

IO-POTILAAN SEURANNAN KÄSIKIRJA



Syövän lääkkeellinen hoito



IO-valmisteiden tyypilliset haitat,
seuranta ja hoito



IO-potilaan ohjaaminen



Esimerkkejä käytännön työkaluista



SUOMEN
SYÖPÄSAIRAANHOITAJAT



IO-POTILAAN SEURANNAN KÄSIKIRJA



SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

- 3 Johdanto
- 4 Solunsalpaajahoido
- 5 Syövän hormonaalinen hoito
- 6 Kasvainten geneettisiin poikkeavuuksiin kohdennettu hoito
- 7 Syövän immunologinen hoito
- 8 Immuunivasteen tarkastuspisteen estäjät



IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA JA HOITO

- 10 Haittavaikutusten luokittelu
- 11 Haittavaikutusten etiologia
- 14 Tyypillinen haittavaikutuskirjo ja niiden hoito
- 20 Laadukkaan oireseurannan periaatteet



IO-POTILAAN OHJAAMINEN

- 22 Syövän immunologisen hoidon erityispiirteet
- 23 Potilaan sitouttaminen immuno-onkologisiin hoitoihin
- 25 Yhteydenottokanavan ohjaaminen syövän immunologista hoitoa saavalle potilaalle



ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNNÖN TYÖKALUISTA

- 26 Oiresoittojen kyselypatteristoja
- 33 Tulostettava yhteydenottolomake





SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

JOHDANTO

Syövän lääkehoitojen historian katsotaan alkaneen 1940-luvulla, jolloin havaittiin, että syöpäkasvaimet ovat herkkiä tietyille lääkeaineille. Yhtenä keskeisenä tekijänä syövän lääkehoitojen kehittämisessä on pidetty toisessa maailmansodassa tapahtunutta sotalaivaonnettomuutta, jossa vapautui typpisiinappikaasua. Onnettomuudessa kuolleilla todettiin merkittävää luuytimen ja imusolmukkeiden katoa, jonka perusteella typpisiinappikaasu-johdoksia ryhdyttiin kokeilemaan verisyöpien hoidossa. Tulokset olivat lupaavia ja lääkkeet otettiin laajaan kliniseen käyttöön¹.

Syöpälääkehoitojen avulla pyritään **tuhoamaan tai hillitsemään elimistön pahanlaatuisia**, puutteellisesti kontrolloituja tai viallisia soluja. Vaikutukset pystytään parhaimmillaankin kohdentamaan vain osittain, joten syöpälääkkeet vaikuttavat usein myös terveisiin soluihin. **Lääkkeen selektiivisyys on tärkeä tekijä haittavaikutusten ilmaantumisen näkökulmasta.** Selektiivisyys tarkoittaa sitä, että lääke vaikuttaa valikoivasti vain tiettyihin elimistön toimintoihin solujen reseptorien kautta. Epäselektiivisyys ja laa-

ja haittavaikutuskirjo ovat erityisesti perinteisten solunsalpaajahoitojen keskeinen, hoitoja rajoittava tekijä. Molekyylibiologisten ja sekvensointimenetelmien kehittyminen viime vuosikymmenten aikana on mahdollistanut **syövän kasvulle keskeisten signaalivälitysmekanismien** tarkemman tutkimuksen. Tämä on johtanut selektiivisten täsmälääkkeiden, kuten signaalivälityksen estäjien, kehitykseen.

Syövän immunologisten hoitojen kehitys sai alkunsa 1940-luvun prekliinisistä tutkimuksista, joilla osoitettiin, että immuunijärjestelmän solut kykenevät tunnistamaan kasvainsoluja spesifisesti. Jatkotutkimukset paljastivat, että pääasiallisesti **tietty T-solujen alatyyppe, CD8+ sytotoksiset T-solut, vastasivat kasvainsolujen tuhoamisesta**, mikä johti kasvainsolujen antigeenien esitelystä vastaavien geenien tunnistamiseen. Tämän myötä löytyi myös T-soluvälitteinen kasvainten antigeenien tunnistukseen perustuva mekanismi².

