizon; amennyiben a hormonstátusz rendeződött, az ICPI-kezelés újrakezeshető		

h: óra, PAI: primer adrenális insuficiencia, T1DM: 1-es típusú cukorbetegség

19% volt tirozinkinázinhibitor-refrakter metasztatikus vese-sejtes rák esetén [15]. Metasztatikus melanóma 2 mg/ttkg és 10 mg/ttkg pembrolizumabmal történő kezelése során a betegek 57–60%-a tapasztalt grade 1–2, 14%-a grade 3–4 mellékhatásokat [16]. Egy másik vizsgálat eredményei alapján kezeléssel összefüggő halálozás az anti-PD-1 terápia során 0,36%-ban, anti-PD-L1 terápia során pedig 0,38%-ban volt megfigyelhető [8].

A CTLA-4-ellenes és PD-1- vagy PD-L1-ellenes kezelés kombinálása esetén a hatás fokozódása mellett számolnunk kell a nem kívánatos események számának emelkedésével is. Szintén áttétes melanómás betegek körében végzett vizsgálatok a kombinált terápia során a páciensek 95%-ánál tapasztaltak mellékhatást, ezek 55%-ban grade 3 vagy súlyosabbak voltak [12]. Egy másik tanulmány során letális mellékhatást 1,23%-ban detektáltak kombinációs kezelés mellett [8].

Általánosságban elmondható, hogy a mellékhatások a kezelés kezdeti fázisában, jellemzően az első 3 hónapban jelentkeznek. Azon betegek, akik autoimmun betegségben szenvednek, a kezelés során autoimmun panaszaik roszszabodásáról számolhatnak be, valamint akiknél ipilimumabkezelés során mellékhatásokat tapasztaltak, nagyobb eséllyel számolnak be mellékhatásokról anti-PD-1-kezelés során, és fordítva [17, 18].

Egy tanulmány (mely a 2009 és 2018 januárja között bekövetkezett 613 bejelentett halálos mellékhatást vizsgálta) eredményei alapján az ipilimumab eredetű letális adverz reakciók 70%-a kolitiszként manifesztálódik, míg az anti-PD1/PD-L1 eredetű halálozásért 35%-ban pneumonitisz, 22%-ban hepatitisz, illetve 15%-ban neurológiai toxicitás volt felelős. Kombinált kezelés során 87 esetben detektáltak halálos mellékhatást, ezek 37%-ban kolitisz, 25%-ban miokarditisz következtében léptek fel. A legveszélyesebb mellékhatásnak a miokarditisz bizonyult, halálozása kiemelkedően magas

volt (39,7%). Jellemzően ennél alacsonyabb volt a pneumonitisz, hepatitisz, nefritisz, valamint az idegrendszer- és az izomeredetű mellékhatások halálozási előfordulása (10–17%). A kolitisz, valamint az endokrin mellékhatások halálozása 2–5%-osnak bizonyult. A tanulmány az összes letális kimenetelt 0,6%-osnak találta, ám ennek 43%-áért szív-, illetve neurológiai eredetű toxicitás volt felelős [8].

Az időfaktor szerepe kiemelt jelentőségű a mellékhatások terápiájában, korai felismerésük a sikeres kezelés alapja. Mellékhatások esetén az immunterápia – esetenként végleges – felfüggesztése mellett fontos az immunszuppresszív vagy immunmoduláns szerek, úgymint kortikoszteroidok, TNF- α -antagonisták, esetenként takrolimusz vagy mikofenolat mofetil (MMF) alkalmazása [1., 2. táblázat].

Bőrtoxicitás

A bőr érintettsége az egyik leggyakoribb mellékhatás, mely jellemzően korán, a kezelés első heteiben jelentkezik, és ritka a súlyos fokú elváltozás [7, 19, 20]. A leggyakoribb tünet a kiütés [1. ábra] és a viszketés, továbbá jellemzően melanómás betegekben a vitiligo [20]. További ritka bőrreakciók, mint alopecia, sztomatitisz vagy fényérzékenység is előfordulhatnak. Diagnózisához fontos kizárni a fertőzéseket, ill. más gyógyszerek okozta bőrreakciókat. Javasolt a gondos fizikális vizsgálat, vérképpenőrzés, illetve szükség esetén bőrbioopszia végzése, ezáltal nagy valószínűséggel kizárhatók a ritka, de potenciálisan életveszélyes dermatológiai állapotok, mint a DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), Sweet-szindróma, Stevens–Johnson-szindróma, vagy a toxikus epidermális nekrolízis [21]. Ezen esetekben az ICPI-kezelést azonnal fel kell függeszteni, a mellékhatás kezelésébe pedig bőrgyógyász bevonása ajánlott.

