ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

Immunoteraapia kõrvaltoimed

# Millised on immunoteraapia kõrvaltoimed?

Aitame teie küsimustele vastused leida.

**ESMO juhendite sari patsientidele**

põhineb ESMO kliinilise praktika juhendil

esmo.org

# Immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimed ja nende käsitlemine

## ESMO juhend patsientidele

**Patsientidele suunatud teave põhineb ESMO kliinilise praktika juhendil**

Käesolev juhend on koostatud selleks, et aidata teil, aga ka teie perel, sõpradel ja hooldajatel paremini mõista **immunoteraapiaga** seotud kõrvaltoimeid ning nende käsitlemist. Juhendis antakse teavet kaasaegsete immunoteraapiate (nn **kontrollpunkti inhibiitorid**) kõige sagedasemate kõrvaltoimete kohta, selgitatakse, kuidas vähiravi meeskond neid sümptomeid ravib, ning pakutakse mõningaid praktilisi soovitusi, mida saate ise kasutada kõrvaltoimete mõju vähendamiseks.

Käesolevas dokumendis esitatud meditsiiniline teave põhineb ESMO kliinilise praktika juhendil **immunoteraapiast** tingitud kõrvaltoimete käsitlemise kohta, mille eesmärk on toetada arste nende juhtumite diagnoosimisel, ravimisel ja jälgimisel. Kõik ESMO kliinilise praktika juhendid koostatakse ja vaadatakse üle juhtivate ekspertide poolt, tuginedes uusimatele **kliinilistele uuringutele**, teadusuuringutele ja eksperdiarvamustele.

Selles juhendis esitatud teave ei ole mõeldud raviarsti nõuannete asendamiseks. Teie arst on tuttav teie täieliku haiguslooga ning aitab teil teha just teie jaoks sobivaima ravivaliku.

Juhendi koostasid ja vaatasid läbi:

**European Society for Medical Oncology (ESMO) esindajad:**
John Haanen, Karin Jordan, Francesca Longo, Jean-Yves Douillard, Svetlana Jezdic, Claire Bramley

**European Oncology Nursing Society (EONS) esindajad:** Anita Margulies, Ada Kinneally

**Organisatsiooni Lung Cancer Europe esindaja:** Regine Deniel Ihlen

**Organisatsiooni Women Against Lung Cancer esindaja:** Stefania Vallone

**Võrgustiku International Kidney Cancer Coalition esindaja:** Rachel Giles

**Võrgustiku Melanoma Patient Network Europe ja organisatsiooni Melanome France esindaja:** Gilliosa Spurrier

# SISUKORD


**2** ESMO juhend patsientidele

**4** Immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimed: tähtsama teabe kokkuvõte

**6** Immuunsüsteem ja vähk

**10** Immuno-onkoloogia mõiste

**13** Mille poolest erineb kaasaegne immunoteraapia keemiaravist ja kasvajavastastest ravimitest?

**15** Mis on immunoteraapia kõrvaltoimed?

**20** Kuidas immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimeid käsitleda?

**27** Viited

**28** Sõnastik

# Immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimed: tähtsama teabe kokkuvõte

## Immuunsüsteem ja vähk

- **Immuunsüsteem** koosneb paljudest erinevatest osadest organismis.
  - Mõned neist toimivad füüsiliste ja keemiliste barjääridena (nahk, **sarvkest** ning **hingamisteede**, **seedetrakti**, **kuseteede** ja **suguteede** limaskestad).
  - Teised immuunsüsteemi osad toodavad ja/või kannavad spetsialiseerunud **immuunrakke** (**lümfisüsteem, luuüdi**, **põrn** ja **harknääre**).
- **Immuunsüsteemi** ülesanne on kaitsta organismi ohtude eest, sealhulgas **mikroorganismide** (**bakterite**, **viiruste**, **seente**) ja vähirakkude eest.
- Pärast organismi füüsilisi ja keemilisi kaitsebarjääre moodustavad järgmise kaitseliini **valged verelibled** (**leukotsüüdid**), mis otsivad üles ja ründavad **mikroorganisme** või ebanormaalsed rakke, sealhulgas vähirakke.
  - **T-rakud** on **valged verelibled**, millel on oluline roll **omandatud immuunvastuses**. Iga **T-rakk** õpib, mäletab ja reageerib spetsiifilisele **antigeenile**.
  - **T-rakud** aktiveeruvad nn „luku ja võtme“ mehhanismi kaudu, mis võimaldab neil vähirakke ära tunda, rünnata ja hävitada.
- **Immuunsüsteem** suudab ilmselt paljusid vähkkasvajaid ennetada, tuvastades ja hävitades ebanormaalseid rakke juba varases staadiumis. Samas võivad vähirakud **immuunsüsteemist** mitmel viisil kõrvale hiilida.

## Immuno-onkoloogia mõiste

- Kui **keemiaravi** või **kasvajavastased ravimid** mõjutavad otseselt **kasvajarakkude** kasvu ja paljunemist, siis **immuno-onkoloogilised** ravimid kasutavad vähi ründamiseks ning hävitamiseks ära organismi enda loomulikku vähivastast **immuunvastust**.
- **Immuunsüsteemi kontrollpunktide** mõjutamine on üks uuenduslikumaid suundi **immuno-onkoloogias**.
  - **Immuunsüsteemi kontrollpunktid** pidurdavad vajaduse korral **immuunvastust autoimmuunsete reaktsioonide** ja tervete rakkude kahjustamise vältimiseks, ent vähk võib neid mehhanisme ära kasutada, lülitades **T-rakud** välja pärast seda, kui need on vähirakud ära tundnud, takistades seeläbi vähirakkude ründamist ja hävitamist.
  - **Kontrollpunkti inhibiitorid**, nagu **CTLA-4 inhibiitorid** ja **PD-1** raja inhibiitorid (kaks tüüpi, mis on juba kliinilises kasutuses) ning **PD-L1 inhibiitorid** (üks kliinilises kasutuses olev tüüp), takistavad T-rakkude väljalülitamist ja tugevdavad organismi **kasvajavastast immuunreaktsiooni**.

## Mille poolest erineb kaasaegne immunoteraapia keemiaravist ja kasvajavastastest ravimitest?

- **Keemiaravi** põhineb **kasvajarakke** hävitava toime saavutamiseks ühe või mitme ravimi kasutamisel, tuginedes asjaolule, et kasvajarakud jagunevad tavaliselt kiiresti. Kõrvaltoimed tekivad normaalsete rakkude kahjustumisel, eriti samuti kiiresti jagunevate rakkude puhul (nt **luuüdi**, **karvafolliikulite** ja **seedetrakti** rakud).

- **Kasvajavastased ravimid** avaldavad toimet spetsiifiliste molekulaarsete sihtmärkide vastu vähirakkudes, mis on tuvastatavad koe- ja vereanalüüside abil. Neid ravimeid kasutatakse teatud vähivormide raviks valitud patsientidel, lähtudes **kasvaja** molekulaarsetest omadustest. Üldiselt eeldatakse, et kasvajavastased ravimid kahjustavad normaalseid rakke vähem kui **keemiaravi**. Samas võivad **kasvajavastastel ravimitel** olla märkimisväärsed kõrvaltoimed, mis sõltuvad suurel määral sellest, millist sihtmärki konkreetne ravim mõjutab.
- Kuna **kontrollpunkti inhibiitoritel** põhinev kaasaegne **immunoteraapia** blokeerib organismi loomulikke kaitsemehhanisme, mis hoiavad ära immuunsüsteemi ületalitluse, võib see mõjutada ka normaalseid kudesid ja põhjustada **autoimmuunseid** kõrvaltoimeid. Need kõrvaltoimed erinevad oma iseloomult **keemiaravi** ja **kasvajavastaste ravimite** kõrvaltoimetest ning vajavad teistsuguseid käsitlemisstrateegiaid.

### Millised on immunoteraapia kõrvaltoimed?

- Immuunvastusega seotud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida **kontrollpunkti inhibiitorite** mõjutamisega, võivad mõjutada mistahes organit või kude, kuid esinevad kõige sagedamini nahal, **jämesooles**, kopsudes, maksas ja **endokriinnäärmetes** (näiteks **ajuripats** või **kilpnääre**).
- Enamik neist kõrvaltoimetest on kerged kuni mõõdukad ning varakult avastamise ja õige reaktsiooni korral pöörduvad. Seetõttu on oluline igasugustest uutest või süvenevatest sümptomitest, samuti kõigist sümptomitest, mis teile muret teevad, arstile või onkoloogilise ravi meeskonnale teada anda.
- **Kontrollpunkti inhibiitorite** kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt mõne nädala või kuu jooksul pärast ravi algust, kuid võivad tekkida ka igal ajal ravi kestel – juba mõned päevad pärast esimest infusiooni, aga ka kuni aasta pärast ravi lõppu.
- Kõige sagedasemad kõrvaltoimed **CTLA-4 inhibiitorite** ja **PD-1/PD-L1** raja inhibiitorite puhul on nahasümptomid, nagu lööve ja sügelus. **CTLA-4 inhibiitorite** korral näivad aga olevat sagedasemad **seedetrakti** sümptomid (näiteks **kõhulahtisus**) ning **PD-1/PD-L1** raja inhibiitorite puhul kopsusümptomid ja **kilpnäärme** talituse häired.

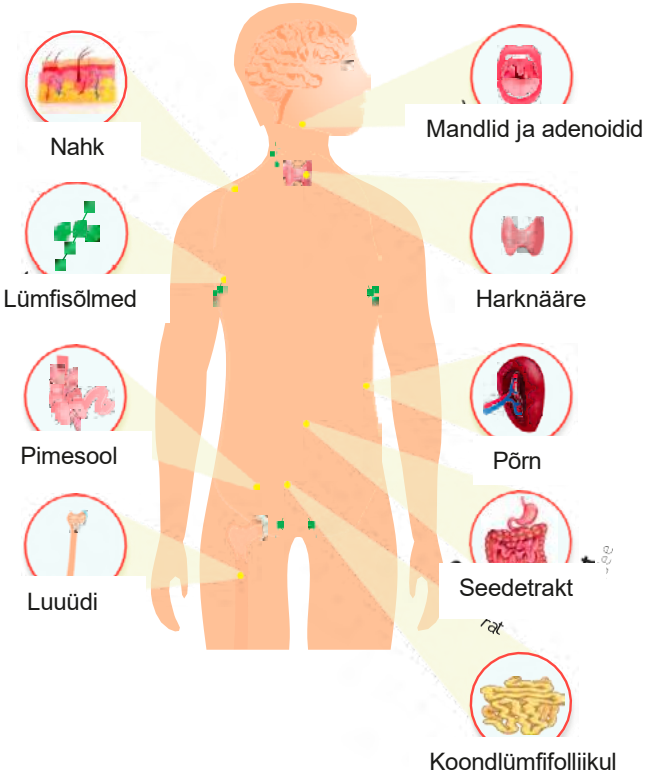
### Kuidas immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimeid leevendada?