SOLUNALPAAJAHOITO



SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO



KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO



SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO



IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT





SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

SOLUSALPAAJAHOITO

Perinteisten solunsalpaajahoitojen terapeuttinen leveys on kapea eli tehokkaan ja haittavaikutuksia aiheuttavan annoksen välinen ero on pieni. Tästä syystä hoitoihin liittyy lähes aina merkittäviä haittavaikutuksia. Noin **35 - 40 %** solunsalpaahoitoja saavista potilaista saa hankalia lääkehoitoon liittyviä **haittavaikutuksia, joista osa on jopa kroonisia** ³. Useimpien solunsalpaajien vaikutukset kohdistuvat nopeasti jakautuviin soluihin (luuydin, suun limakalvot), jolloin ne kärsivät eniten haittavaikutuksista. Tavallisia solunsalpaajahoitojen haittavaikutuksia ovat **verenku-**

vamuutokset, kuten neutropenia, suun limakalvojen vauriot, GI-kanavan oireet ja hiusten lähtö.

Solunsalpaajahoitoja voidaan käyttää yksin tai yhdistettynä säde- ja/tai leikkaushoitoon. Sitä voidaan käyttää sekä parantavissa että oireiden lievitykseen tähtäävissä hoidoissa niin kiinteissä kasvaimissa kuin verisyövissäkin. Solunsalpaajahoitoja voidaan annostella useilla eri tavoilla, kuten suun kautta, laskimoon tai injektioina.

SOLUSALPAAJAHOITO



SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO



KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO



SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO



IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT





SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO

Syövän hormonihoitot olivat **ensimmäisiä syövän täsmälääkkeitä**. Eräiden syöpätyyppien riippuvuus tietyistä sukupuolihormoneista on tunnettu jo 1800-luvulta lähtien, mutta ensimmäiset tähän ilmiöön perustuvat hoitokokeet ajoittuvat 1970-luvulle. Hormonaaliset syövän hoidot eivät aiheuta solutuhoa, ja niillä on tyypillisesti vähän haittavaikutuksia. Niiden hoidollinen merkitys on suurin **kasvaintyypeissä, jotka ovat syntyneet hormonisäätelyn alaiseen kudokseen**, kuten rinta- tai eturauhassyövässä. Hormonaalisten syövän hoitojen vaikutusmekanismi perustuu **suoraan hormonireseptorin salpaamiseen tai endogeenisen hormonituotannon vähen-**

tämiseen. Hormonaalisia hoitoja voidaan syöpätyypistä riippuen käyttää sekä liitännäishoitona että levinneen taudin hoidossa joko yksittäisenä hoitona tai yhdistettynä muihin hoitomuotoihin kuten esimerkiksi eturauhassyövän kuratiivisissa hoidossa yhdessä sädehoidon kanssa.

SOLUNSALPAAJAHOITO



SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO



KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO



SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO



IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT





SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO

Suunnattujen syöpälääkkeiden vaikutus kohdistuu **syövän kasvulle tärkeisiin ja lääkehoidolle otollisiin kohtiin syöpäsoluissa tai ympäröivissä kudoksissa**. Mikäli lääke kohdistuu pääasiassa syöväle ominaisiin molekyyliin tai mutaatioiden aiheuttamiin signaalireittien muutoksiin, vaikutus on kaikkein **spesifisin**. Näille lääkkeille on tyypillistä se että, lääke tehoaa vain **syövän tiettyihin geneettisiin alatyyppeihin**, josta esimerkkejä ovat HER2-monistunut rintasyöpä tai EGFR-mutatoitunut ei-pienisolainen keuhkasyöpä. Suunnattujen

syöpähoitojen selektiivisyys, ja näin ollen haittavaikutuskirjo, vaihtelevat lääkeryhmän sisällä, ja osa haitoista on spesifiä tietyille lääkeaineluokalle. Tyypillisimpiä haittavaikutuksia ovat erilaiset ihohaitat, ripuli sekä vaikutukset verenkiertoon.

SOLUNSALPAAJAHOITO



SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO



KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO



SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO



IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT





SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO

Syövän immunologisten hoitojen tarkoitus on vahvistaa potilaan elimistön omaa immuunireaktiota syöpää vastaan ja auttaa sitä tappamaan syöpäsolut itse. Syövän immunologisten hoitojen vaikutusmekanismit voidaan karkeasti jakaa kolmeen luokkaan:

1) epäspesifi **immuunipuolustuksen solujen stimulointi**, esimerkiksi interleukiini-2-terapia kiinteiden kasvainten hoidossa^{4,5}

2) **syöpärokotteiden avulla tapahtuva aktiivi immunisaatio**, joka voimistaa syöpää vastaan suunnattuja immuunireaktioita⁶ sekä

3) passiivinen, **kasvainta kohtaan aktiivisten immuunipuolustuksen solujen siirtäminen potilaaseen**⁷, josta käytetään termiä adaptiivinen immunoterapia. Adaptiivisesta immunoterapiasta esimerkkinä ovat valkosolujen T-solureseptorin muokkaamiseen perustuvat hoidot, joilla on saatu lupaavia tuloksia, joskin hoidon toksisiteetti on ollut korkea⁷.