Grade 1 mellékhatások esetén lokális bőrlágyítók, orális antihisztamin vagy gyenge lokális kortikoszteroidok adása elegendő, a kezelés felfüggesztésére nincs szükség. Grade



1. **ÁBRA.** Immunterápia okozta bőrelváltozás (Dr. Horváth Orsolya anyaga)

2 esetén javasolt heti rendszerességgel ellenőrizni a mellékhatásokat a kezelés mellett, amennyiben nem javulnak, az ICPI-kezelés felfüggesztése válhat szükségessé a tünetek csökkenéséig. Kezelésében erősebb lokális szteroidok alkalmazása is szóba jön. Grade 3 esetén az immunterápia felfüggesztése indokolt, amíg a tünetek nem csökkennek legalább grade 1-es szintre, kezelésükben a fentebb részletezettek mellett szóba jön szisztémás prednizon alkalmazása 0,5–1 mg/ttkg dózisban. Grade 4 mellékhatások esetén az ICPI-kezelés azonnali felfüggesztése és intravénásan adott 1–2 mg/ttkg prednizon adása indokolt bőrgyógyászati osztályon történő elhelyezéssel [6].

Gasztrointesztinális toxicitás

A gasztrointesztinális mellékhatás az egyik leggyakoribb (30–40%) [7] és talán az egyik legsúlyosabb (gyakran grade 3 vagy súlyosabb) adverz esemény CTLA-4-ellenes kezelés során, mely gyakran elsőként vezet az immunterápia felfüggesztéséhez [22].

Anti-CTLA-4 kezelés során 27–54%-ban figyeltek meg hasmenést, míg a kolitisz előfordulása 8–22% volt [22]. Melanómás betegekben ~1%-ban tapasztaltak bélperforációt [23, 24], ez a szám vesesejtes karcinómás betegekben elérheti a 6,6%-ot is [24].

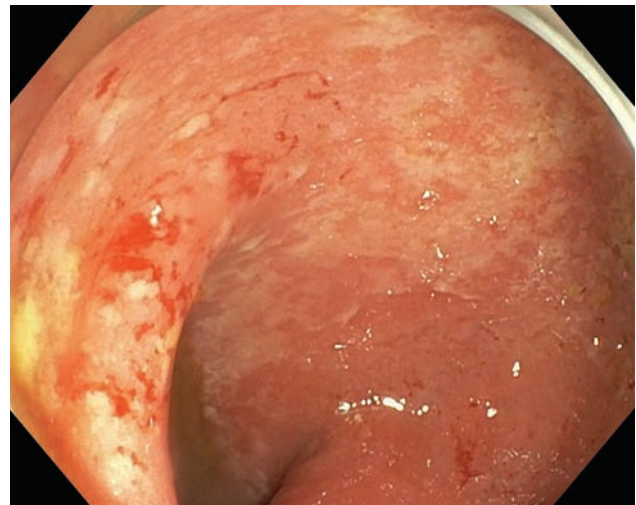
Nem áll rendelkezésre elegendő adat az ipilimumab Crohn-betegségre és kolitisz ulcerózára kifejtett hatására, egy tanulmány szerint 6 gyulladós bélbetegséggel rendelkező betegből kettőben jelentkezett a kezelés hatására kolitisz vagy a bélbetegség fellángolása [25].

A gasztrointesztinális tünetek nemcsak a kezelés során, de esetleg a kezelés befejezése után hónapokkal is jelentkezhetnek [24]. A leggyakoribb tünet a hasmenés [7, 12, 26],

mely egyes tanulmányok szerint akár a betegek 92%-ában is jelentkezhet, továbbá a hasi fájdalom, véres széklet, fogyás, láz, illetve hányás [27]. Ritkább mellékhatás a száj fekélyes elváltozása, valamint az anális fisztulák, tályogok [27]. Laboratóriumi vizsgálatok anémiát, csökkent szérumalbumin-, illetve emelkedett C-reaktív protein szintet mutathatnak [27]. A panaszokat tápcsatorna-fertőzésektől, valamint a tumoros folyamat által kiváltott tünetektől kell elkülöníteni, melyben segíthet a széklet vizsgálata. Minden ipilimumabbal kezelt betegnél, súlyos hasmenés esetén ajánlott a széklet bakteriológiai, valamint Clostridium difficile toxin irányába történő vizsgálata. A diagnózis megerősítésére alkalmas szigmoideoszkópia vagy kolonoszkópia, mely a szövettani mintavétel lehetőségét is megteremti. Elvégzése javasolt minden betegnél, aki súlyos vagy perzisztáló grade 2 hasmenést tapasztal, mivel az endoszkópos képen látható fekélyképződés gyakran előrevetíti egy szteroidrefrakter kolitisz kialakulását [28]. Az esetek döntő többségében a végbél, illetve a szigmabél érintett, így jellemzően elegendő a szigmoideoszkópia a diagnózis felállításához [27]. Endoszkópos vizsgálat során a bélfal eritémája, az érrajzolat csökkent jelenléte, eróziók, valamint fekélyek láthatók [2. ábra], szövettani vizsgálattal akut kolitisz figyelhető meg neutrofil és eozinofil granulocitákkal, kriptaabszcesszusokkal [27].

Előfordulhatnak felső tápcsatornai panaszok, diszfágia, epigasztriális fájdalom, nyelőcsőfekélyek, gasztritisz és duodenitisz is [23, 27]. Az enterokolitiszes betegek közel felében megfigyelték a gyomor, valamint a patkóbél szövettannal detektálható krónikus, enyhe gyulladós elváltozásait is [27]. Az enterokolitisz megelőzésében felmerült budesonid orális alkalmazása, ám randomizált tanulmányok nem tudták hatásosságát alátámasztani [29].

