

NEŽELENI UČINKI IN INTERAKCIJE ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

ADVERSE EVENTS AND INTERACTIONS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Lea Knez, mag. farm., spec.^{1, 2}

¹ *Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik*

² *Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lea.knez@klinika-golnik.si



POVZETEK

Vedno več bolnikov z rakom zdravimo z zaviralci imunskih kontrolnih točk, zato je pomembno njihovo poznavanje s strani vseh zdravstvenih delavcev. Mehanizem, potek in zdravljenje neželenih učinkov kot tudi pričakovane interakcije zaviralcev imunskih kontrolnih točk se bistveno razlikujejo od ostalih zdravil. Zaviralci imunskih kontrolnih točk povzročajo široko paleto imunsko pogojenih neželenih učinkov. Njihovo zgodnje prepoznavanje je ključno pri preprečevanju njihovega napredovanja do resnih zapletov. Zdravila, ki posredno, preko spremembe črevesne mikrobiote, ali neposredno modulirajo imunski sistem, lahko vstopajo v interakcije z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Med temi so tudi nekatera zdravila, ki so pogosto v uporabi, kot so antibiotiki in zaviralci protonske črpalke. Za preprečevanje njihovega negativnega vpliva na izide zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk je zato pomembna njihova smotna uporaba, za katero si moramo prizadevati vsi zdravstveni delavci.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, glukokortikoidi, imunsko pogojeni neželeni učinki, zaviralci imunskih kontrolnih točk, zaviralci protonske črpalke

ABSTRACT

The number of cancer patients treated with immunotherapy using immune checkpoint inhibitors is steadily increasing; therefore, it is imperative that all healthcare professionals become familiar with these agents. The mechanisms, clinical manifestations and management of adverse events and drug interactions associated with immune checkpoint inhibitors differ substantially from those of conventional therapies. Early recognition of immune-related adverse events is crucial to prevent progression to severe complications. Medicines that modulate the immune system directly, or indirectly through alterations in the gut microbiota, may interact with immune checkpoint inhibitors. These include commonly used medicines such as antibiotics and proton pump inhibitors. Healthcare professionals should promote their rational use to minimize the detrimental effects on treat-

ment outcomes with immune checkpoint inhibitors.

KEY WORDS:

antibiotics, glucocorticoids, immune-related adverse events, immune checkpoint inhibitors, proton pump inhibitors

1 UVOD

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so pomembno spremenili zdravljenje raka. Odobritvi prve indikacije ipilimumaba za zdravljenje razsejanega melanoma so sledile še številne druge zdravilne učinkovine, njihova uporaba pri drugih rakih in v vseh stadijih bolezni (1–3). To je privedlo do sedanje široke uporabe ZIKT. In prav zaradi tega je pomembno, da smo vsi zdravstveni delavci in ne le tisti, ki delujemo na področju onkologije, seznanjeni z osnovnimi značilnostmi delovanja in zdravljenja z ZIKT, kot tudi z njihovimi neželenimi učinki (NU) in interakcijami z drugimi zdravili. Mehanizem, potek NU ZIKT in njihovo zdravljenje kot tudi pričakovane interakcije ZIKT se bistveno razlikujejo od ostalih zdravilnih učinkovin, kar predstavlja izziv pri njihovem razumevanju (4, 5). Hkrati je zgodnje prepoznavanje NU ZIKT ključno pri preprečevanju njihovega napredovanja do resnih zapletov, opozarjanje na interakcije ZIKT z nekaterimi zdravili in izdelki v samozdravljenju, ki so pogosto v uporabi, pa je pomembno pri preprečevanju njihovega negativnega učinka na izide zdravljenja raka. V tem prispevku bomo naslovili neželene učinke in interakcije ZIKT, da za njihovo prepoznavo in ukrepanje opolnomočimo tudi tiste, ki sicer ne delujete na področju onkologije.