- **Kontrollpunkti inhibiitoritega** seotud kõrvaltoimete leevendamisel järgitakse mõningaid ühiseid põhimõtteid:
  - 1. astme (kerged) ja 2. astme (mõõdukad) kõrvaltoimeid hoitakse kontrolli all tavaliselt sümptomite leevendamise teel ilma ravi katkestamata või jäädavalt lõpetamata.
  - Kui patsiendil on püsivad 2. astme sümptomid, võib osutuda vajalikuks jätta vahele üks või mitu ravidoosi (jätkates samal ajal sümptomaatilist ravi), kuni sümptomid paranevad.
  - Patsientide puhul, kellel tekivad 3. astme (rasked) või 4. astme (väga rasked) sümptomid, ravi tavaliselt katkestatakse ja patsient suunatakse vastava spetsialisti juurde – näiteks **dermatoloogi** juurde, kui esinevad tõsised nahasümptomid.
- Raskete või püsivate kõrvaltoimete korral kasutatakse **suukaudseid** või **intravenoosseid kortikosteroide** või muid **immunosuppressiivseid** ravimeid. Nende kasutamine ei paista kahjustavat **kontrollpunkti inhibiitoritega** ravi efektiivsust.
- Kui immunoloogilise **kontrollpunkti inhibiitoriga** ravi tuleb jäädavalt lõpetada, ei tohiks see negatiivselt mõjutada teie vähiravi efektiivsust.

# Immuunsüsteem ja vähk

## Mis on immuunsüsteem?

Inimese **immuunsüsteem** koosneb **lümfisüsteemist**, **luuüdist**, **põrnast** ja **harknäärmest**. Need organid toodavad ja/või kannavad spetsialiseerunud **immuunrakke**. Nahk, silma **sarvkest** ning **hingamisteede**, **seedetrakti**, **kuseteede** ja **suguteede** limaskestad toimivad füüsiliste ja keemiliste barjääridena **mikroorganismide**, näiteks **bakterite** ja **viiruste** vastu. **Luuüdi** ja **harknääre** on esmased **lümfoidorganid**, kus **valgeid vereliblesid** toodetakse ja/või kus need jagunevad. **Valged verelibled** on **immuunrakkude** rühm, mis on olulised immuunsüsteemi tõhusa töö tagamisel.




**Immuunsüsteem** koosneb paljudest erinevatest komponentidest organismis. Mõned neist toimivad füüsiliste ja keemiliste barjääridena – näiteks nahk, silma **sarvkest** ning **hingamisteede**, **seedetrakti**, **kuseteede** ja **suguteede** limaskestad. Teised komponendid toodavad ja/või kannavad ringlusesse spetsialiseerunud **immuunrakke** (sealhulgas **lümfisüsteem**, **luuüdi**, **põrn** ja **harknääre**).

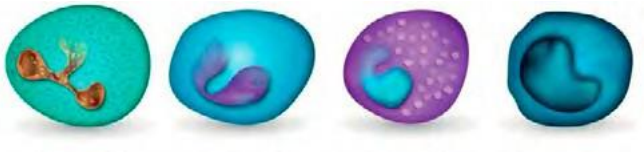
## Mis on immuunsüsteemi funktsioon?

**Immuunsüsteem kaitseb organismi infektsioonide ja vähi eest**

**Immuunsüsteemi** ülesanne on kaitsta organismi võõraste või ohtlike ründajate eest, sealhulgas **mikroorganismide** (**bakterite**, **viiruste**, **seente**) ja vähirakkude eest. Selleks, et **immuunsüsteem** saaks tõhusalt toimida, peab ta suutma eristada keha enda rakke (organismi normaalsed rakud) võõrastest või ebanormaalsetest rakkudest (ebanormaalsed rakud või organismiosakesed, mis on organismile võõrad). Normaalne **immuunvastus** hõlmab järgmist:

1. Potentsiaalselt kahjulike **antigeenide** äratundmine.
   - Need võivad pärineda väljastpoolt, näiteks sissetungivatest **bakteritest**, või keha seest – näiteks normaalsed rakud, mis on **muteerunud** ja võivad muutuda või on juba muutunud **pahaloomuliseks**.
2. Rakkude ja **antikehade** kaitsemehhanismide aktiveerimine ja mobiliseerimine.
3. Sissetungijate või ebanormaalsete rakkude ründamine.
4. Rünnaku lõpetamine, kui oht on kõrvaldatud.

Lisaks keha füüsilistele ja keemilistele barjääridele moodustavad järgmise kaitseliini **valged verelibled** (**leukotsüüdid**), mis liiguvad vereringes ja kudedes ning otsivad üles **mikroorganismid** või ebanormaalsed rakud, mida nad ründavad. **Valgeliblesid** on erinevat tüüpi, mis täidavad erinevaid funktsioone – mõned ründavad ja hävitavad sissetungijaid või ebanormaalseid rakke otseselt, teised vabastavad spetsiaalseid aineid, mis tugevdavad teiste rakkude **immuunvastust**.



Neutrofiil Eosinofiil Basofiil Monotsüüt

T-rakk B-rakk Loomulik tapjarakk Makrofaag

Ka **leukotsüüte** on erinevat tüüpi, millest igaühel on oma kindel ülesanne **immuunvastuses**.

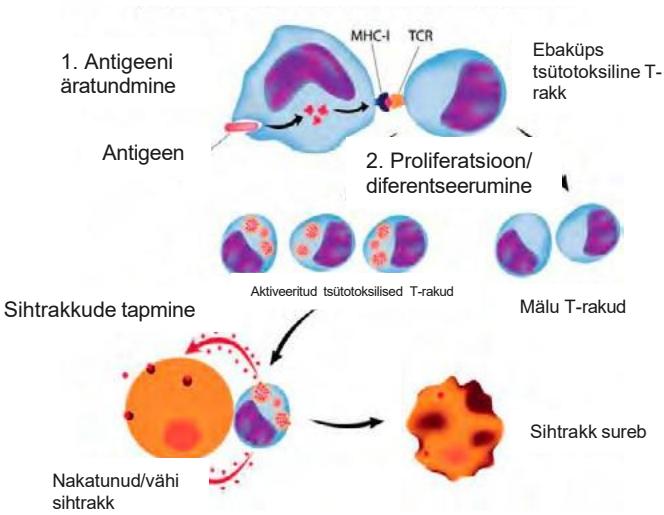
**Immuunvastus** koosneb kahest faasist:

- **Sünnipärane immuunsus**: kiire, kuid mittespetsiifiline vastus – selleks ei ole vaja, et organism oleks varem sissetungijaga kokku puutunud. Sünnipärane immuunsus aktiveerub potentsiaalselt kahjulike patogeenide, näiteks **bakterite** ja **viiruste** vastu.
- **Omandatud immuunsus** on aeglasem, kuid täpselt sihitud. **Immuunsüsteem** õpib ära tundma sissetungija või ebanormaalse raku ning suudab seda järgmisel korral tõhusamalt rünnata. **Omandatud immuunsuse** mehhanism on vaktsineerimise alus.

**Omandatud immuunsust** on kasutatud ka vähiravi eesmärgil, mistõttu seda selgitatakse allpool põhjalikumalt.

**Omandatud immuunvastuses** osalevad peamised **immuunrakud** on **B-rakud** ja **T-rakud**, mis töötavad koos sissetungijate või ebanormaalsete rakkude hävitamiseks. Selleks et **T-rakud** suudaksid ära tunda võõraid organisme/partikleid või ebanormaalseid rakke, vajavad nad abi spetsialiseerunud rakkudelt, mida nimetatakse **antigeeni esitlevateks rakkudeks**. Need rakud neelavad sissetungija või ebanormaalse raku ning lagundavad selle väiksemateks osadeks, nii et raku või sissetungija **antigeenid** muutuvad **T-rakkudele** nähtavaks.

Tsütotoksiliste T-rakkude aktivatsioon ja toime




1. **T-rakud** suudavad **antigeene** ära tunda alles pärast seda, kui **antigeeni kandvad rakud** on neid töödelnud, ühendanud **peamiste koesobivuskompleksidega(MHC)**) ja esitanud need spetsialiseerunud **T-raku** pinnal olevale **T-raku retseptorile (TRC)**.
2. Selliselt esitatud **antigeeni/MHC** kombinatsioon toimib nagu „võti“, mis sobib **TCR** „lukku“, aktiveerides **T-raku** (protsess, mida nimetatakse „ettevalmistuseks“). Aktiveeritud **T-rakud** paljunevad ja diferentseeruvad antigeenispetsiifilisteks **T-rakkudeks** ning moodustavad väikese hulga **mälurakke** (mis mäletavad konkreetset **antigeeni**, kui nad sellega uuesti kokku puutuvad, tagades seeläbi tõhusama **immuunvastuse**).
3. Aktiveeritud **tsütotoksilised T-rakud** ründavad ja hävitavad nakatunud või vähirakke, mis kannavad spetsiifilist **antigeeni**, mille **T-rakud** tunnevad ära.