A kivizsgálás részeként vérkép, ionkoncentrációk ellenőrzése, valamint székletvizsgálat javasolt, utóbbi Clostridium



2. **ÁBRA.** Immunterápia indukálta kolitisz (Dr. Pozsár József anyaga)

difficile-toxin kutatásának irányába is. Az enyhébb esetek kezelésében elégséges hasmenésellenes szerek alkalmazása folyadék-, illetve ionpótlással [23], az ICPI-kezelés folytatható. Nem szűnő grade 2 vagy súlyos (grade 3-4, vagy grade 1-2 kiszáradással, lázzal, tachikardiával vagy véres széklettel) hasmenés esetén az ICPI-kezelés felfüggesztése indokolt, iv. 1-2 mg/ttkg/nap dózisban megkezdett prednizonkezelés mellett. Ha a panaszok enyhülnek, 3-5 nap múlva orális készítményre válthatunk, melynek leépítése 8-12 hét alatt javasolt [23]. A nem reagáló esetekben, kontraindikáció hiányában 5 mg/ttkg infliximab adása ajánlott; általában egy dózis elegendő, amennyiben mégsem, 2 hét múlva megismételhető [22-24, 27]. Hepatopátia esetén infliximab nem ajánlott hepatotoxikus hatása miatt. Harmadvonalszintű opció az MMF (2×500-1000 mg/nap), illetve a takrolimusz. További kezelési lehetőség a vedolizumab (egy integrin- α 4 β 7-ellenes monoklonális antitest, mely a T-limfociták bélrendszeri homing-mechanizmusát gátolja, Crohn-betegség, kolitisz ulceróza, valamint akut alsó tápcsatornai graft-versus-host betegség terápiájában alkalmazható), mellyel sikereket értek el szteroidrefrakter enterokolitiszes esetekben, így az infliximab alternatívájaként, illetve infliximabra nem reagáló esetekben szóba jön [30].

Amennyiben vastagbél-perforáció alakul ki, javasolt szubtotális kolektómia végzése ileosztómával és szigmoideosztómával, mivel a vastagbéllezíciók jellemzően nagy kiterjedésűek, és a szegmentális reszekciót általában a megmaradt vastagbél súlyos gyulladása követi [27].

Az ipilimumab indukálta enterokolitisz kialakulásában szerepet kaphat a bél flórájának összetétele is. Tanulmányok bizonyítják az esetek gyakoribb előfordulását a Firmicutes baktériumtörzs fajainak fokozott jelenléte mellett, míg a Bacteroidetes törzs védő hatással lehet az enterokolitisz kialakulásával szemben [31].

Bár több vizsgálat is összefüggést talált az anti-CTLA-4 indukálta enterokolitisz, valamint a tumor regressziója, vagy a teljes túlélés között, a szer nagyobb koncentrációban történő alkalmazása nem javított a válaszadási rátán, azonban növelte a súlyosabb autoimmun mellékhatások gyakoriságát [24].

Kutatások alapján anti-PD-1-kezelés mellett ritkábban alakul ki hasmenés, illetve kolitisz, mint ipilimumab mellett, valamint a grade 3-4 adverz események csupán 1-2%-ban fordultak elő [11, 12]. A leggyakoribb tünet a hasmenés volt, ezt követte a hányinger, hányás, hasi fájdalom. Szövetani vizsgálattal a lamina propria megvastagodása, intraepiteliális neutrofilek, valamint gyakori hámszejtapoptózis figyelhető meg. Egy tanulmány négy nagy típust különített el az anti-PD-1-terápia során fellépő gasztrointesztinális adverz események között: 1) akut kolitisz, mely hasonlít az anti-CTLA-4-kezelés okozta típushoz, 2) mikroszkópos kolitisz, 3) felső tápcsatorna érintettsége, 4) pszeudoobstrukció formájában jelentkező adverz esemény [32].

Kombinációs kezelés során a hasmenés, illetve a kolitisz gyakoribb és hamarabb jelentkezik, mint monoterápia esetén

[12]. Előfordulhat pankreatitisz, valamint vékonybél-enteritisz is. E ritka mellékhatások esetén a kezelés leállításra és immunszuppresszív terápia megkezdése szükséges.

Hepatotoxicitás

Hepatitisz az esetek 5-10%-ában fordul elő monoterápia során, melyből 1-2% grade 3-as súlyosságú, kombinált kezelés során viszont az incidencia a 25-30%-ot is elérheti, melyből 15% grade 3 [11, 22]. Szűrésére javasolt a májfunkció (szérum-GOT, -GPT, -bilirubin, INR, -albumin) monitorozása minden kezelési ciklus előtt vagy legalább havonként. Amennyiben a jellemzően aszimptomatikus májgyulladás felismerésre kerül, javasolt kizárni az alapbetegség kiváltó szerepét, egyéb gyógyszerhatásokat, alkohol okozta májgyulladást, illetve virális ágenseket, főképp vírushepatitiszt, azonban e vizsgálatok nem halaszthatják az esetlegesen szükséges immunszuppresszív kezelés megkezdését. A diagnózis felállításában szóba jöhet májbiopszia elvégzése is. A szövettan leggyakrabban lobuláris hepatitisz képét mutatja, mely jellemzően az egész lobulusra kiterjed, emellett előfordulhat hisztiocitózis, valamint centrálisvéna-endotelitisz, ritkán kolangitisz is [33].