2 NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Zdravilne učinkovine iz skupine ZIKT so monoklonska protitelesa, ki zavirajo imunске kontrolne točke (IKT) preko vezave na njihove receptorje ali pripadajoče ligande. Imunske kontrolne točke so sestavni del imunskega sistema in se nahajajo na zdravih celicah v telesu. Preko njih zdrave celice sporočijo limfocitom T, da so telesu lastne celice in

naj jih zato ne uničijo. Če rakava celica izraža IKT, na enak način prepreči aktivacijo limfocitov T in se tako izogne imunskemu odzivu telesa. To signalizacijo zavremo z uporabo ZIKT. Iz samega mehanizma delovanja ZIKT je razvidno, da so zanje značilni imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU). Zaradi zaviranja IKT se namreč spremeni sposobnost imunskega sistema za prepoznavo lastnih celic kot neškodljivih, verjetno v sozvočju različnih mehanizmov, kot so povečana aktivnost celic T proti antigenom v zdravih celicah, povečana količina že predhodno prisotnih protiteles proti telesu lastnim beljakovinom, povečana količina vnetnih citokinov in drugi (4).

Imunsko pogojeni neželeni učinki se razlikujejo od NU drugih zdravil, ki jih uporabljamo v sistemskem zdravljenju raka. Za ipNU je značilno, da lahko i) prizadenejo katerikoli organ v telesu, ii) nastanejo kadarkoli v času zdravljenja in tudi po zaključku zdravljenja z ZIKT, iii) vztrajajo tudi po prekinitvi zdravljenja z ZIKT. Dodatno otežuje prepoznavo in zdravljenje ipNU njihova zelo velika raznolikost v nastopu in kliničnem poteku. Ta se razlikuje med različnimi ipNU, na primer med hipotiroidizmom in miokarditisom, in tudi znotraj istega ipNU, na primer kolitisa ob zdravljenju z ZIKT proti antigenu 4, povezanim s citotoksičnimi limfociti T (angl. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*; CTLA-4) oziroma proti proteinu programirane celične smrti 1 (angl. *programmed-cell death protein 1*; PD-1) oz. njegovemu ligandu (PD-L1) (6). Del te raznolikosti lahko napovemo na podlagi uporabljenega ZIKT. Prediktivni označevalci, ki bi lahko napovedali pojavnost ipNU, pa so predmet zelo intenzivnega raziskovanja.

2.1 EPIDEMIOLOGIJA IMUNSKO POGOJENIH NEŽELENIH UČINKOV ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Blagi ipNU, stopnje 1–2 po Skupnih kriterijih za terminologijo neželenih dogodkov (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE (7)), z minimalnimi do zmernimi simptomi, ki ne zahtevajo urgentnega ukrepanja in le malo omejujejo običajne dnevne aktivnosti bolnika, se pojavijo pri večini zdravljenih bolnikov. Hudi ipNU, stopnje 3–4 po CTCAE, s hujšimi simptomi, ki zahtevajo hitro ukrepanje, pogosto tudi sprejem v bolnišnico, in pomembno vplivajo na dnevne aktivnosti bolnika ter lahko tudi ogrožajo njegovo življenje, se pojavijo redko. Njihova pojavnost se med skupinami zdravil razlikuje. In sicer se hudi ipNU pojavijo pri do 10 % bolnikov, zdravljenih z zdravili, usmerjenimi proti PD-



KLJUČNA SPOROČILA

- Zaviralce imunskih kontrolnih točk uporabljamo pri številnih rakah in v vseh stadijih bolezni, zato je pomembno poznavanje njihovih neželenih učinkov in interakcij.
- Zaviralci imunskih kontrolnih točk povzročajo številne in raznolike imunsko pogojene neželene učinke. Njihovo zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje je ključno pri preprečevanju resnih zapletov.
- Antibiotiki in zaviralci protonске črpalke preko vpliva na črevesno mikrobioto modulirajo imunski sistem in so povezani s slabšimi izidi zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

(L)1, ter pri do 30 % bolnikov, zdravljenih z zdravili usmerjenimi proti CTLA-4. Delež bolnikov s hudimi ipNU se poveča nad 50 % ob sočasnem zdravljenju z ZIKT, usmerjenimi proti PD-(L)1 in proti CTLA-4. Neželene učinke s smrtnim izidom so zabeležili pri do 1,3 % bolnikov. Pogostost in stopnja ipNU nista odvisni od uporabljenega odmerka v primeru zdravljenja z ZIKT proti PD-(L)1, se pa večata z odmerkom ZIKT, usmerjenim proti CTLA-4 (6).