## Kuidas immuunsüsteem vähile reageerib?

**Immuunsüsteemi** jälgimise ja ebanormaalsete rakkude hävitamise abil hoitakse ära paljud vähid, sageli ilma, et inimene sellest teadlik oleks. Vähirakud on aga väga nutikad ja on omandanud võime mitmel moel **immuunsüsteemist** kõrvale hiilida või end peita, sealhulgas:

- Identiteedi varjamine – vähirakk võib vähendada **kasvajaspetsiifiliste antigeenide** ekspressiooni oma pinnal, muutes selle raku ebanormaalsena äratundmise **immuunsüsteemile** raskemaks.
- Barjääri loomine – vähirakk võib oma pinnal ekspresseerida **valke**, mis inaktiveerivad **immuunrakke**.
- Mõju teistele rakkudele – vähirakk võib mõjutada enda läheduses olevaid rakke vabastama aineid, mis pidurdavad **immuunvastust** ja soodustavad vähirakkude paljunemist ning ellujäämist.

**Vähirakud võivad immuunsüsteemi üle kavaldada mitmel erineval viisil**

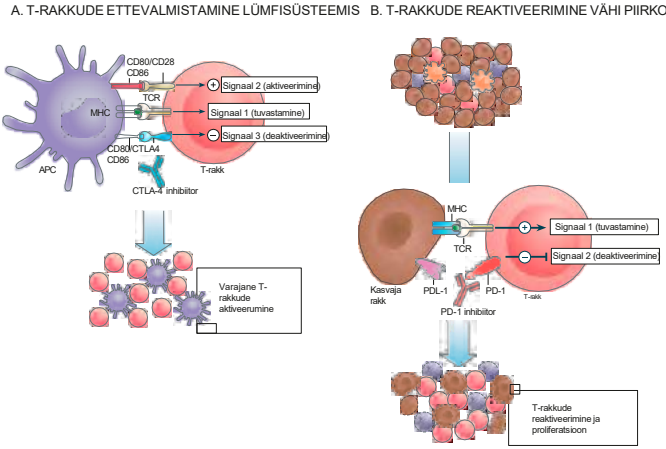
# Immuno-onkoloogia mõiste

Erinevalt vähiravi meetoditest, mis otseselt mõjutavad **kasvajarakke** ja nende paljunemist – näiteks **keemiaravi** või **kasvajavastased ravimid** – kasutavad **immuno-onkoloogilised** ravimid organismi loomulikku vähivastast **immuunvastust**, suurendades selle võimekust vähirakke rünnata ja hävitada *(Kamta jt, 2017)* . **Immuno-onkoloogilised** meetodid jagunevad kahte peamisesse kategooriasse:

- **Passiivne immunoteraapia** – soodustab ja tugevdab organismi olemasolevat **immuunvastust** (näiteks **kontrollpunkti inhibiitorid**).
- **Aktiivne immunoteraapia** – juhib organismi **immuunrakke** nii, et need tuvastaksid, ründaksid ja hävitaksid vähirakke (näiteks vähivastased **vaktsiinid**).

Nendest kahest lähenemisest on seni kõige edukam olnud **passiivne immunoteraapia**. **Immuunsüsteemi kontrollpunktide** mõjutamine on üks uuenduslikumaid suundi **immuno-onkoloogias**. **Immuunsüsteemi kontrollpunktid** on keha looduslik kaitsemehhanism **autoimmuunsuse** eest. Need on loodud selleks, et välja lülitada **immuunvastus**, vältimaks kahju tervetele rakkudele. Seda tehakse nii, et aktiveeritud **lümfotsüüdid**, näiteks T-rakud, deaktiveeritakse või mõnel juhul hävitatakse, kui nad on ära tundnud, rünnanud ja hävitanud kasvajaraku (või **mikroorganismi**). Praegu on kliinikutes saadaval kahte tüüpi **kontrollpunkti inhibiitoreid**:

- **CTLA-4 inhibiitorid** – **CTLA-4** on spetsialiseerunud **molekul**, mida **T-rakud** toodavad oma aktivatsiooni algfaasis **lümfoidsetes** organites. **Molekul** liigub seejärel rakupinnale ja deaktiveerib **T-raku**, et vältida liialdatud **immuunvastust** ja soovimatut **autoimmuunsust**. **CTLA-4 inhibiitorid** tugevdavad selle deaktiveerimise blokeerimisega **immuunsüsteemi kasvajatevastast vastust** *(Boutros et al., 2016)*.
- **PD-1** raja inhibiitorid (**PD-1/PD-L1 inhibiitorid**) – **PD-1** on spetsialiseerunud **molekul**, mis reguleerib **T-rakkude** aktiivsust hilisemates faasides, kui **T-rakud** on jõudnud **kasvajani**. **PD-1/PD-L1 inhibiitorid** takistavad **PD-1** (luku) seondumist **PD-L1**-ga (võti), pikendades ja mõnikord taasaktiveerides **kasvajavastast immuunvastust**. **PD-1/PD-L1** mehhanism on vajalik, et minimeerida soovimatut **autoimmuunsust** ja perifeersete kudede kahjustust, kui **immuunrakud** on oma töö lõpetanud. Kuid kasvajarakud võivad seda mehhanismi „kaaperdada“, tootes ise palju „võtmeid“ ja surudes seeläbi **immuunvastust** alla *(Boutros jt, 2016).*




**CTLA-4 inhibiitorid** ja **PD-1/PD-L1 inhibiitorid** mõjutavad **T-rakke** nende immuunreaktsioonide erinevates etappides ja erinevates kohtades. **CTLA-4 inhibiitorid** toimivad varajases faasis, **T-rakkude** esialgse aktiveerimise ajal, ja aitavad peamiselt säilitada nende aktiivsust ja paljunemist **lümfoidsetes** organites (A). **PD-1/PD-L1 inhibiitorid** toimivad hilisemas faasis, aeglustades T-rakkude väsimist, mis tekib pikaajalise kokkupuute tõttu suure **kasvajaantigeenide** tasemega kasvajapiirkonnas. Samuti võivad need taasaktiveerida juba väsinud **T-rakke** (B). *Kohandatud Macmillan Publishers Ltd loal: [Nature Reviews Clinical Oncology] (Boutros, jt Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination), (2016).*

**Kontrollpunkti inhibiitorid tugevdavad organismi loomulikku immuunvastust vähile**

Mitmed **CTLA-4 inhibiitorid** ja **PD-1/PD-L1 inhibiitorid** on heaks kiidetud kliiniliseks kasutamiseks erinevate vähitüüpide ravis. Samuti testitakse neid pidevalt **kliinilistes uuringutes** muude vähitüüpide korral. Kõik praegu saadaval olevad **CTLA-4 inhibiitorid** ja **PD-1/PD-L1 inhibiitorid** on **monoklonaalsed antikehad** – laboris valmistatud spetsialiseerunud **valgud**, mis seonduvad kindla **molekuliga**. Kõiki neid ravimeid manustatakse süstimise teel või **intravenoosse** infusioonina. Tavaliselt määratakse neid üksikravimina, kuid mõnikord kombineeritakse **keemiaraviga** või omavahel *(Haanen jt, 2017)*.

| RAVIMI TÜÜP | NÄITED |
|---|---|
| **CTLA-4 inhibiitorid** | **Ipilimumab** |
| **PD-1 inhibiitorid** (sihivad „lukku“) | **Nivolumab** |
| | **Pembrolizumab** |
| **PD-L1 inhibiitorid** (sihivad „võtit“) | **Atezolizumab** |
| | **Avelumab** |
| | **Durvalumab** |
| Kombinatsioonravi | **Ipilimumab** + **nivolumab** |

Heakskiidetud ravimid on need, mis on läbinud regulatiivsete asutuste hindamise konkreetses riigis või piirkonnas ning on tõestanud oma tõhusust ja piisavat ohutust igapäevases kliinilises praktikas kasutamiseks. Ravimeid, millele veel ametlikku heakskiitu ei ole antud, võib siiski anda **kliinilises uuringus** osalevatele patsientidele, kuna neid patsiente jälgitakse väga hoolikalt. Mõnikord on **kliiniline uuring** osa tõendusmaterjalidest, mida kasutatakse ravimile heakskiidu saamiseks.

# Mille poolest erineb kaasaegne immunoteraapia keemiaravist ja kasvajavastastest ravimitest?

**Nagu keemiaravi ja kasvajavastased ravimid, võivad ka kontrollpunkti inhibiitorid põhjustada kõrvaltoimeid, kuid need on täiesti erinevad ning vajavad ka erinevat käsitlust ja ravistrateegiat.**

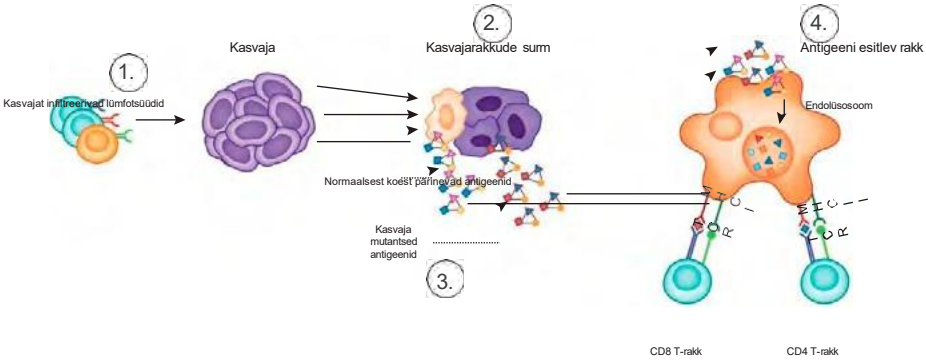
Keemiaravi hõlmab ühe või mitme ravimi kasutamist, et otseselt hävitada kasvajarakke või peatada vähi kasvu, takistades vähirakkude jagunemist ja paljunemist. Keemiaravi on mõeldud mõjutama kasvajarakke rohkem kui normaalseid rakke, kuna vähirakud jagunevad tavaliselt kiiremini. See „valikulisus“ ei ole aga täielik: normaalsed rakud peavad samuti jagunema ja asenduma, eriti kiiresti jagunevad rakud nagu luuüdi rakud, seedetrakti limaskesta rakud ja karvafolliikulite rakud. Sellest on tingitud mõned keemiaravi sagedasemad kõrvaltoimed, näiteks juuste väljalangemine, iiveldus ja oksendamine, valgete vereliblede arvu vähenemine (leukopeenia, neutropeenia), punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia), trombotsüütide arvu vähenemine (trombotsütopeenia), kõhulahtisus ja mukosiit. Paljud neist kõrvaltoimetest kaovad pärast keemiaravi lõppu ja normaalsed rakud taastuvad. Erinevat tüüpi keemiaravi ravimid võivad põhjustada erinevaid kõrvaltoimeid.