Grade 1 májtoxicitás esetén a kezelés folytatható, viszont javasolt a májfunkciós értékek heti kontrollja. Grade 2 esetében elégséges lehet az ICPI-kezelés átmeneti felfüggesztése a májfunkciós értékek heti két alkalommal való kontrollja mellett. Amennyiben 1-2 hétnél tovább tart a grade 2 súlyosságú enzimemelkedés, prednizonkezelés kezdhető 1 mg/ttkg/nap dózisban. Stagnáló vagy romló állapot esetén a prednizon dózisa 2 mg/ttkg/napra emelhető az ICPI végleges elhagyása mellett. Grade 3-4 esetén az ICPI végleg elhagyandó, 1-2 mg/ttkg/nap prednizon megkezdése ajánlott. Amennyiben 2-3 nap alatt nincs javulás, mikofenolát mofetil adása javasolt 2×1000 mg dózisban. Szteroid-, valamint MMF-kezelésre nem reagáló esetekben májbiopszia és hepatológus konzílium javasolt. Harmadvonalszintű immunszuppresszáns kezelésként szóba jön anti-timocita globulin (ATG), valamint takrolimusz. Refrakter esetekben felmerülhet CMV-reaktiváció kóroki szerepe is [6].

Pneumonitisz

Az eltérő klinikai, radiológiai és patológiai tulajdonságokkal rendelkező immunmediált pneumonitiszek 1,5-2-szer gyakoribbak anti-PD-1/PD-L1 kezelésben, mint anti-CTLA-4-terápia során [34]. Általában később, a kezelés kezdete után hónapokkal jelentkeznek. A legsúlyosabb, életveszélyes kórforma az akut intersticiális pneumonitisz vagy más néven a diffúz alveoláris károsodás szindróma (diffuse alveolar damage syndrome, DADS) [35], de kriptogén pneumóniák, szarkoidóziszerű granulomatózus eltérések, valamint hiperszenzitív pneumonitiszek is leírásra kerültek [36].

Anti-PD-1/PD-L1 kezelés során 20-40%-ban tapasztaltak köhögést, diszpnóét, melyből a köhögés 2-9%-ban, a diszpnóé 1-2%-ban bizonyult grade 3-4 súlyosságúnak [37]. Pneumonitisz 2-4%-ban fordult elő, ebből 1-2% grade 3-nak,

0,2% pedig fatálisnak bizonyult, mely utóbbi PD-1-gátlóval kezelt nem kissejtes tüdődaganatos betegek esetében elérte a 0,4%-ot [13, 14].

A kezelés kezdetétől számított 9 nap és 19,2 hónap között írták le kialakulását, átlagosan 2,8 hónap. A kombinációs kezelés során nemcsak nagyobb valószínűséggel alakul ki, mint monoterápiában (10% vs. 3%), de korábban is detektálható (2,7 vs. 4,6 hónap) [38]. Ebből következik, hogy bár a légzési panaszok gyakran a betegség progressziójának tekinthetők, főleg tüdődaganatok, illetve a tüdőbe áttétet adó malignómák esetén, bármilyen új keletű légzési panasz kivizsgálást igényel, kizárandó a tüdőtoxicitást. Amennyiben a páciensnél légúti tünetek jelennek meg, akár gyulladás, új keletű köhögés, légszomj vagy hipoxia, mellkasi CT-vizsgálat javasolt. Az elváltozás radiológiailag nem patognomikus, ám az ábrázolódo tejuveghomály vagy intersticiális pneumónia mintázata mindenképpen fel kell, hogy vesse a gyanút [35]. Amennyiben a diagnózis kétséges, bronhoalveoláris lavázs vagy tüdőbiopszia elvégzése lehet indokolt. Grade 2 vagy súlyosabb fokú tünetek esetén már mindenképpen ajánlott bronhoszkópia elvégzése. Ha bebizonyosodik, vagy erős a gyanú az immunmediált pneumonitiszre, azonnali immunosuppresszív kezelés szükséges, mely előtt érdemes egy esetleges infekciót bronhoszkópiával nagy biztonsággal kizárunk. Ha ez nem jár sikerrel, úgy javasolt az immunosuppresszív kezelést *per os* vagy *iv.* adott széles spektrumú antibiotikummal kiegészíteni [6].

Grade 1-2 esetén javasolt az ICPI-kezelés felfüggesztése, prednizon 1 mg/ttkg dózisban, klinikai és radiológiai állapotkövetés, majd a gyógyulást követően a kortikoszteroid lassú, óvatos, minimum 6 hét alatt történő leépítése. Ennek oka, hogy a grade 1-2 pneumonitiszből gyógyult betegek körében 25%-os volt a recidív pneumonitisz előfordulásának aránya az ICPI-terápia korábban történő újraindítását követően. A prednizon teljes leépítését nem szükséges megvárni, az ICPI-kezelés újakezdhető, amennyiben a napi dózis 10 mg vagy az alatti. Grade 3-4 esetén az ICPI-kezelés végleges elhagyása, kórházi felvétel és *iv.* adott nagy dózisú kortikoszteroid [2-4 mg/ttkg/nap prednizon] javasolt. Amennyiben nincs javulás, vagy 48 órán belül rosszabbodás lép fel, a kortikoszteroid mellé kiegészítő immunosuppresszív kezelés indítása indokolt (infiximab, hepatotoxicitás esetén MMF). Grade 3-4 pneumonitisz esetén a *per os* szteroid leépítése minimum 8 héten át ajánlott, kiegészítve Ca^{2+} , D-vitamin-, illetve K^{+} -pótlással, valamint Pneumocystis- és ulkuszprofilaxissal.