SOLUNSAALPAAJAHOITO



SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO



KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO



SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO



IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT





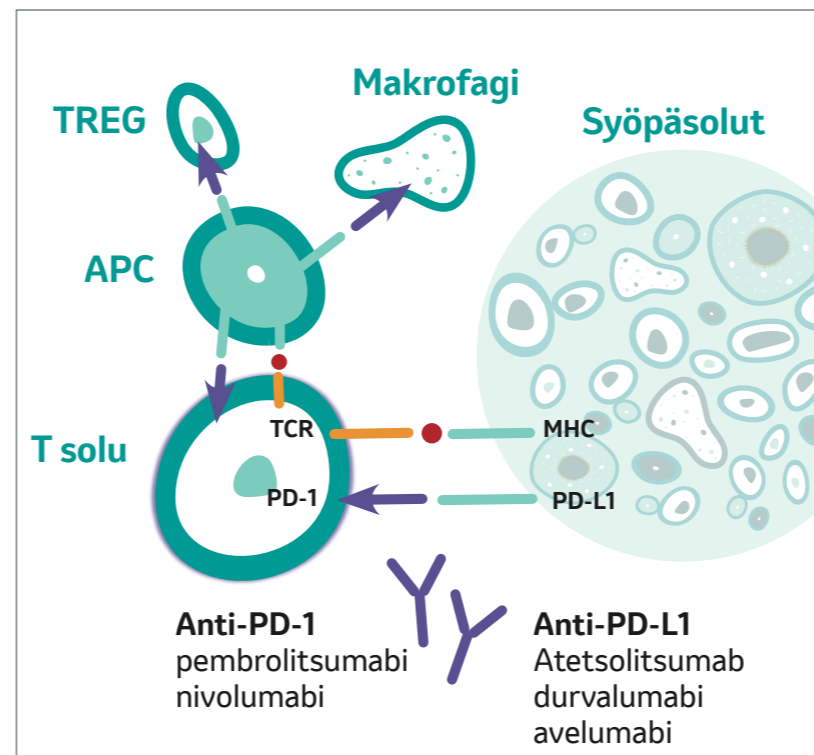
SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT

Immuunivasteen tarkastuspisteet ovat erilaisia **solujen pintaproteiineja, joiden tehtävä on ylläpitää T-soluvälitteisten immuunireaktioiden tasapainoa**. Tarkastuspiste-proteiinit, kuten **PD-1, PD-L1 ja CTLA-4**, ovat keskeisiä tekijöitä fysiologisen **kudostoleranssin** ylläpitämisessä, eli vieraiden patogeeneiden tai solujen tunnistamisessa ja tuhoamisessa, ja toisaalta elimistön omia kudoksia kohtaan suunnattujen immuunireaktioiden hillitsemisessä^{8,9}. **Syövän kehittymisen yhtenä mekanismina** pidetään kasvainsolujen kykyä **säädellä tarkastuspiste-proteiinien ilmentymistä** ja sitä kautta estää T-solujen välittämää kasvaintuhoa¹⁰. Tutkimukset ovat osoittaneet, että **immuunivasteen tarkastuspisteiden inhibitio voi palauttaa T-solujen syöpäsoluja tuhoavan vaikutuksen**, mikä on johtanut immuunivasteen tarkastuspisteisiin kohdennettujen lääkkeiden kehitykseen^{11,12,13}. Aiemmistä syövän hoitoon tarkoitettuista vasta-ainehoidoista poiketen, immuunivasteen tarkastuspisteiden estäjät kohdistavat **vaikutuksensa pääasiallisesti elimistön valkosoluihin eivätkä syöpäsoluihin**¹⁴.