Kasvajavastaseid ravimeid kasutatakse valitud patsientidel teatavate vähitüüpide raviks, lähtudes kudede ja vere analüüsi tulemusel kindlaks määratud kasvajate molekulaarsetest omadustest. Kasvajavastased ravimid võivad samuti kõrvaltoimeid põhjustada ja nende kõrvaltoimete profiil sõltub suuresti ravimi sihtmärgist. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis nendest ravimitest võivad tekkida, on kõhulahtisus, maksaprobleemid, nahaprobleemid, südameprobleemid ja kõrge vererõhk. Kuna paljud kasvajavastased ravimid on üsna uued, ei ole veel teada, kas need võivad põhjustada pikaajalisi kõrvaltoimeid.

**Kontrollpunkti inhibiitoritega ravi kõrvaltoimed on tingitud autoimmuunreaktsiooni vormist.**

Erinevalt otse kasvajarakke ründavast keemiaravist või vähirakkude molekulaarsetele sihtmärkidele suunatud toimega kasvajavastastest ravimitest toimib kaasaegne immunoteraapia kontrollpunkti inhibiitoritega „kaudselt“, kasutades patsiendi enda immuunsüsteemi. Kuna see blokeerib organismi loomulikke kaitsemehhanisme, mis hoiavad ära immuunsüsteemi ületalitluse, võib immunoteraapia mõjutada ka normaalseid kudesid ja põhjustada autoimmuunseid kõrvaltoimeid.

**Kontrollpunkti inhibiitorid** võivad põhjustada mitmeid immuunsüsteemi vahendatud muutusi, mis avalduvad **autoimmuunsete** kõrvaltoimetena. Need kõrvaltoimed erinevad **keemiaravi** kõrvaltoimetest ning vajavad seetõttu erinevat jälgimist ja ravistrateegiat. **CTLA-4** ja **PD-1** radasid mõjutavad ravimid on kõrvaltoimete profiili poolest veidi erinevad, kuigi need kattuvad märkimisväärselt *(June jt, 2017)*. Kuna **immunoteraapia** ravimid on uued, ei ole nende kõrvaltoimete täielikku ulatust veel teada, samuti ei ole teada, kui pika aja jooksul pärast ravi lõppu need võivad ilmneda.




Aktiveeritud **kasvajat infiltreerivad lümfotsüüdid** (TIL-id) ründavad **kasvajat** (1), mis põhjustab **kasvaja**rakkude surma, kuid võib kahjustada ka lähedalasuvaid normaalseid rakke (2). See protsess vabastab nii kasvajast pärinevaid **antigeene** kui ka mõnevõrra normaalsest koest pärinevaid **antigeene** (3). Need kõik neelatakse **antigeeni sisaldavate rakkude** poolt ja kasutatakse rohkemate **T-rakkude** aktiveerimiseks (4). Selle „segunemise" mõju tagajärjel hakkavad mõned **T-rakud** tuvastama ja ründama ka normaalseid kudesid, põhjustades **autoimmuunseid** kõrvaltoimeid. *Kohandatud Macmillan Publishers Ltd loal: [Nature Medicine] (June, et al. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy?), (2017).*

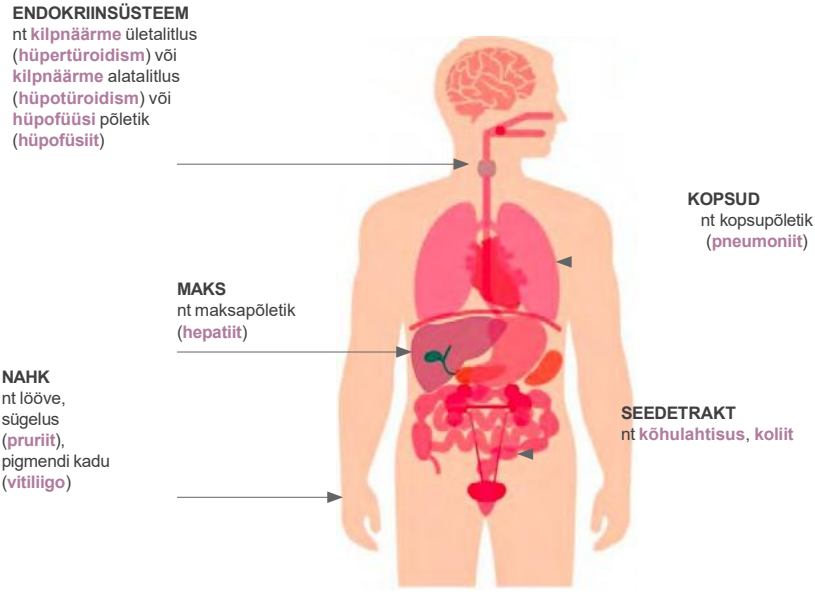
# Millised on immunoteraapia kõrvaltoimed?

**Kontrollpunkti inhibiitoritega ravi kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja pöörduvad, kui neist varakult teatada ja neid ravida.**

### Milliseid sümptomeid jälgida?

Immuunvastusega seotud kõrvaltoimed (mida nimetatakse mõnikord immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeteks), mis võivad tekkida **kontrollpunkti inhibiitoritega** raviga, võivad mõjutada mistahes organit või kude, kuid esinevad kõige sagedamini nahal, **jämesooles**, kopsudes, maksas ja **endokriinnäärmetes** (näiteks **ajuripats** või **kilpnääre**) *(Haanen jt, 2017)*. Enamik immuunvastusega seotud kõrvaltoimeid on kerged kuni mõõdukad ja pöörduvad, kui neid varakult tuvastada ja õigesti ravida. Seetõttu on väga oluline alati teatada onkoloogidele kõigist murettekitavatest sümptomitest kohe, kui need ilmnevad *(Champiat jt, 2016)*. Teie raviarstid jälgivad teie tervislikku seisundit ja teevad vereanalüüse, et avastada varjatud kõrvaltoimeid enne, kui need sümptomitega ilmnevad. Kuna **kontrollpunkti inhibiitorite** ravi kõrvaltoimed võivad ilmneda igal ajal ravi jooksul – ja mõnikord ka pärast ravi lõppu –, soovitavad teie onkoloogid jälgida järgmisi sümptomeid ning kohe neist teada anda:

- Üldised sümptomid: **väsimus** on **kontrollpunkti inhibiitoritega** ravitavatel patsientidel tavaline kõrvaltoime. Selle põhjuseid ei mõisteta täielikult, kuid on oluline välistada **kilpnäärme, hüpofüüsi** ja muud **endokriinsed** häired.
- Nahk: ulatuslik lööve või sügelus.
- **Seedeelundkond**: **kõhulahtisus**, eriti verd või lima sisaldav, või tugev kõhuvalu.
- **Endokriinsüsteem**: **väsimus**, kehakaalu langus, **iiveldus/oksendamine**, liigne janu või söögiisu, liigne ja/või sage urineerimine.
- **Hingamisteed**: õhupuudus, köha.
- Kõik järgmised harvem esinevad sümptomid:
  - peavalu;
  - segasus;
  - lihasnõrkus või valu;
  - tuimus;
  - valusad või paistes liigesed;
  - seletamatu palavik;
  - kalduvus verevalumite tekkele;
  - nägemise kaotus.



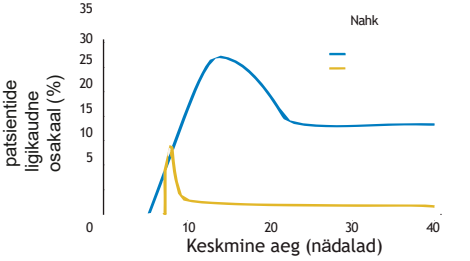

**Kontrollpunkti inhibiitorite** ravi korral tekkivad kõrvaltoimed mõjutavad kõige sagedamini nahka, **käärsoolt**, **endokriin**süsteemi (nagu **hüpofüüs** või **kilpnääre**), maksa ja kopsusid.

## Millal on need kõrvaltoimed kõige tõenäolisemad ja kui sagedased need on?

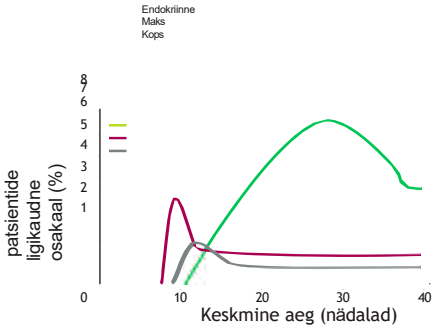
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed **kontrollpunkti inhibiitorite** ravi puhul tekivad tavaliselt üsna varakult – enamasti mõne nädala kuni kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist. Siiski on kõrvaltoimete esmakordset ilmnemist registreeritud juba mõni päev pärast ravi alustamist kuni isegi aasta pärast ravi lõppemist *(Haanen jt, 2017)*. Arvatakse, et kõrvaltoimete tekkimise ajajoon peegeldab **immuunsüsteemi** reageerimise arengut vähile, mida **kontrollpunkti inhibiitorid** tugevdavad, ning lõpuks võib tekkida immuunsüsteemi ülereageerimine, mis põhjustab **autoimmuunsust**.