Endokrinopátiák

Pajzsmirigy-toxicitás

Mind a hiper-, mind a hipotireózis (utóbbi gyakrabban) megfigyelhető az ICPI-kezelésben részesülő betegeknél, azonban csak 21% szorul hormonpótlásra. Közülük 80%-ban kimutathatók anti-tiroid antitestek, mely megerősíti az autoimmun eredetet. Ipilimumab 3 mg/ttkg dózisánál 1-5%-os incidenciát volt megfigyelhető [7, 12], mely 10 mg/ttkg dózisánál már 10%-

os volt [26]. Anti-PD-1-, illetve anti-PD-L1-terápia mellett az incidenciát 5-10% [13, 15, 23], kombinált kezelés esetén a pajzsmirigyfunkció zavara még gyakoribb [12]. E mellékhatások ritkán voltak grade 2-nél súlyosabbak, jellemzően laboratóriumi melléklet formájában kerültek felfedezésre. Ebből kifolyólag a TSH, illetve az FT4 ellenőrzése ajánlott legalább havonta, illetve minden kezelési ciklus megkezdése előtt [6].

A pajzsmirigy-diszfunkció hátterében majdnem mindig szubakut limfocitás tireoiditisz áll, melynek lezajlása két fő fázisra osztható. Az első fázis egy átmeneti, jellemzően 4-6 hétig tartó hipertireózis, amit a destruálódo tireocitákból felszabaduló pajzsmirigyhormonok okoznak, ebből kifolyólag a tireosztatikumok hatástalanok. Ezután egy átmeneti euti-reózt követően manifesztálódik a második, hipotireotikus fázis. Amennyiben tüneteket okoz, a pajzsmirigy-diszfunkció kezelése még abban az esetben is javasolt, ha szubklinikus súlyosságú [39]. Alulműködés esetén az immunterápia teljes időtartama alatt levotiroxin adása szükséges, melynek fokozatos visszavonása az ICPI-kezelés végén, folyamatos klinikai és TSH-monitorozással megkísérélhető. Túlműködés esetén béta-blokkolók (propranolol vagy atenolol) adása ajánlott. A TSH-receptor elleni antitesttermeléssel járó Graves-kór ritka, kezelésében tireosztatikum, karbimazol alkalmazása szóba jön. Tünetmentes esetben az ICPI-kezelés újakezdhető [6].

Agyalapimirigy-toxicitás/hipofizitisz

Az agyalapi mirigy elülső lebenyének gyulladása (hipofizitisz) jellemzően az ICPI-kezelés mellékhatásaként jelenik meg, előfordulása 1-16% közé tehető ipilimumab alkalmazása esetén [7, 12, 26], anti-PD-1/anti-PD-L1 kezelés során viszonylag ritka [40]. A panaszok között fejfájás (85%), fáradtság (66%), valamint ritkábban látászavarok fordulnak elő [4]. A páciensek által tapasztalt fejfájás és látászavarok azonnali kivizsgálást igényelnek, hogy kizárhassuk az agyi áttéteket, leptomeningeális betegségeket vagy érederetű elváltozásokat. Az MRI-vizsgálat, bár szenzitivitása nem 100%-os, a hipofizis megnagyobbodását mutathatja, melyhez gyakran társul alacsony TSH-, ACTH- vagy FSH/LH hormonszint, melyek megerősítik a diagnózist. Centrális hipotireózis a betegek ~89%-ában van jelen, centrális hipogonadizmus ~79%-ban, centrális adrenális insuficiencia ~77%-ban, a páciensek ~50%-ánál pedig pánhipopituitarizmus (hipotireózis + adrenális insuficiencia + hipogonadizmus) detektálható [39, 41]. Ebből következően az agyalapimirigy-hormonok monitorozása ajánlott az ICPI-kezelés első 6 hónapjában havonta, a 7-12. hónapban 3 havonta, a második évtől pedig 6 havonta. A ritka, neurohipofizis-érintettséget jelző, ADH-hiány okozta diabétesz inszpidusz fő tünete a poliúria-polidipszia.

Amennyiben grade 2 vagy súlyosabb a mellékhatás, az ICPI-kezelés felfüggesztése ajánlott, ha szükséges, azonnal megkezdett hormonpótlással kiegészítve. Adrenális insuficiencia, valamint hipotireózis együttes fennállása esetén először minden esetben a kortizolt kell pótolni, elkerülendő az adrenális krízist!