Imunsko pogojeni NU se lahko izrazijo v katerem koli organu, so pa najpogostejši na organih, kjer PD-(L)1 in CTLA-4 uravnavajo imunski odziv. To so organi, ki delujejo kot pregrada pred zunanjimi dejavniki, in sicer koža, gastrointestinalni trakt (GIT), jetra in pljuča, pa tudi endokrini organi ter sklepi. Nekateri ipNU so bolj značilni za posamezno skupino ZIKT. Kolitis je, kot primer, značilen za ZIKT proti PD-(L)1 in proti CTLA-4, vendar se pri slednjih pojavi pogosteje in v hujši stopnji. Določeni ipNU, ki so sicer redki, imajo zelo hiter klinični potek in lahko ob nepravčasnem ukrepanju vodijo v smrtne izide. To so kardiološki in nevrološki ipNU, med katerimi imata imunsko pogojen miokarditis in encefalitis najvišjo smrtnost (8).

2.2 UKREPANJE OB IMUNSKO POGOJENIH NEŽELENIH UČINKIH

Pristop do zdravljenja ipNU trenutno temelji na principih zdravljenja sorodnih avtoimunskih bolezni in je natančno opisan v smernicah Evropskega združenja za internistično onkologijo in drugih (9–11). V nadaljevanju njihova priporočila predstavljamo poenostavljeno z namenom okvirnega razumevanja pristopa in ukrepanja. V primeru obravnave bolnika s sumom ali potrditvijo ipNU pa bralca usmerjamo k natančnemu branju navedenih smernic.

Prvi korak pri uspešni obravnavi ipNU je njihova zgodnja prepoznavna. Poleg rednega spremljanja bolnika med zdravljenjem z ZIKT je pomembno, da sta ustrezno oza-veščen tudi bolnik sam in najširša strokovna zdravstvena javnost. Zaradi raznolikosti ipNU ZIKT moramo nanje posumiti vedno, kadar ni drugega bolj verjetnega vzroka. Pomembno je tudi, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z ZIKT, izogibamo lažšanju simptomov neznanega vzroka, saj lahko s tem zakasnimo začetek diagnostike ipNU. S samozdravljenjem odvajanja tekočega blata lahko tako zakrijemo prve simptome kolitisa, povzročene z ZIKT, zakasnimo začetek diagnostike in zdravljenja ipNU, ki bo napredoval do hujše stopnje. Za preprečevanje hudega poteka ipNU ZIKT je namreč ključna zgodnja prepoznavna in ukrepanje. Sumu na ipNU sledi usmerjena diagnostika, ki pogosto zahteva tudi odvzem in pregled tkiva prizadetega organa za potrditev vnetja, ki bi bil posledica jemanja ZIKT (12).

Ukrepanje ob potrjenem ipNU je odvisno od prizadetega organa in stopnje NU. Ukrepanje se v grobem razlikuje pri endokrinopatijah in drugih ipNU. Imunsko pogojene endokrinopatije vključujejo pogoste motnje v delovanju ščitnice in hipofize ter redkejša motnje v delovanju nadledvične žleze in trebušne slinavke. Endokrinopatije običajno zahtevajo doživljenjsko nadomeščanje hormonov, ampak praviloma ne zahtevajo prekinitve zdravljenja z ZIKT ali uvedbe imunosupresivnega zdravljenja. Izjema je imunsko pogojen hipofizitis, ki pogosto zahteva bolj agresiven pristop (9).

V nasprotju z endokrinopatijami večina drugih ipNU pogosto zahteva začasno ali trajno prekinitve zdravljenja z ZIKT, saj samo zmanjševanje odmerkov ZIKT ni smotno, in uvedbo imunosupresivnega zdravljenja (preglednica 1). Danes v začetnem imunosupresivnem zdravljenju uporabljamo glukokortikoide (GK), brez razlikovanja med posameznimi učinkovinami GK. V primeru ipNU na koži uporabljamo zdravila z GK v obliki krem ali mazil za lokalno zdravljenje, v vseh ostalih primerih pa systemske GK. Pri blagih ipNU stopnje 2 običajno uporabljamo GK peroralno in v majhnem odmerku (prednizon, 0,5–1 mg/kg/dan), v primeru zmernih ali hudih ipNU stopnje 3 ali več pa običajno uporabljamo GK intravensko in v velikih odmerkih (prednizon, 1–2 mg/kg/dan). V posameznih primerih, kot sta miokarditis in nekateri nevrološki ipNU, začnemo zdravljenje z zelo velikimi odmerki 500–1000 mg metilprednizolona intravensko dnevno. Po uvedbi zdravljenja z GK pričakujemo zaustavitev napredovanja in/ali izboljšanje simptomov ipNU v dveh do treh dneh. Če do tega ne pride, je nujno povečati odmerek GK in preiti iz peroralnega na intravensko zdravljenje, če to še ni bilo izvedeno, oziroma uvesti dodaten imunosu-

presiv, npr. infliksimab, mofetilmikofenolat, tocilizumab ali drugi, ki ga izberemo glede na prisoten ipNU (9).