**Seega, kuigi kontrollpunkti inhibiitorite ravi kõrvaltoimed ilmnevad sageli ravi esimestel nädalatel või kuudel, võivad need püsida või esmakordselt ilmneda ka pärast ravi lõppu.**

**Kõige sagedamad immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (≥10%)**




**Harvem esinevad immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed**




Kontrollpunkti inhibiitorite, näiteks **PD-1 inhibiitorite** kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt mõne nädala kuni kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist, kuigi **endokriinsed** kõrvaltoimed võivad ilmneda hiljem. *(Weber J, et al: J Clin Oncol 35(7), 2017: 785-792. Kordustrükk loaga. © (2017) American Society of Clinical Oncology. Kõik õigused kaitstud.)*

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed mõlema ravitüübi puhul on naha sümptomid. **CTLA-4 inhibiitorite** puhul on sagedasemad **seedetrakti** sümptomid ja **PD-1 inhibiitorite** puhul on sagedasemad kopsu- või kilpnäärme sümptomid *(Haanen jt, 2017)*. Maksa kõrvaltoimed on harvemad ning esinevad mõlema ravitüübi puhul umbes sarnase sagedusega. Kui teile manustatakse koos **CTLA-4 inhibiitorit** ja **PD-1 inhibiitorit**, on tõenäolisem, et tekib üks või mitu kõrvaltoimet.

| MÕJUTATUD ELUND(ID) | CTLA-4 INHIBIITORID | PD-1/PD-L1 INHIBIITORID |
|---|---|---|
| Nahk | | |
| Lööve | 24% | 15% |
| Sügelus | 25%–35% | 13%–20% |
| **Seedetrakt** | | |
| **Kõhulahtisus** | 27%–54% | Väga madal |
| **Koliit** | 8%–22% | |
| Kopsud | | |
| Köhimine/õhupuudus | Väga madal | 20%–40% |
| **Kopsupõletik** | | 2%–4% |
| Maks | 5%–10% | 5%–10% |
| **Endokriin**süsteem | | |
| Mõju **kilpnäärmele** | 1%–5% | 5%–10% |
| **Hüpofüsiit** | 1% | Väga harv |

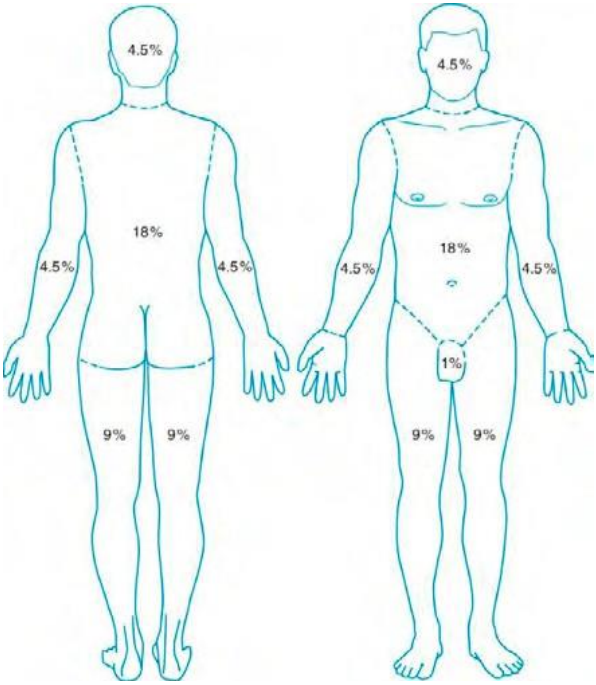
*Erinevate **kontrollpunkti inhibiitorite** kõrvaltoimete esinemissagedus varieerub, kuid kõige sagedasemad kõrvaltoimed mõlema ravitüübi puhul on nahasümptomid. Enamik neist kõrvaltoimetest on kerged ja pöörduvad (kohandatud Haanen jt (2017) alusel).*

**Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud naha või seedetraktiga.**

Arstid klassifitseerivad igasugused vähiravi kõrvaltoimed, määrates igale sündmusele astme skaalal 1–4, kus aste suureneb vastavalt kõrvaltoime raskusastmele: 1. astme kõrvaltoimed loetakse kergeks, 2. astme kõrvaltoimed mõõdukaks, 3. astme kõrvaltoimed raskeks ja 4. astme kõrvaltoimed väga raskeks. Siiski sõltuvad täpsed kriteeriumid, mille alusel astet määratakse, konkreetsest kõrvaltoimest. Eesmärk on alati tuvastada ja ravida kõrvaltoime enne, kui see muutub raskeks, seega on oluline kohe teatada onkoloogia ravimeeskonnale kõigist murettekitavatest sümptomitest. Kaks näidet selle kohta, kuidas hinnatakse **kontrollpunkti inhibiitori** ravi tavalisi kõrvaltoimeid, on järgmised *(Haanen jt, 2017)*:

**Nahalööve**

- 1. aste, lööve katab vähem kui 10% **keha pindalast (BSA)**, sümptomitega või ilma.
- 2. aste, lööve katab 10–30% **keha pindalast (BSA)**, sümptomitega, mis mõjutavad patsiendi võimet elada normaalset elu, või sümptomiteta.
- 3. aste, lööve 30% **keha pindalast (BSA)**, sümptomitega, mis mõjutavad patsiendi võimet elada normaalset elu, või sümptomiteta.
- 4. aste, lööve katab üle 30% **keha pindalast (BSA)**, infektsiooni või muude tüsistustega, mis nõuavad intensiivravi.




*Joonisel on kujutatud, kuidas arstid arvutavad **kontrollpunkti inhibiitorravi** põhjustatud lööbe hindamisel keha pindala. Haanen J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2017;28 (suppl_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Taasesitatud Oxfordi Ülikooli Kirjastuse loal European Society for Medical Oncology nimel.*

**Kõhulahtisus**

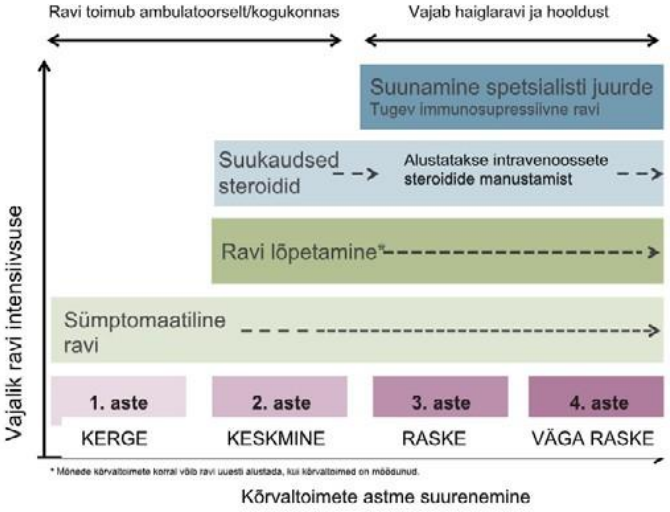
- 1. aste, vähem kui kolm vedelat väljaheidet päevas rohkem kui enne ravi algust, patsient tunneb en üldiselt hästi.
- 2. aste, neli kuni kuus vedelat väljaheidet päevas rohkem kui enne ravi või kõhuvalu, vere esinemine väljaheites, **iiveldus** või öised sümptomid.
- 3./4. aste, üle kuue vedela väljaheite päevas rohkem kui enne ravi alustamist või sümptomid, mis tekivad 1 tunni jooksul pärast söömist. Kehtib ka 1./2. astme väljaheite sagedusega patsientide puhul, kellel on muid sümptomeid, nagu vedelikupuudus, palavik või kiire südame löögisagedus.

Teisi kõrvaltoimeid hinnatakse sarnaselt, kuid kasutades konkreetseid kriteeriume, mis on seotud konkreetse kõrvaltoimega. Mõne kõrvaltoime korral võidakse kasutada ka vereanalüüsi laborväärtusi.

# Kuidas immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimeid kontrolli all hoida?

**Kontrollpunkti inhibiitoriga** seotud kõrvaltoimete leevendamise üldpõhimõtted on järgmised: 1. või 2. astme kõrvaltoimete korral ravitakse tavaliselt ainult sümptomeid ravi katkestamata või lõpetamata. Püsivate 2. astme sümptomite korral võib olla vaja vahele jätta üks või mitu ravidoosi ning samal ajal ravida sümptomeid, kuni need taanduvad või kaovad. 2. või 3. astme sümptomite korral ravi tavaliselt peatatakse ning patsient suunatakse spetsialisti juurde (näiteks raske nahareaktsiooni korral dermatoloogi juurde).

**Kõige olulisem ja efektiivsem strateegia kontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoimete leevendamiseks on varajane avastamine ja sekkumine – seetõttu on väga oluline alati teatada oma arstile või onkoloogide meeskonnale uutest või süvenevatest sümptomitest.**




**Kontrollpunkti inhibiitorite** ravi kõrvaltoimete ravimise üldpõhimõte on esiteks sümptomite varajane tuvastamine ja nende kiire ravimine sümptomaatilise raviga ning võimaluse korral **suukaudsete steroididega**. Ainult sümptomite halvenemise korral võetakse teid ravi saamiseks haiglasse, kus teile manustatakse **intravenoosseid steroide** või muud **immunosupressiivset** ravi. © **Stéphane Champiat** MD, PhD

Väga oluline on märkida, et kõrvaltoimed, mis viivad **kontrollpunkti inhibiitorite** ravi katkestamiseni, on suhteliselt haruldased, ning esialgsed tulemused viitavad sellele, et ravi **intravenoossete kortikosteroididega** või tugevamate **immunosupressantidega** (raskemate kõrvaltoimete korral) ei mõjuta negatiivselt teie vähi vastuvõtlikkust **immuunsüsteemi kontrollpunkti** ravi suhtes. Samuti viitavad tõendid sellele, et isegi kui peate **immuunsüsteemi kontrollpunkti inhibiitorite** ravi lõplikult katkestama, ei mõjuta see teie vähi ravivastust *(Champiat jt, 2016)*.