Fejfájás, kiazma optikum kompresszióra utaló látászavarok, illetve egyéb neurológiai tünetek esetén nagy dózisu kortikoszteroidkezelést kell kezdeni, mely viszont a fellépő hormonhiányt nem képes ellensúlyozni. Sok esetben válik szükségessé hosszú távú, akár élethosszig tartó hormonpótló kezelés [39]. Ennek során a célszervek által termelendő hormont pótolni könnyebb, mint a hipofízis által termelt tróp-hormonokat, így a hidrokortizon, levotiroxin, illetve férfiakban a tesztoszteron, nőkben pedig az ösztadiol pótlását végezzük, utóbbit progeszteronnal kiegészítve, elkerülendő a méhre kifejtett negatív hatásait. Szintetikus növekedési hormon parenterálisan adható. Amennyiben a neurohipofízis is károsodott, a hiányzó ADH pótlása *per os* vagy orrspray segítségével is kivitelezhető. Az esetleges infertilitás kezelése szubkután FSH-, hCG- (mely az LH hatását váltja ki), valamint időszakos GnRH-infúziók segítségével megkísérelhető. Javasolt a minimálisan szükséges hormondózisokra törekedni a mellékhatások elkerülése céljából, így minden esetben érdemes endokrinológus bevonása a beteg gondozásába.

1-es típusú diabétesz mellitusz

Anti-CTLA-4 monoterápia során nem írtak le autoimmun diabéteszt, az anti-PD-1/PD-L1 kezelésnek azonban ritka mellékhatása az újonnan kialakuló, jellemzően 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) [0,4–0,9%], melyben a betegek akár 76%-ánál HLA-DR4 szerotípus igazolható. Emellett előfordul PD-1-gátló kezelés okozta bihormonális (inzulin és glukagon) deficienciához társuló exokrin pankréaszfunkció-károsodás is. Előfordul, hogy az állapot diabéteszes ketoacidózis formájában manifesztálódik [42], ebből kifolyólag javasolt a vércukor rendszeres kontrollja az ICPI-kezelésben részesülő betegeknek. Egyelőre nem tisztázott a nagy dózisu kortikoszteroidok protektív szerepe a kórkép kialakulásában, viszont a vércukorszintre gyakorolt hatásuk miatt a diabétesz kontrolljának romlását eredményezhetik.

Az immunmediált, 1-es típusú diabéteszben a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek béta-sejtjei ellen termelődő autoreaktív T-limfociták mutathatók ki, ezért alacsony vagy hiányzó C-peptid-szérumkoncentráció és magas béta-sejt glutamát-dekarboxiláz enzim elleni antitest (GADA), esetleg szigetsejt elleni antitest (ICA), inzulin elleni antitest (IA) jelenléte a diagnózis alapja. Ajánlott a szérumlipázszint ellenőrzése is, főleg fulmináns esetekben. A hiperglikémia hátterében ritkán 2-es típusú cukorbetegség is állhat, ilyen esetekben a C-peptid-szint magas, autoantitestek pedig nem mutathatók ki. Amennyiben a vércukorszintet sikerült stabilizálni, az ICPI-kezelés folytatható, azonban a diabétesz kontrollja szempontjából javasolt a HbA_{1c}-koncentráció 6–8% között tartása [6].

Primer adrenális insuficiencia

Ritka mellékhatás az immunterápia okozta primer mellékvesekéreg-elégtelenség, melynek tünetei többek között a gyengeség, fogyás, alacsony vérnyomás, illetve gasztrointesztinális

panaszok. Emellett előfordulhat fejfájás, hasi és izomfájdalom, valamint az emelkedett ACTH-szint következtében kialakuló bőr-hiperpigmentáció. Rutin laboratóriumi vizsgálattal hipoglikémia, hiponatrémia, hiperkalémia, esetenként metabolikus acidózis detektálható. Hormonvizsgálattal magas ACTH-, valamint alacsony reggeli kortizolszint mutatható ki; amennyiben az eredmény nem egyértelmű, ACTH-stimulációs teszt elvégzése indokolt. Anti-21-hidroxiáz antitestek jelenléte autoimmun eredetet valószínűsít, emellett javasolt hasi CT-vizsgálat, mellyel egyéb kiváltó okok, köztük a daganat áttéte, gyulladás vagy hemorrágiás nekrozis nagy valószínűséggel kizárható. Kezelése nem különbözik egyéb primer mellékvesekéreg-elégtelenség típusoktól, hidrokortizon-, valamint fludrokortizonpótlás szükséges, mely az esetek jelentős részében élethosszig tartó. Amennyiben a hormonstátusz rendeződött, az immunterápia folytatható. A daganatos betegek körében azonban a fertőzések, hasmenések, műtétek és egyéb egészségügyi stresszhelyzetek miatt az akut dekompenzáció nagyobb valószínűséggel fordul elő, így kifejezett odafigyelést, szorosabb kontrollt igényelhetnek, mint daganatos betegséggel nem küzdő betegtársaik. Külön említést érdemel a sürgősségi állapotot jelentő, gyakran virális vagy bakteriális fertőzés hatására megjelenő akut mellékvesekéreg-elégtelenség, melyben javasolt vérvétel szérum-kortizol-, illetve ACTH-szint meghatározása céljából, majd azonnali hidrokortizon-, valamint folyadékpótlás, melyet a laboreredmények elkészültéig semmiképp nem halaszthatunk [43, 44]. Az endokrinopátiákat a 2. táblázat foglalja össze.