Ob ustreznem nadzoru ipNU moramo odmerke GK postopoma zmanjševati. Cilj je uporabljati čim manjše odmerke čim krajši čas, vendar ukinitiv GK pogosto zahteva en mesec ali več, da se izognemo ponovnemu poslabšanju simptomov ipNU. Ob pričakovanem dolgotrajnem zdravljenju s sistemskimi GK moramo uvesti tudi vse ukrepe, ki zmanjšujejo tveganje za njihove NU. V primeru pričakovane uporabe GK v odmerku, enakem ali večjem od 20 mg prednizona dnevno za več kot 4 tedne, je potrebno uvesti zdravljenje s trimetoprimom in sulfametoksazolom v odmerku 400 in 80 mg dnevno za preprečevanje pljučnice, povzročene s *Pneumocisto*. Ob dolgotrajnem zdravljenju in uporabi velikih odmerkov sistemskih GK je možna odpoved nadledvične žleze, zato je pred ukinitvijo zdravljenja z GK potrebno preveriti njeno delovanje.

Glede na stopnjo in potek ipNU se odločamo o nadaljevanju zdravljenja z ZIKT takoj po izboljšanju ipNU ali kasneje,

ob morebitnem napredovanju raka. Načeloma se pri nadaljevanju ne odločamo za ZIKT, ki imajo večje tveganje za ipNU, to so kombinacije zdravil proti CTLA-4 in PD-(L)1 ali samega zdravila proti CTLA-4. Odločitev o nadaljevanju zdravljenja z ZIKT je vedno individualna, saj je potrebno oceniti vlogo ZIKT med možnostmi sistemskega zdravljenja raka pri posameznem bolniku (9, 13).

Trenutno veljavni in opisani pristop k obravnavi ipNU posnema tistega, ki se ga poslužujemo ob sorodnih avtoimunskih boleznih, vendar se sedanje raziskave zelo intenzivno usmerjajo v prepoznavanje posebnosti v dejavnih tveganja, mehanizmih nastanka in odzivih na zdravila, ki so značilna specifično za ipNU ZIKT. Pričakujemo, da bo čez nekaj let pristop verjetno drugačen in bolj individualiziran – prilagojen posameznemu bolniku in/ali podvrsti ipNU. Tak pristop bo vključeval boljše poznavanje in naslavljanje dolgoročnih ipNU ter uporabo zdravil, ki imajo ožje usmerjeno imunosupresivno delovanje in ki bodo prevzela vlogo, ki jo imajo sedaj GK (14–17).

Preglednica 1: Povzetek začetnega ukrepanja ob imunsko pogojenih neželenih učinkih (ipNU) zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Povzeto po (9).

Table 1: Summary of the initial treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. Adopted from (9).

| Stopnja ipNU | Ukrepanje |
|--|---|
| Stopnja 1: brez ali blagi simptomi | Nadaljuj zdravljenje z ZIKT. Uvedi podporne ukrepe. Bolj pogosto spremljaj ipNU pri bolniku. |
| Stopnja 2: blagi ali zmerni simptomi | Prekini zdravljenje z ZIKT. Uvedi zdravljenje z GK (običajno 0,5–1 mg/kg/dan*, običajno PO). Uvedi podporne ukrepe. Bolj pogosto spremljaj ipNU pri bolniku. |
| Stopnja 3: zmerni ali hudi simptomi | Prekini zdravljenje z ZIKT; če ni izboljšanja v 4–6 tednih, razmisli o trajni prekinitvi. Uvedi zdravljenje z GK v velikih odmerkih (običajno 1–2 mg/kg/dan*, običajno IV). Če ne pride do izboljšanja ipNU v 2–3 dneh, uvedi dodatna imunosupresivna zdravila. Uvedi podporne ukrepe. Razmisli o hospitalizaciji bolnika. Posvetuj se z zdravnikom ustrezne specialnosti. |
| Stopnja 4: življenje-ogrožajoči simptomi | Trajno prekini zdravljenje z ZIKT. Uvedi zdravljenje z GK v velikih odmerkih (običajno 1–2 mg/kg/dan*, običajno IV). Če ne pride do izboljšanja ipNU v 2–3 dneh, uvedi dodatna imunosupresivna zdravila. Uvedi podporne ukrepe. Hospitaliziraj bolnika. Posvetuj se z zdravnikom ustrezne specialnosti. |