## Kõige sagedasemate immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete ravi

Alljärgnevas tabelis antakse üldine ülevaade tüüpiliste immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete tavapäraste ravimeetodite kohta. Tabelis esitatud teave ei ole mõeldud raviarsti nõuannete asendamiseks. Teie arst on tuttav teie täieliku haiguslooga ning aitab teil teha just teie jaoks sobivaima ravivaliku.

| | ASTE | SÜMPTOMID | OHJE |
|---|---|---|---|
| Naha kõrvaltoimed (lööve/sügelus) | 1 | • Lööve, mis hõlmab vähem kui 10% **keha pindalast**, sümptomitega või ilma. | • **Paikne** niisutav kreem või salv, **suukaudsed** või **paiksed antihistamiinikumid** sügeluse korral ja/või **paikne kortikosteroidisalv** (kerge toimega); ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** võib jätkuda. |
| | 2 | • Lööve, mis katab 10–30% **keha pindalast**, sümptomitega või ilma. | • **Paikne** niisutav kreem või salv, **suukaudsed** või **paiksed antihistamiinikumid** sügeluse korral ja/või **paikne kortikosteroidisalv** (keskmise toimega); ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** võib jätkuda. |
| | **1./2. astme (kergete kuni mõõdukate) sümptomite puhul on abiks järgmised eneseabimeetmed: vältida kokkupuudet nahka ärritavate ainete ja päikesega** | | |
| | 3 | • Lööve, mis hõlmab vähemalt 30% **keha pindalast**, sümptomitega või ilma. | • **Paikne** niisutav kreem/salv, **suukaudsed** või **paiksed antihistamiinikumid** sügeluse korral (kui esineb) ja/või **paikne kortikosteroidisalv** (tugeva toimega), lisaks **intravenoossed kortikosteroidid**; ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** peatatakse, kuid seda võib uuesti alustada, kui sümptomid vähenevad 1. astmeni või kergekujulise 2. astmeni. |
| | 4 | • Üle 30% **keha pindalast** kattev lööve, millega kaasneb infektsioon või muud tüsistused. | • **Intravenoossed kortikosteroidid** ja kiire spetsialisti konsultatsioon; ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** tuleb püsivalt lõpetada. |

*jätkub pöördel*

| | ASTE | SÜMPTOMID | RAVI |
|---|---|---|---|
| **Seedeelundite kõrvaltoimed (kõhulahtisus/koliit)** | 1 | • Vähem kui kolm vedelat väljaheidet päevas rohkem kui enne ravi algust, inimene tunneb end üldiselt hästi. | • **Kõhulahtisuse vastased** ravimid (nt **loperamiid**) ja vajaduse korral **suukaudsed elektrolüüdilisandid**; ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** võib jätkuda. |
| | 2 | • Neli kuni kuus vedelat väljaheidet päevas rohkem kui enne ravi või kõhuvalu, vere esinemine väljaheites, **iiveldus** või öised sümptomid. | • **Suukaudsed kortikosteroidid** ja täiendavad uuringud (nt **sigmoidoskoopia/koloskoopia**); ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** tuleb katkestada, kuni sümptomid kaovad. |
| | **1./2. astme (kerge kuni mõõduka) kõhulahtisuse/koliidi korral on eneseabi meetmed järgmised: jooge palju vedelikku ja vältige kiudaineterikast ning suure laktoosisisaldusega toitu** | | |
| | 3<br>4 | • 3./4. aste, üle kuue vedela väljaheite päevas rohkem kui enne ravi alustamist või sümptomid, mis tekivad 1 tunni jooksul pärast söömist. Kehtib ka 1./2. astme väljaheite sagedusega patsientide puhul, kellel on muid sümptomeid, nagu vedelikupuudus, palavik või kiire südame löögisagedus. | • Haiglasse võtmine, **intravenoossed kortikosteroidid** ja täiendavad uuringud (nt **sigmoidoskoopia/koloskoopia**, kui neid ei ole veel tehtud). Kui kortikosteroididele ei ole reaktsiooni, võib kasutada tugevaid **immunosupressiivseid** ravimeid (nt **infliximab**) – ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** tuleb püsivalt lõpetada. |
| **Kopsudega seotud kõrvaltoimed (kopsupõletik)** | 1 | • Puuduvad **röntgenuuringu** leidude alusel. | • Jälgitakse iga kahe kuni kolme päeva tagant, tehakse teste teiste põhjuste välistamiseks; ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** võidakse edasi lükata. |
| | 2 | • Hingeldamine, köha, valu rinnus. | • **Antibiootikumid** (infektsiooni kahtluse korral), **suukaudsed kortikosteroidid**, kui **antibiootikumid** ei toimi või infektsiooni ei tuvastata, täiendavad uuringud (sh **kompuutertomograafia** ja **bronhoskoopia**); ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** peatatakse. |
| | 3<br>4 | • Sümptomite halvenemine, hingamisraskused. | • Haiglasse võtmine, **intravenoossed kortikosteroidid**, muud tugevamad **immunosupressiivsed** ravimid, kui seisund ei parane; ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** tuleb püsivalt lõpetada. |

## Immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimed

| | | ASTE | SÜMPTOMID | OHJE |
|---|---|---|---|---|
| Endokriinsed kõrvaltoimed | Maksaga seotud kõrvaltoimed (hepatiit) | 1 | • Puuduvad, tuvastatud vereanalüüsi põhjal, millega mõõdetakse maksaensüümide taset. | • Kiiret ravi ei ole vaja, vereanalüüse korratakse nädala pärast; ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** võib jätkata. |
| | | 2 | • Puuduvad, tuvastatud vereanalüüsi põhjal, millega mõõdetakse maksaensüümide taset. | • Vereanalüüsid iga kolme päeva tagant, täiendavad maksafunktsiooni uuringud, kui ensüümide tase tõuseb, vajadusel **suukaudsed kortikosteroidid**); ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** peatatakse, kuid seda võib uuesti alustada, kui sümptomid paranevad (pärast **kortikosteroidide** annuse järk-järgulist vähendamist). |
| | | 3 | • 3./4. aste, kurnatus, halb enesetunne, kerge liigese- või lihasvalu, isukaotus/kaalulangus, **iiveldus**, sügelus, lööve, **kõhulahtisus**, puhitus. Sümptomeid võib olla ka vähe või need võivad puududa. | • **Suukaudsed** või **intravenoossed kortikosteroidid**, sõltuvalt maksaensüümide tasemest; ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** lõpetatakse. |
| | | 4 | | • Haiglasse võtmine, **intravenoossed kortikosteroidid** ja kiire spetsialisti kontroll; ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** tuleb püsivalt lõpetada. |
| | **Kilpnäärme** | – | • **Hüpertüreoidismi** korral, mis on tavaliselt ajutine ja kerge (1. või 2. aste), ei pruugi kergete juhtude korral sümptomeid olla. Raskemate sümptomite korral võib esineda närvilisust, ärevust, ärrituvust, meeleolumuutusi, unetust, pidevat väsimust ja nõrkust, kuumataluvuse vähenemist, kaelapõletikku suurenenud **kilpnäärme** tõttu, ebaregulaarset või tavalisest kiiremat südametegevust (südamepekslemine), lihastõmblusi või värinaid ning kaalulangust.<br><br>• **Hüpotüreoidismi** korral, mis on samuti tavaliselt kergekujuline (1. või 2. aste), ei pruugi kergetel juhtudel sümptomeid olla. Raskemate sümptomite korral võib esineda väsimust, külmatundlikkust, kaalutõusu, **kõhukinnisust**, depressiooni, liigutuste ja mõtlemise aeglust, lihasvalu ja nõrkust, lihaskrampe, naha kuivust ja ketendamist ning juuste ja küünte hapraks muutumist. | • **Hüpertüreoidismi** sümptomite korral alustatakse ravi **beetablokaatoritega**; ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** võib olla vaja ajutiselt katkestada, kuni sümptomid taanduvad.<br><br>• **Hüpotüreoidismi** raviks kasutatakse pikaajalist **hormoonasendusravi** (**kilpnäärmehormoonidega** sõltuvalt raskusastmest) ning vajadusel **suukaudseid kortikosteroide**, kui **kilpnääre** on põletikuline; ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** võidakse katkestada, kuni sümptomid taanduvad.<br><br>• Mõlema seisundi korral tehakse regulaarselt vereanalüüse **kilpnäärmehormoonide** taseme jälgimiseks. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Hüpofüüs** | – | • **Hüpofüsiidi** korral, mis on tavaliselt kerge või mõõdukas (1. või 2. aste), ei pruugi sümptomeid esineda. Raskemate sümptomite korral võib esineda peavalu, topeltnägemist, liigset janu, suurenenud uriini hulka ja erinevaid hormonaalseid tasakaaluhäireid (koos nendega seotud sümptomitega). | • **Suukaudsed** või **intravenoossed kortikosteroidid** ja sobiv **hormoonasendusravi**, (sõltuvalt raskusastmest ja sellest, millised **hormoonid** on mõjutatud); ravi **kontrollpunkti inhibiitoriga** võib jätkuda kergete sümptomite korral, kuid raskemate sümptomite puhul võidakse ravi peatada. |

*(Allika Haanen jt (2017) alusel).*

### Haruldaste kõrvaltoimete ravi

**Kontrollpunkti inhibiitoritel** on ka teisi kõrvaltoimeid, mis esinevad harva, kuid millest peaks teadlik olema *(Haanen jt, 2017)*.

- **Neuroloogilised** sümptomid – paljude **kliiniliste uuringute** andmete analüüsi kohaselt esinevad need ligikaudu 4–6%-l **CTLA-4 inhibiitoritega** või **PD-1 inhibiitoritega** ravitud patsientidest või kuni 12%-l mõlemat tüüpi ravimitega kombinatsioonravi saanud patsientidest ning avalduvad mitmesugustel viisidel (sh lihasnõrkus, tuimus ja hingamisraskused). 2. või kõrgema astme sümptomite ravi põhineb peamiselt **suukaudsete** või **intravenoossete kortikosteroidide** annuse suurendamisel.
- **Reumatoloogilised** sümptomid – kerge või mõõdukas lihas- või liigesevalu esineb 2–12%-l **kontrollpunkti inhibiitoriga** ravitud patsientidest, sagedamini **PD-1 inhibiitorite** kasutamise korral. Raviks kasutatakse peamiselt **suukaudseid analgeetikume** (kerged kuni mõõdukad sümptomid), madalas annuses **suukaudseid kortikosteroide** (mõõdukad sümptomid) või rasketel juhtudel võib olla vajalik konsulteerida spetsialistiga ja kasutada suures annuses **kortikosteroide** või **intravenoosseid immunosupressiivseid** ravimeid. Sõltuvalt sümptomite raskusastmest võib olla vaja ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** katkestada või lõpetada.
- Neerusümptomid – alla 1% patsientidest, kes saavad **CTLA-4 inhibiitoreid** või **PD-1 inhibiitoreid**, kogevad neeruprobleeme (kombinatsioonravi puhul umbes 5%). Tõsise neerufunktsiooni kahjustuse korral kasutatakse **intravenoosseid kortikosteroide** ja spetsialisti sekkumist ning ravi **kontrollpunkti inhibiitoritega** võib olla vaja katkestada või lõpetada.
- **Südame**sümptomid – esinevad vähem kui 1%-l **CTLA-4 inhibiitoritega** või **PD-1 inhibiitoritega** ravitavatest patsientidest ja hõlmavad mitmesuguseid sümptomeid. Nende korral on vajalik varajane suunamine **kardioloogi** juurde ja ravi suures annuses **kortikosteroididega** või muude **immunosupressantidega**.