Ritka immunmediált adverz események

Bár a neurológiai és a kardiális mellékhatások ritkák, de a legnagyobb eséllyel ezek a reakciók vezetnek súlyos szövdményekhez vagy halálhoz.

A neurológiai adverz reakciók jelentett gyakorisága 1% körüli, ám tanulmányok szerint az anti-CTLA-4-kezelések 3,8%-ában, anti-PD-1-kezelések 6,1%-ában, a kombinált kezeléseknél pedig 12%-ában jelentkezik valamilyen neurológiai toxicitás [45]. Ezek közé tartozik a polineuropátia, demielinizáció, arcidegbénulás, miaszténia gravisz, Guillain-Barré-szindróma, reverzibilis leukoencefalopátiák, mielitisz transzverza, encefalitisz vagy aszeptikus meningitisz. Ezen esetek hátterében minden alkalommal ki kell zárni a tumorprogressziót, valamint a gyulladós és metabolikus okokat [45]. Diagnózisában a képalkotó vizsgálatok mellett az idegek vezetési sebességének vizsgálata, valamint lumbálpunkció lehet segítségünkre. Kezelésében az ICPI-terápia felfüggesztése, esetleg végleges elhagyása mellett alapvető a kortikoszteroid, közepesúlyos esetekben 0,5–1 mg/ttkg prednizon javasolt, súlyos toxicitás esetén 1–2 mg/ttkg *per os* vagy iv. Miaszténia gravisz, illetve Guillain-Barré-szindróma esetén a kezelés kiegészíthető plazmaferézissel vagy iv. adott immunglobulinnal (IVIG) [6].

Bár a szívet érintő toxicitás ritka (<1%), az előforduló miokarditisz, perikarditisz, kardiomiopátiák, valamint ritmus-



3. ÁBRA. Immunterápia okozta artritisz (Dr. Biró Krisztina anyaga)

zavarok [46] miatt, amennyiben felvetődik a gyanú, javasolt korai kardiológiai konzultáció. Utalhat rá mellkasi fájdalom, légszomj, tüdő- vagy alsó végtagi ödéma, szívdobogásérzés, illetve EKG-eltérések [4]. Enyhébb esetekben az ICPI-terápia felfüggesztése elégséges lehet, súlyosabb esetekben nagy dóziszú kortikoszteroidkezelés javasolt, emellett szóba jön infliximab, MMF, illetve ATG alkalmazása is.

Enyhe, illetve közepes súlyosságú reumatológiai mellékhatások, jellemzően artralgiák és mialgiák az anti-PD-1-kezelésben részesülők 2–12%-ában jelentkeznek [21], emellett leírtak artritiszt (3. ábra), vaszkulitist, polimiozitiszt is [46]. Enyhe esetekben NSAID fájdalomcsillapítás javasolt, melyet középsúlyos esetekben az ICPI-kezelés esetleges felfüggesztése mellett alacsony dóziszú szteroid (10–20 mg/nap prednizon) terápiával egészíthetünk ki. Súlyos esetekben az ICPI-terápia leállításától, nagy dóziszú kortikoszteroidoktól, hatástalanság esetén TNF- α -gátlóktól, valamint egyéb, reumatoid artritisz kezelésében használt készítményektől várható javulás, mint pl. metotrexát, leflunomid, szulfaszalazin vagy hidroxiklorokvin [4].

A vesetoxicitás ritka (<1%) mellékhatás monoterápiában, anti-CTLA-4 és anti-PD-1 kombinált, illetve szekvenciális alkalmazásában azonban gyakorisága elérheti a 4,9–5,1%-ot, melyből 1,7–2,2% grade 3–4 súlyosságú [47]. Ebből adódóan minden kezelés előtt javasolt a szérum-nátrium, -kálium, -kreatinin és -karbamid vizsgálata, eltérés esetén a nefrotoxikus gyógyszerek leállítása, fertőzések és obstrukciók kizárása, az esetleges hipovolémia rendezése. A pontos diagnózis felállításához szükség lehet vesebiopszia elvégzésére. Grade 2 vagy súlyosabb vesefunkció-romlás esetén javasolt az ICPI-kezelés felfüggesztése mellett nagy dóziszú szteroidterápiát (0,5–2 mg/ttkg prednizon) kezdeni. Átmenetileg dialízis is szükségessé válhat.

A látószerv érintettsége ritka (<1%), a szem (ulceratív keratitisz, uveitisz), a szemüreg (orbitopátia, szkleritisz, miozitisz, dakrioadenitisz) vagy a retina és koroidea gyulladásában manifesztálódó mellékhatás. A kezelésük a súlyosságtól függ, szóba jön a kortikoszteroidok lokális, valamint szisztémás adása is, főleg súlyosabb esetekben. A koroidea-neovaszkularizáció kezelésében VEGF-gátló adása indokolt [6].

Ritkán leírásra kerülnek hematológiai mellékhatások, többek között aplasztikus anémia, autoimmun hemolitikus anémia, trombocitopénia, mielodiszplázia, valamint immun trombocitopéniás purpura is [11, 21]. Kezelésükben hematológussal együttműködve nagy dóziszú szteroid, valamint egyéb immunsuppresszív szerek jönnek szóba.