GK – glukokortikoidi; IV – intravensko; PO – peroralnimi; *odmerki prednizona

3 INTERAKCIJE ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Zdravilne učinkovine iz skupine ZIKT so protitelesa in se razgradijo v celičnih procesih proteolize, zato tudi ne vstopajo v farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili. Zaradi delovanja ZIKT preko modulacije imunskega sistema pa pričakovano vstopajo v farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili, ki neposredno ali posredno vplivajo nanj (18, 19). Tveganje za tovrstne interakcije je prisotno tudi pri izdelkih, ki jih bolniki z rakom pogosto uporabljajo pri samozdravljenju.

3.1 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI, KI ZAVIRAJO DELOVANJE IMUNSKEGA SISTEMA

Uporabi zdravil, ki zavirajo normalno delovanje imunskega sistema, se ob zdravljenju z ZIKT izogibamo, kolikor le mogoče. Bolniki, ki so se zdravili z imunosupresivi, vključno s sistemskimi GK v odmerkih, večjih od tistih za nadomeščanje delovanja nadledvične žleze, so bili izključeni iz začetnih kliničnih raziskav ZIKT (20), vendar danes uporaba imunosupresivnih zdravil ni kontraindikacija za zdravljenje z ZIKT.

Med najpogosteje uporabljenimi imunosupresivi pri bolnikih z rakom so gotovo GK. Bolniki jih lahko prejemajo za različne namene: za kratkotrajno zdravljenje v sklopu preprečevanja neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka s citostatiki, za zdravljenje ipNU ZIKT, za lajšanje simptomov raka ob zasevkih v centralnem živčnem sistemu (CŽS) ali drugje, lahko pa tudi, čeprav redkeje, za zdravljenje neonkoloških bolezni. Prve retrospektivne opazovalne raziskave niso razlikovale med nameni uporabe GK in so opisale povezavo med zdravljenjem z GK v odmerkih, večjih od 10 mg prednizona dnevno, in slabšimi izidi zdravljenja z ZIKT, vključno s celokupnim preživetjem, bolnikov z rakom (21). Kasnejše raziskave pa so ob upoštevanju indikacije za predpis GK to ovrgle (22, 23). Raziskava Ricciutija in sodelavcev je pri 650 bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR), zdravljenih z ZIKT, primerjala bolnike, ki so prejemali GK, s tistimi, ki jih niso. Slabše celokupno preživetje so opisali le pri 68 bolnikih, ki so prejemali GK za lajšanje simptomov, povezanih z rakom, ne pa pri 27 bolnikih, ki so prejemali GK za neonkološke indikacije. Zaključili so, da samo sočasno zdravljenje z GK ne vpliva na učinkovitost

ZIKT, ampak je v primeru njihove uporabe za onkološke indikacije, kot so simptomi ob zasevkih v CŽS, dispneji, anoreksiji, zgolj moteča spremenljivka, ki sovpada z osnovno slabšo prognozo bolnikov (22). Raziskava Horvata in sodelavcev na 298 bolnikih z napredovalim melanomom in zdravljenih z ZIKT je pokazala, da 80 bolnikov, ki so prejeli GK za zdravljenje ipNU, ni imelo slabšega celokupnega preživetja od ostalih bolnikov, ki niso bili zdravljeni z GK (24). Kljub odsotnosti negativnega vpliva GK na izide zdravljenja z ZIKT pa jih moramo zaradi številnih in resnih NU še naprej uporabljati po tehtnem premisleku.