Kui teil tekib küsimusi või muresid või märkate murettekitavaid sümptomeid (või olemasolevate sümptomite süvenemist), peaksite sellest võimalikult kiiresti oma arstile või onkoloogide ravimeeskonnale teada andma, et nad saaksid neid kiiresti käsitleda ja pakkuda teile parimat võimalikku ravi. Pidage meeles, et enamik **kontrollpunkti inhibiitorite** kõrvaltoimeid on kerged ja pöörduvad, kui need varakult tuvastada. Kõige olulisem on seetõttu oma arstile või onkoloogide meeskonnale teada anda kõigist sümptomitest, mis teid muretsema panevad.

# Viited

Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. Nat Rev Clin Oncol 2016;13(8):473-486.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol 2016;27(4):559-574.

Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.

June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? Nat Med 2017;23(5):540-547.

Kamta J, Chaar M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. Front Oncol 2017;7:64.

## SÕNASTIK

**AJURIPATS**
Peamine **sisenõrenääre**, hernetera suurune nääre, mis on kinnitunud aju alaossa

**AKTIIVNE IMMUNOTERAAPIA**
**Immunoteraapia** liik, mis stimuleerib inimese immuunsüsteemi reageerima ühele või mitmele **antigeenile**, tekitades antikehi (näiteks vaktsiinid)

**ANEEMIA**
Seisund, mida iseloomustab **punaste vereliblede** või hemoglobiini (**punaste vereliblede valk**, mis kannab hapnikku) puudus organismis.

**ANTIBIOOTIKUMID**
Bakteriaalsete infektsioonide vastased ravimid

**ANTIGEEN**
Molekul, mis suudab esile kutsuda **immuunvastuse**

**ANTIGEENI ESITLEV RAKK**
Mis tahes rakk, mis suudab neelata **antigeeni** ja esitada seda **immuunrakule** kujul, mida see suudab ära tunda ja millele reageerida

**ANTIHISTAMIIN**
Ravim, mida kasutatakse allergiate raviks

**ANTIKEHA**
Veres sisalduv **valk**, mis tekib vastusena konkreetsele **antigeenile** ja suudab seda neutraliseerida

**ATEZOLIZUMAB**
Immunoteraapia ravim, mis blokeerib **PD-L1** ja **PD-1** interaktsiooni teatud **T-rakkudeks** nimetatavate **immuunrakkude** pinnal. See aktiveerib **T-rakke**, võimaldades neil vähirakke üles leida ja hävitada. Atezolizumab on **monoklonaalne antikeha**. Seda manustatakse tilguti kaudu veeni käsivarrel või rindkerel

**AUTOIMMUUNSUS**
**Immuunvastus**, mis on suunatud organismi enda tervete rakkude ja kudede vastu

**AVELUMAB**
**Immunoteraapia ravim**, mis blokeerib **PD-L1** ja **PD-1** interaktsiooni teatud **T-rakkudeks** nimetatavate immuunrakkude pinnal. See aktiveerib **T-rakke**, võimaldades neil vähirakke üles leida ja hävitada **Avelumab** on **monoklonaalne antikeha**. Seda manustatakse tilguti kaudu veeni käsivarrel või rindkerel

**B-RAKK**
**Valgete vereliblede** alatüüp (**lümfotsüüt**), mis toodab antikehi

**BAKTERID**
Mikroskoopilised üherakulised organismid, millest mõned võivad põhjustada infektsioone

**BEETABLOKAATORID**
Ravimid, mis langetavad südame löögisagedust ja vererõhku

**BRONHOSKOOPIA**
Protseduur, mille käigus arst sisestab spetsiaalse seadme hingamisteedesse (bronh), tavaliselt nina või suu kaudu, et uurida hingamisteid ja kopsusid.

**BSA**
Keha pindala, keha pindala mõõtmine

**CTLA-4**
Spetsiaalne **valgumolekul**, mis toimib immuunsüsteemi **kontrollpunktina**, pidurdades **immuunvastust** pärast selle ülesande täitmist

**CTLA-4 INHIBIITOR**
Ravimi tüüp, mis blokeerib teatud **T-rakkudeks** nimetatavate **immuunrakkude** pinnal **CTLA-4 immuunsüsteemi kontrollpunkti**. See aktiveerib **T-rakke**, võimaldades neil vähirakke üles leida ja hävitada, tugevdades seeläbi **immuunreaktsiooni**

**DERMATOLOOG**
Arst, kes on spetsialiseerunud nahahaigustele

**DURVALUMAB**
**Immunoteraapia ravim**, mis blokeerib **PD-L1** ja **PD-1** interaktsiooni teatud **T-rakkudeks** nimetatavate **immuunrakkude** pinnal. See aktiveerib **T-rakke**, võimaldades neil vähirakke üles leida ja hävitada **Durvalumab** on **monoklonaalne antikeha**. Seda manustatakse tilguti kaudu veeni käsivarres või rindkerel

**ELEKTROLÜÜT**
Aine (nt naatrium või kaltsium), mis reguleerib toitainete sisenemist rakkudesse ja jääkainete väljumist rakkudest

**ENDA ANTIGEEN**
**Molekul**, mille immuunsüsteem tunneb ära kui organismi enda oma ning mis tavaliselt ei kutsu samal inimesel esile **immuunvastust**

**ENDOKRIINNE**
Seotud näärmetega, mis eritavad **hormoone** vereringesse

**HARKNÄÄRE**
Väike elund kaela piirkonnas, kus toodetakse **immuunsüsteemi T-rakke**

**HEPATIIT**
Maksapõletik

## SÕNASTIK

**HINGAMISTEED**
Suust, ninast, neelust ja kopsudest koosnev süsteem, mille kaudu õhk hingamisel liigub

**HORMOON**
Keemiline sõnumitooja, mida toodab spetsialiseerunud näärmerakk kehas

**HÜPERTÜREOIDISM**
**Kilpnäärme** ületalitlus

**HÜPOFÜSIIT**
**Hüpofüüsi** (ajus) põletik

**HÜPOTÜREOIDISM**
**Kilpnäärme** alatalitlus

**IIVELDUS**
Halb enesetunne ning tunne, et tahaks oksendada

**IMMUUNRAKK**
Rakk, mis osaleb **immuunvastuses** või kuulub **immuunsüsteemi**

**IMMUUNSÜSTEEM**
Keha süsteem, mis töötab infektsioonide ja haiguste tõrjumiseks

**IMMUUNSÜSTEEMI KONTROLLIPUNKT**
**Immuunsüsteemi molekul**, mis kas tugevdab signaali (suurendab **immuunvastust**) või pidurdab signaali (vähendab **immuunvastust**)

**IMMUUNVASTUS**
Rakkude ja kehavedelike reaktsioon ainele, mida keha ei tunnusta oma osana

**IMMUNO-ONKOLOOGIA**
Meditsiinivaldkond, milles kasutatakse **immuunsüsteemi** strateegiaid vähi raviks

**IMMUNO-ONKOLOOGILINE**
Seotud **immuno-onkoloogiaga**

**IMMUNOSUPPRESSIIVNE**
Ravimid või muud tegurid, mis osaliselt või täielikult pärsivad **immuunvastust**

**IMMUNOTERAAPIA**
Haiguste ennetamine või ravi ainetega, mis stimuleerivad (või pärsivad) **immuunvastust**

**INFLIXIMAB**
**Monoklonaalne antikeha,** mida kasutatakse autoimmuunhaiguste raviks

**INTRAVENOOSNE**
Veeni manustamine

**IPILIMUMAB**
**Immunoteraapia** ravim, mis blokeerib **CTLA-4 immuunsüsteemi kontrollpunkti** teatud **T-rakkudeks** nimetatavate **immuunrakkude** pinnal. See aktiveerib T-rakke, võimaldades neil vähirakke üles leida ja hävitada. **Ipilimumab** on **monoklonaalne antikeha**. Seda manustatakse tilguti kaudu veeni käsivarres

**KAASASÜNDINUD IMMUUNSUS**
Mittespetsiifiline immuunsus, millega inimene sünnib, mis ei vaja õppimist ega eelnevat kokkupuudet **antigeeniga**

**KARDIOLOOG**
Arst, kes on spetsialiseerunud südamehaigustele ja südametegevuse häiretele

**KARVAFOLLIIKUL**
Väike kotike nahas, kust juuksed kasvavad

**KASVAJA**
Ebanormaalsete rakkude kogum või kasv. **Kasvajad** võivad olla healoomulised (mitte vähkkasvaja) või **pahaloomulised** (vähkkasvaja). Selles juhendis tähendab termin „**kasvaja**“ tavaliselt vähkkasvajat, välja arvatud juhul, kui on märgitud teisiti

**KASVAJASPETSIIFILINE ANTIGEEN**
Kasvajarakkude toodetav **antigeen**

**KASVAJAT INFILTREERIV LÜMFOTSÜÜT**
**Valged vererakud**, mis on vereringest kasvajasse liikunud

**KASVAJAVASTASED SIHTMÄRKRAVIMID**
Uuem vähiravi tüüp, mille puhul ravimid tuvastavad ja ründavad vähirakke täpselt, tavaliselt tavalisi rakke kahjustamata

**KEEMIARAVI**
Vähiravi ravimitega, mis kahjustavad vähirakke, takistades nende jagunemist ja levikut

**KILPNÄÄRE**
Liblikakujuline nääre kaela alaosas eesmisel küljel. See eritab **hormoone**, mis reguleerivad ainevahetust (keha energia kasutamise viis)