Mivel az ICPI-kezelés az immunrendszert stimulálja, jogos aggodalom az allograft-rejekció. Az eddigi tapasztalatok alapján az ipilimumab viszonylag biztonságosnak tekinthető a szív-, máj-, valamint veseátültetésen átesettek részére, azonban anti-PD-1-terápiát követően több esetben is jelezték az akut allograftkilökődés veszélyét [48], emiatt transzplantált betegeknél ennek valószínűségét is figyelembe kell venni az anti-PD-1-kezelés megkezdése előtt.

DISZKUSSZIÓ

Az emberiség az ősidőktől fogva ádáz harcot vív a daganatos betegségekkel. E betegségek felelősek a halálozás több mint 25%-áért, valamint a legtöbb elveszített potenciális életéért. A harc e szakaszában egy új fegyver került az ember kezébe az immunellenőrzőpont-gátlók formájában, melynek segítségével jelentős eredményeket értünk el. Ezek a monoklonális antitestek a daganatsejtek által is kiváltott immunsuppressziót gátolva immunaktivációt hoznak létre, ennek köszönhetően a szervezet immunsejtjei (főleg a CD8⁺ citotoxikus T-sejtek) hatékonyan lépnek fel a daganatsejtek ellen. Az aktiváció viszont nem kívánt autoimmun reakciókat indíthat el, melyek a szervezet legkülönbözőbb szerveit érinthetik, főképp a bőrt, tápcsatornát, májat, tüdőt és endokrin szerveket. A tünetek gyors felismerése után adott immunsuppresszív szerekkel, első vonalban jellemzően kortikoszteroiddal, ennek hatástalansága esetén többek között takrolimusz, mikofenolát mofetil vagy infliximab adásával a folyamat rendszerint megállítható, a károsodás visszafordítható. Nem lehet ugyanakkor eléggé hangsúlyozni az időfaktor szerepét a prognózisban, amennyiben ugyanis a diagnózis vagy a kezelés késlekedik, annak életet követelő kimenetel lehet a következménye. Fel kell, hogy készüljünk hát e mellékhatások szakszerű és gyors kezelésére, hiszen csak így érhetünk el új eredményeket e hosszú háborúban.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük Dr. Horváth Orsolyának, Dr. Pozsár Józsefnek, valamint Dr. Biró Krisztinának a cikkben felhasznált ábrák rendelkezésre bocsátását. Köszönjük a C Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály minden dolgozójának, amiért hozzájárultak cikkünk megírásához.

IRODALOM

1. Ebbel B. The papyrus ebers: The greatest Egyptian medical documents. Oxford University Press, London 1937
2. Hopton Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: A place in history or in the future? *Postgrad Med J* 79:672–680, 2003
3. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 116:180–183, 1976
4. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 5:95, 2017
5. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf 2018.11.08
6. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl 4):119–142, 2017
7. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723, 2010
8. Wang DY, Salem J, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 4:1721–1728, 2018
9. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 4:560–575, 2015
10. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 26:2375–2391, 2015
11. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 8:49, 2017
12. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23–34, 2015
13. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372:320–330, 2015
14. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 35:785–792, 2017
15. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803–1813, 2015
16. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:908–918, 2015
17. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 28:368–376, 2017
18. Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 114:1084–1089, 2016
19. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 71:161–169, 2014
20. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 60:12–25, 2016
21. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 44:51–60, 2016
22. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 33:3193–3198, 2015
23. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 42:406–417, 2015
24. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 24:2283–2289, 2006
25. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* 2:234–240, 2016
26. Eggermont AM, Chiarion Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 375:1845–1855, 2016
27. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 10:395–401, 2016
28. Jain A, Lipson EJ, Sharfman WH, et al. Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. *World J Gastroenterol* 23:2023–2028, 2017
29. Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 15:5591–5598, 2009
30. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother* 66:581–592, 2017
31. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 28:1368–1379, 2017
32. Collins M, Michot JM, Danlos FX. Gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-death 1 blockade. *J Crohns Colitis* 11(suppl 1):S237, 2017
33. Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS, et al. Ipilimumab-associated hepatitis: clinicopathologic characterization in a series of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 39:1075–1084, 2015
34. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 372:2521–2532, 2015
35. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 373:288–290, 2015
36. Vogel WV, Guislain A, Kvistborg P, et al. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol* 30:e7–e10, 2012
37. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 16:257–265, 2015
38. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 35:709–717, 2017
39. Dadu R, Zobniw C, Diab A. Managing adverse events with immune checkpoint agents. *Cancer J* 22:121–129, 2016
40. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 28:278–287, 2016
41. Marie J, Pitteloud RD, Cabanillas ME, et al. Hypophysitis in the age of cancer immunotherapy: experience in a large cancer center. *Endocrine Society’s 97th Annual Meeting and Expo, San Diego, 2015*
42. Hariz M, Abdul-Aziz AI, Fernando P, et al. Diabetic ketoacidosis after treatment with pembrolizumab. *J Clin Transl Endocrinol: Case Reports* 5:4–5, 2017
43. Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, et al. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol* 79:539–544, 2018
44. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 58:70–76, 2017
45. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 73:1–8, 2017
46. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 60:210–225, 2016
47. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer* 41:100–110, 2017
48. Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J, Jr, et al. Tumor regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1. *N Engl J Med* 374:896–898, 2016