3.2 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI, KI VPLIVAJO NA ČREVESNO MIKROBIOTO

Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo pri delovanju imunskega sistema in posledično tudi pri delovanju zdravil iz skupine ZIKT (5, 25, 26). Sestava črevesne mikrobiote ob uvedbi zdravljenja z ZIKT je bila povezana s celokupnim preživetjem zdravljenih bolnikov (27). Številna zdravila, kot so antibiotiki, zaviralci protonske črpalke (ZPČ), odvajala in metformin, vplivajo na sestavo črevesne mikrobiote in povzročajo disbiozo, uporaba nekaterih pa je bila povezana tudi s slabšimi izidi zdravljenja z ZIKT (28).

Med vsemi zdravili antibiotiki najbolj izrazito spreminjajo sestavo črevesne mikrobiote. Njihova uporaba je povezana s kvantitativnimi in kvalitativnimi spremembami v sestavi črevesne mikrobiote. Pričakovano je bila uporaba antibiotikov povezana s krajšim celokupnim preživetjem v opazovalnih retrospektivnih raziskavah in podanalizah prospektivnih randomiziranih raziskav (28). Meta-analiza, ki je vključila več kot 45.000 bolnikov z različnimi solidnimi raki, zdravljenimi z ZIKT, je pokazala 1,7-krat večje tveganje za smrt pri bolnikih, ki so prejeli antibiotik, v primerjavi s tistimi, ki ga niso (razmerje tveganj (RT): 1,71; 95-% interval zaupanja (IZ): 1,59–1,83). Nadaljnje analize prospektivnih randomiziranih raziskav bolnikov z napredovalimi solidnimi raki so opisale negativno povezavo med uporabo antibiotikov in krajšim preživetjem le pri skupini bolnikov, ki je prejela imunoterapijo z ZIKT, ne pa pri skupini, ki je prejela kemoterapijo. Tako so izključili domnevo, da so opaženi slabši izidi posledica slabše osnovne prognoze bolnikov, ki potrebujejo antibiotsko zdravljenje (29). Negativni vpliv je bil večji ob uporabi širokospektralnih antibiotikov, sočasnem zdravljenju z več antibiotiki in daljšem celokupnem zdravljenju, negativni vpliv pa je bil prisoten tudi eno leto po prejemu antibiotikov (29, 30). Podobne rezultate smo opisali

tudi v slovenski kohorti bolnikov z napredovalim NDPR (32). Ti rezultati so dodaten opomnik za smotrno uporabo antibiotikov, predvsem z izogibanjem uporabe antibiotikov ob odsotnosti bakterijske okužbe ter z izbiro antibiotikov s čim ožjim spektrom delovanja in za najkrajše še učinkovito obdobje (5).

Tudi zdravljenje z ZPČ je bilo v več raziskavah povezano s pomembno krajšim celokupnim preživetjem bolnikov z različnimi razsejanimi raki, zdravljenimi z ZIKT. Meta-analiza, ki je vključila več kot 20.000 bolnikov z različnimi solidnimi raki, zdravljenimi z ZIKT, je pokazala 1,37-krat večje tveganje za smrt pri bolnikih, ki so prejeli ZPČ, v primerjavi s tistimi, ki jih niso (RT: 1,37; 95-% IZ: 1,23–1,52) (33). Podobno kot smo opisali za antibiotike, so tudi za ZPČ nadaljnje analize prospektivnih randomiziranih raziskav bolnikov z napredovalimi solidnimi raki opisale negativno povezavo med uporabo ZPČ in krajšim preživetjem le pri skupini bolnikov, ki je prejela imunoterapijo z ZIKT, ne pa tudi pri skupini, ki je prejela kemoterapijo. Tako so izključili domnevo, da so opaženi slabši izidi posledica slabše osnovne prognoze bolnikov, ki prejemajo ZPČ (29). Čeprav je celokupna večja izpostavljenost ZPČ pomembna, je njihov negativni vpliv na izide zdravljenja z ZIKT povezan z jemanjem ZPČ v času okoli začetka zdravljenja z imunoterapijo, najpogosteje v obdobju 30 dni pred ali po uvedbi ZIKT (34). Zdravila iz skupine ZPČ se pogosto uporabljajo brez veljavne indikacije ter v večjih odmerkih in za dlje časa, kot podprto z dokazi, zato moramo njihovo smotrno uporabo spodbujati ne le pri bolnikih z rakom, ampak na populacijski ravni (34, 35).