**KLIINILINE UURING**
Uuring, milles hinnatakse meditsiinilise ravi või sekkumise mõju ja tulemusi

**KOLIIT**
**Käärsoole** ehk jämesoole põletik

**KOLOSKOOPIA**
Protseduur, mille käigus painduv instrument sisestatakse päraku kaudu, et uurida **käärsoolt**

## SÕNASTIK

**KOMPUUTERTOMOGRAAFIA**
Uuring, milles kasutatakse **röntgenikiirgust** ja arvutit, et luua detailsed pildid keha sisemusest

**KONTROLLPUNKTI INHIBIITOR**
Ravim, mis blokeerib teatud **immuunvastust** pärssivaid **valke**, mida toodavad **immuunsüsteemi** rakud (näiteks **T-rakud**) või mõned kasvajarakud, tugevdades seeläbi keha **immuunvastust**

**KOPSUPÕLETIK**
Kopsude õhukottide (alveoolide) seinte põletik

**KORTIKOSTEROIDID**
**Steroidravimi** tüüp, mida kasutatakse põletiku leevendamiseks

**KURNATUS**
Tugev väsimus

**KUSETEED**
Ühtne termin põie, neerude, kusejuhade ja kusiti kohta

**KÕHUKINNISUS**
Raskused soolte tühjendamisel, mis on tavaliselt seotud väljaheite kõvenemisega

**KÕHULAHTISUS**
Ebanormaalse sagedusega vedel väljaheide

**KÕHULAHTISUSE VASTANE RAVIM**
Ravim, mis leevendab **kõhulahtisuse** sümptomeid

**KÄÄRSOOL**
Jämesool

**LEUKOPEENIA**
**Valgete vereliblede (leukotsüütide)** arvu vähenemine veres, mis suurendab infektsiooni riski

**LEUKOTSÜÜT**
Valge verelible, mis osaleb **immuunvastuses**

**LOPERAMIID**
Ravim, mida kasutatakse **kõhulahtisuse** raviks

**LUUÜDI**
Käsnjas kude, mida leidub mõnedes luudes (nt puusa- ja reieluu). See sisaldab tüvirakke ehk rakke, mis võivad areneda **punasteks vereliblededeks**, **valgeteks vereliblededeks** või **trombotsüütideks**

**LÜMFOID**
Seotud rakkude, kudede ja organitega, mis kuuluvad **lümfisüsteemi**

**LÜMFOTSÜÜT**
**Valge verelible** tüüp

**LÜMFISÜSTEEM**
Lümfisoonte võrgustik, mille kaudu läbipaistev vedelik – lümfivedelik – liigub kudedest vereringesse. See on oluline osa **immuunsüsteemist**

**MIKROORGANISM**
Mikroskoopiline organism, näiteks **viirus**

**MOLEKUL**
Aine väikseim füüsiline osake

**MONOKLONAALNE ANTIKEHA**
Sihtmärkravi liik. Monoklonaalsed antikehad tunnevad ära ja seonduvad kindlate **valkudega**, mida rakud toodavad. Iga **monoklonaalne antikeha** tunneb ära ühe kindla **valgu**. Nende toime sõltub sellest, millist **valku** nad sihtivad

**MUKOSIIT**
Valulik põletik ja haavandite teke seedetrakti limaskestadel

**MUTEERUNUD**
Püsiv muutus DNA järjestuses, mis erineb enamikus inimestes levinud järjestusest

**MÄLURAKK**
Pikaealine **lümfotsüüt**, mis suudab meelde jätta konkreetse **antigeeni** ja reageerida sellele järgmisel kokkupuutel

**NEUROLOOGILINE**
Seotud närvisüsteemi mis tahes aspektiga

**NEUTROPEENIA**
Ebanormaalselt madal neutrofiilide tase veres, mis suurendab infektsiooniriski

## SÕNASTIK

**NIVOLUMAB**
**Immunoteraapia ravim**, mis blokeerib teatud **T-rakkudeks** nimetatavate **immuunrakkude** pinnal **valgu PD-1**. See aktiveerib **T-rakke**, võimaldades neil vähirakke üles leida ja hävitada. **Nivolumab** on **monoklonaalne antikeha**. Seda manustatakse tilguti kaudu veeni käsivarres või rindkerel

**OMANDATUD IMMUUNSUS**
Organismi **immuunvastuse** osa, mis õpib ära tundma võõraid **antigeene** varasemate kokkupuudete põhjal

**OKSENDAMINE**
Mao sisu jõuline väljutamine suu kaudu

**PAHALOOMULINE**
**Pahaloomuline** on alternatiivne termin vähktõve kohta **Pahaloomulised** rakud võivad tungida naaberkoesse ja levida teistesse kehaosadesse

**PAIKNE**
Kantakse otse teatud kehaosale

**PASSIIVNE IMMUNOTERAAPIA**
Meetmed, mille eesmärk on tugevdada organismi olemasolevat **immuunvastust**

**PD-1**
Spetsiaalne **valgumolekul**, mis toimib **immuunsüsteemi kontrollpunktina**, pidurdades **immuunvastust** pärast selle ülesande täitmist

**PD-1 INHIBIITOR**
Ravim, mis blokeerib **PD-1 immuunsüsteemi kontrollpunkti** ja seeläbi tugevdab **immuunvastust**

**PD-L1**
Spetsiaalne valgumolekul, mis seondub **PD-1**-ga ja aktiveerib selle,
et **immuunvastust** pidurdada

**PD-L1 INHIBIITOR**
Ravim, mis blokeerib **PD-L1** ja seeläbi tugevdab **immuunvastust**

**PEAMINE KOESOBIVUSKOMPLEKS**
Rakkude pinnal olevate **valgumolekulide** grupp, mis võimaldab **immuunsüsteemil** eristada keha omi rakke võõrastest

**PEMBROLIZUMAB**
**Immunoteraapia** ravim, mis blokeerib teatud **T-rakkudeks** nimetatavate **immuunrakkude** pinnal asuva **valgu PD-1**. See aktiveerib **T-rakke**, võimaldades neil vähirakke üles leida ja hävitada. **Pembrolizumab** on **monoklonaalne antikeha**. Seda manustatakse tilguti kaudu veeni käsivarres või rindkerel

**PRURIIT**
Sügelus

**PÕRN**
Väike elund kõhuõõnes, mis puhastab verd ja on **immuunsüsteemi** oluline osa

**RESPIRATOORNE**
Seotud **hingamisteedega**

**REUMATOLOOGILINE**
Seotud meditsiiniharuga, mis tegeleb reumaatiliste haiguste uurimise ja raviga

**RÖNTGEN**
Piltdiagnostika, milles kasutatakse keha läbivat kiirgust, võimaldades arstil vaadelda organismi organeid ja kudesid

**SARVKEST**
Läbipaistev kiht, mis katab silma eesmist osa

**SEENED**
Mikroskoopilised organismid, millest mõned võivad põhjustada infektsioone

**SEEDEELUNDKONNA**
Seotud mao ja sooltega

**SEEDETRAKT**
Seedetrakt, mis koosneb suurest lihaselisest torust suust pärakuni, hõlmates magu, mille ülesanne on toidu seedimine ja jääkainete väljutamine väljaheitega

**SIGMOIDOSKOOPIA**
Protseduur, mille käigus arst sisestab pärasoolde spetsiaalse instrumendi, et uurida jämesoole alaosa (või soolestikku)

**STEROID**
Vt **kortikosteroid**

**SUGUTEED**
Elundkond, mille kaudu inimene paljuneb ja (naiste puhul) sünnitab järglasi

**SUUKAUDNE**
Suu kaudu manustatav

**SÜDAME-**
Südamega seotud

**SÕNASTIK**

**T-RAKK**
**Valgete vereliblede** alatüüp ehk **lümfotsüüt**

**T-RAKU RETSEPTOR (TCR)**
**T-rakkude** pinnal asuv **molekul**, mis tunneb ära **antigeene**

**TROMBOTSÜTOPEENIA**
**Vereliistakute** vähesus veres. See põhjustab verejookse kudedesse, kergemat verevalumite teket ja aeglasemat vere hüübimist pärast vigastust

**TSÜTOTOKSILINE T-RAKK**
**Valgeliblede** või **lümfotsüütide** alatüüp, mis suudab tappa nakatunud või vähirakke

**VALK**
Suur **molekul**, millest koosneb suurem osa keha elunditest ja kudedest

**VERE PUNALIBLE**
Vererakud, mis kannavad hapnikku üle kogu keha ja eemaldavad süsihappegaasi

**VERE VALGELIBLE**
Vererakkude tüüp (**leukotsüüdid**), mis osaleb **immuunvastuses**

**VERELIISTAK**
Väga väike vererakk, mis aitab verel hüübida ja verejooksu peatada

**VIIRUS**
Väga väike **mikroorganism**, mis võib elavas keharakus kasvada ja paljuneda

**VITILIIGO**
Nahahaigus, mille korral nahapigmendi kadu põhjustab valgeid laike erinevatel kehaosadel

Käesolev juhend on koostatud selleks, et aidata teil, teie sõpradel ja perel paremini mõista immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimete olemust ja nende käsitlemist. Käesolevas dokumendis esitatud meditsiiniline teave põhineb European Society for Medical Oncology (ESMO) kliinilistel juhenditel immunoteraapiast tulenevate kõrvaltoimete käsitlemiseks. Soovitame teil küsida arstilt, millised immunoteraapia liigid on teie vähitüübi ja haiguse staadiumi korral teie riigis saadaval.

Juhendi koostas Kstorfin Medical Communications Ltd European Society for Medical Oncology nimel.

© 2017 European Society for Medical Oncology. Kõik õigused kaitstud kogu

maailmas.

European Society for Medical Oncology (ESMO)
Via L. Taddei 4
6962 Viganello-Lugano
Šveits

Tel: +41 (0)91 973 19 99
Faks: +41 (0)91 973 19 02
E-post: clinicalguidelines@esmo.org

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

**Aitame teil paremini mõista immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimeid ja nende käsitlemist.**

Käesolev juhend on koostatud selleks, et aidata teil, teie perel ja sõpradel paremini mõista immunoteraapiaga seotud kõrvaltoimete olemust ja nende käsitlust. Patsientidele mõeldud juhendis esitatud meditsiiniline teave põhineb ESMO kliinilise praktika juhenditel immunoteraapiast tulenevate kõrvaltoimete käsitlemiseks.

Täiendav teave: **www.esmo.org**