Immuunivasteen tarkastuspisteiden estäjien, kuten PD-(L)1- tai CTLA-4 vasta-aineiden, vaikutusmekanismi perustuu T-solujen inhibition estämiseen, mikä voi johtaa T-soluvälitteiseen

kasvainsolujen tuhoutumiseen¹⁵. Anti-PD-(L)1-vasta-aineet, kuten nivolumabi, pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja durvalumabi, suuntaavat vaikutuksensa PD-1-reseptoria tai PD-L1-ligandia kohtaan (Kuva 1) kun taas CTLA-4-vasta-aineet kuten ipilimumabi ja tremelimumabi vaikuttavat estämällä CTLA-4-tarkastuspisteiden interaktiota antigeenia-esittelevien solujen (APC) pinnallaan ilmentävän B7-molekyylin kanssa (Kuva 2).



SOLUNALPAAJAHOITO



SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO



KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO



SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO



IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT



KUVA 1. PD-1-PD-L1-signaaliin supressio T-soluvastetta TCR, T-solu reseptori, MHC, major histocompatibility complex, APC, antigeenia esittelevä solu, TREG regulatorinen T-solu. *J Immunother Cancer, 2018;6:8*



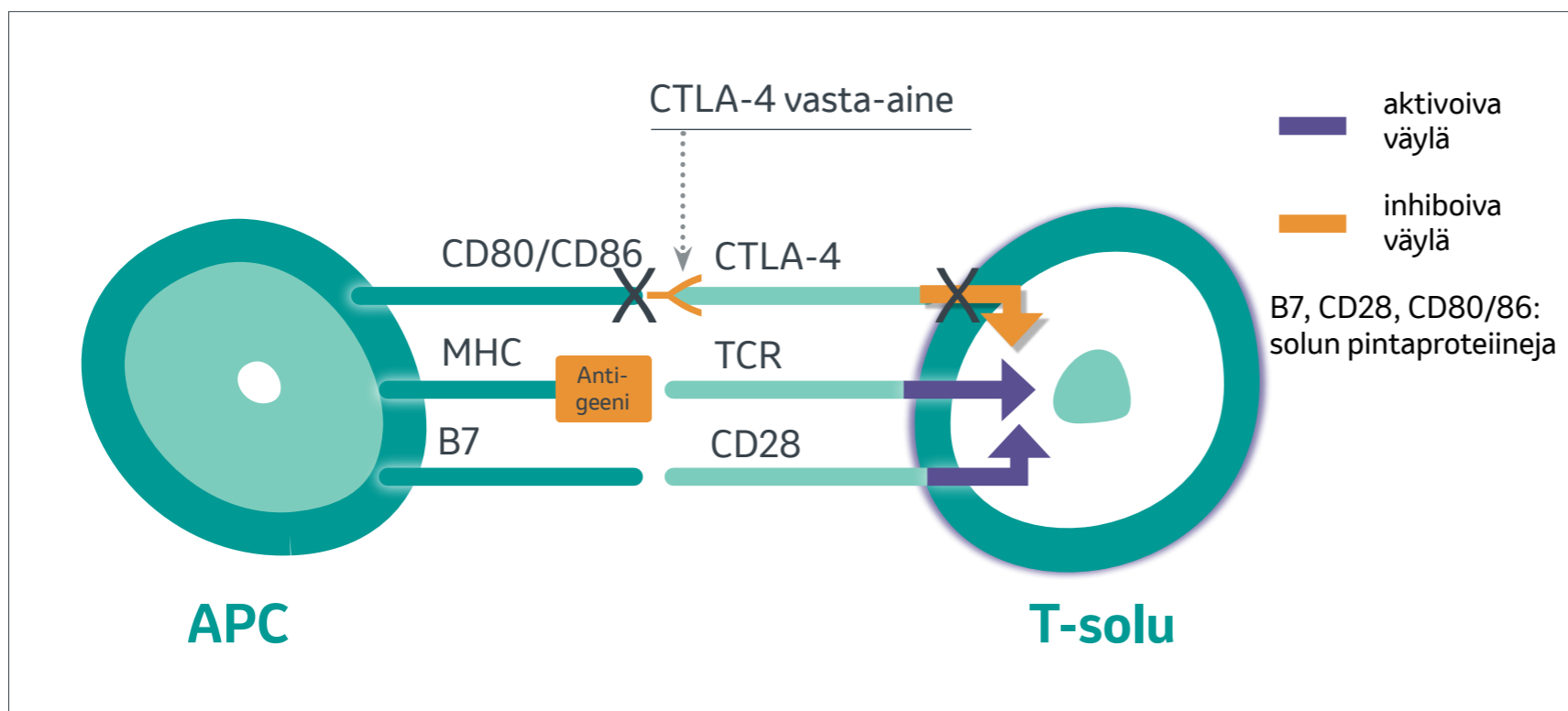


SYÖVÄN LÄÄKKEELLINEN HOITO

IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT

Immuunivasteen tarkastuspisteen estäjiä, kuten PD-(L)1- tai CTLA-4 vasta-aineiden, vaikutusmekanismi perustuu T-solujen inhibition estämiseen, mikä voi johtaa T-soluvälitteiseen kasvainsolujen tuhoutumiseen¹⁵. Anti-PD-(L)1-vasta-aineet, kuten nivolumabi, pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja durvalumabi, suuntaavat vaikutuk-

sensa PD-1-reseptoria tai PD-L1-ligandia kohtaan (Kuva 1) kun taas CTLA-4-vasta-aineet kuten ipilimumabi ja tremelimumabi vaikuttavat estämällä CTLA-4-tarkastuspisteen interaktiota antigeenia-esittelevien solujen (APC) pinnallaan ilmentävän B7-molekyylin kanssa (Kuva 2).



SOLUNSALPAAJAHOITO



SYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO



KASVAINTEN GENEETTISIIN POIKKEAVUUKSIIN KOHDENNETTU HOITO



SYÖVÄN IMMUNOLOGINEN HOITO



IMMUUNIVASTEEN TARKASTUSPISTEEN ESTÄJÄT