3.3 INTERAKCIJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN IZDELKI V SAMOZDRAVLJENJU

Bolniki z rakom pogosto uporabljajo številne izdelke v samozdravljenju. Opredelitev tveganj sočasnega jemanja je pogosto težavna pri izdelkih, ki niso registrirani kot zdravila in zato brez zahtevanega sistematičnega preverjanja kakovosti s strani neodvisnih institucij. V članku opisujemo le tiste izdelke, za katere imamo dokaze o negativnem vplivu na izide zdravljenja z ZIKT ali ko to lahko pričakujemo na podlagi predpostavljenega biološkega delovanja izdelkov. To so izdelki s kanabinoidi, izdelki s pričakovanim imunostimulativnim delovanjem in probiotiki.

Več raziskav je pri bolnikih s solidnimi raki, zdravljenimi z ZIKT, opisalo krajše celokupno preživetje, če so sočasno jemali zdravila s kanabinoidi v podpornem zdravljenju raka (37–39). Izpostavljamo prospektivno kohortno raziskavo s 102 bolnikoma z razsejanimi solidnimi raki, zdravljenimi z

ZIKT, kjer je bilo tveganje za smrt 2,18-krat večje ob sočasni uporabi kanabinoidov, tudi ob upoštevanju ostalih motečih spremenljivk (RT: 2,18; 95-% IZ: 1,24–3,82) (38). V omejenih raziskavah so bolniki uporabljali zdravila s kanabinoidi pod nadzorom zdravnika. Pričakujemo lahko še večja tveganja pri uporabi kanabinoidov v samozdravljenju, kar je tudi sicer bistveno pogostejše v slovenskem prostoru. Podobno kot pri avtoimunskih boleznih se tudi pri zdravljenju z imunoterapijo z ZIKT izogibamo sočasni uporabi vseh izdelkov, ki spodbujajo imunski sistem, saj bi dodatna spodbuda imunskega sistema lahko povečala tveganje za ipNU. Kljub odsotnosti raziskav, ki bi dokazale ali opredelile obseg tega tveganja, se je njihovi uporabi bolje izogniti. Podobno velja tudi za probiotike. Z njihovo neinformirano uporabo povzročimo spremembe črevesne mikrobiote v nasprotno od zelene smeri. Trenutno so intervencije, ki zajemajo modulacijo mikrobiote GIT, predmet intenzivnih raziskav in še brez dokončnih odgovorov, ki bi podpirali uporabo posameznega probiotika (5).

4 SKLEP

Vedno več bolnikov z rakom zdravimo z ZIKT, zato je pomembno poznavanje njihovih neželenih učinkov in interakcij z drugimi zdravili s strani vseh zdravstvenih delavcev. Za zdravilne učinkovine iz skupine ZIKT je značilna široka paleta NU zaradi prekomerne stimulacije imunskega sistema. Za preprečevanje napredovanja ipNU do najhujše stopnje je ključna njihova zgodnja prepoznavna, ki pogosto poteka izven zdravstvene ustanove, kjer bolnik prejema ZIKT. Podobno je za preprečevanje negativnega vpliva interakcij ZIKT z zdravili, ki posredno ali neposredno modulirajo imunski sistem, pomembna smotrna uporaba zdravil, kot so antibiotiki, ZPČ in različni izdelki v samozdravljenju, v vseh okoljih in na vseh nivojih zdravstvenega varstva.

5 LITERATURA

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):11–22.



2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339–49.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824–35.
4. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158–68.
5. Elkrief A, Routy B, Derosa L, Bolte L, Wargo JA, McQuade JL, et al. Gut Microbiota in Immuno-Oncology: A Practical Guide for Medical Oncologists With a Focus on Antibiotics Stewardship. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2025 Jun;45(3).
6. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Vol. 16, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 563–80.
7. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0 [Internet]. 2025 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events#ctcae>
8. Dougan M, Luoma AM, Dougan SK, Wucherpfennig KW. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. *Cell*. 2021 Mar 18;184(6):1575–88.
9. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec 1;33(12):1217–38.
10. Schneider BJ, Lacchetti C, Bollin K. Management of the Top 10 Most Common Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JCO Oncol Pract*. 2022 Jun;18(6):431–44.
11. Schneider BJ, Hopkins Kimmell Cancer Center J, McPherson J, Σ V-C, Achufusi A, Armand P, et al. NCCN Guidelines Version 1.2026 Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.nccn.org/>
12. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016 Apr 1;27(4):559–74.
13. Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, et al. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 Sep 27;12.
14. Martins F, Sykiotis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol*. 2019 Jan 1;20(1):e54–64.
15. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun*. 2022 Jan 19;13(1):392.
16. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Apr 26;19(4):254–67.
17. Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B, et al. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade—a worldwide perspective. *eClinicalMedicine*. 2024 Apr 1;70.
18. Buti S, Bersanelli M, Perrone F, Tiseo M, Tucci M, Adamo V, et al. Effect of concomitant medications with immune-modulatory properties on the outcomes of patients with advanced cancer treated with immune checkpoint inhibitors: development and validation of a novel prognostic index. *Eur J Cancer*. 2021 Jan 1;142:18–28.
19. Elkrief A, Pidgeon R, Maleki Vareki S, Messaoudene M, Castagner B, Routy B. The gut microbiome as a target in cancer immunotherapy: opportunities and challenges for drug development. Vol. 24, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Research; 2025. p. 685–704.
20. Garon EB, Rizvi N a, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 19 [cited 2015 Apr 24];2018–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>
21. Zhang H, Li X, Huang X, Li J, Ma H, Zeng R. Impact of corticosteroid use on outcomes of non–small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Aug 17;46(4):927–35.
22. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1927–34.
23. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, 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*. 2015 Oct 1;33(28):3193–8.
24. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, 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*. 2015 Oct 1;33(28):3193–8.
25. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. Vol. 33, *Cancer Cell*. Cell Press; 2018. p. 570–80.
26. Naqash AR, Kihn-Alarcón AJ, Stavraka C, Kerrigan K, Maleki Vareki S, Pinato DJ, et al. The role of gut microbiome in modulating response to immune checkpoint inhibitor therapy in cancer. *Ann Transl Med*. 2021 Jun;9(12):1034–1034.
27. Derosa L, Iebba V, Silva CAC, Piccinno G, Wu G, Lordello L, et al. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. *Cell*. 2024 Jun 20;187(13):3373–3389.e16.
28. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1).
29. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol*. 2020 Apr;31(4):525–31.
30. Elkrief A, Méndez-Salazar EO, Maillou J, Vanderbilt CM, Gogia P, Desilets A, et al. Antibiotics are associated with worse outcomes in lung cancer patients treated with chemotherapy and immunotherapy. *npj Precis Oncol*. 2024 Dec 1;8(1).

31. Eng L, Sutradhar R, Niu Y, Liu N, Liu Y, Kaliwal Y, et al. Impact of Antibiotic Exposure Before Immune Checkpoint Inhibitor Treatment on Overall Survival in Older Adults With Cancer: A Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 10;41(17):3122–34.
32. Knez, Lea; Rus, Lucija; Japelj, Nuša; Janžič U. Antibiotic prescription patterns and their association with outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI). *J Thorac Oncol*. 2025;20:S244.
33. Lopes S, Pabst L, Dory A, Klotz M, Gourieux B, Michel B, et al. Do proton pump inhibitors alter the response to immune checkpoint inhibitors in cancer patients? A meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Jan 26;14.
34. Japelj, Nuša; Horvat, Nejc; Jazbar, Janja; Kos, Mitja, Pelicon Kapušin VKL. Association of the timing and intensity of proton pump inhibitor exposure with overall survival in patients with immune checkpoint inhibitors: a retrospective cohort study. *under Revis*.
35. Ravbar N, Kos MK, Jošt M, Lipovec NÄ, Knez L. Deprescribing proton pump inhibitors: A study in hospitalized patients in Slovenia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2023 Jul 1;61(07):306–14.
36. Farrell Pharmd B, Fcshp A, Pottie K, Fcfp M, Thompson Taline W, Acpr B, et al. Clinical Practice Guidelines Deprescribing proton pump inhibitors Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician • Le Médecin Fam Can* . 2017;63:354–64.
37. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist*. 2019 Apr;24(4):549–54.
38. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S, Lewitus GM, Oz-Ari L, Jehassi A, et al. Cannabis Consumption Used by Cancer Patients during Immunotherapy Correlates with Poor Clinical Outcome. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 28;12(9):2447.
39. Waissengrin B, Leshem Y, Taya M, Meiri D, Merimsky O, Shamai S, et al. The use of medical cannabis concomitantly with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A sigh of relief? *Eur J Cancer*. 2023 Feb;180:52–61.