KUVA 2. CTLA-4 väylän esto. MCH, major histocompatibility complex, APC, antigeenia esittelevä solu. www.discoverymedicine.com





IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU

LUE LISÄÄ ►



Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) on standardoitu luokitteluasteikko syöpähoitojen haittojen arviointiin. Haittojen vakavuusastetta kuvataan **asteikolla 1 - 4 (1 oireeton, 5 kuollut)**. Haitat on luokiteltu **alaryhmiin**, kuten maha-suolikanavan oireet ja endokriiniset oireet. Kunkin alaryhmän kohdalla on kuvattu kliininen oirekuva kunkin haitta-asteen (gradus) kohdalla, esimerkiksi haitta-asteen 1 ihottuma kattaa alle 10 % ihon pinta-alasta. Haitta-asteen 1 kilpirauhasen vajaatoimintaa taas kuvaa tilanne, jossa potilas on oireeton, ja sattumalöydöksenä on havaittu poikkeavat veriarvot, jotka viittaavat kyseisen endokrinologisen tilan kehittymiseen. **Haitta-aste 1 on lievä eikä tyypillisesti vaadi toimenpiteitä,**

kun taas haitta-asteet 3 - 4 lasketaan vakaviksi haitoiksi, joiden ilmaantuessa immunologinen lääkehoito tulee keskeyttää, usein pysyvästi ja haittojen lääkkeellinen hoito tulee aloittaa viiveettä. Taulukossa 1 on kuvattu immuunivälitteisten hoidon haittojen yleinen luokittelu ja sen mukainen hoito. Yleisohjeena voidaan sanoa, että **haitta-aste 2 haittojen yhteydessä immunologinen hoito tulee tauottaa** ja peroraalisen tai laskimonsisäisen kortisonihoidon tarvetta tulee arvioida. Immunologisen hoidon jatkoa voidaan arvioida akuutin, haitta-aste 2 oirekuvan väistyttyä. **Vakava-asteiset (haitta-aste 3 - 4) haitat johtavat yleensä siihen, että immunologinen lääkehoito keskeytetään pysyvästi.**

CTCAE haitta-aste	Sairaalahoidon tarve	Kortisonihoito	Muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö	Immunologisen syövän hoidon jatko
1	Ei	Ei tarvetta	Ei	Ei tarvetta keskeyttää
2	Ei	Ensisijaisesti paikallisvalmisteet	Ei	Tauotus
3	Kyllä	Systeeminen kortisonihoito, suun kautta tai laskimoon annosteltuna	Mahdollisesti	Tauotus
4	Kyllä, tehostetun hoidon arvio	Systeeminen kortisonihoito, suun kautta tai laskimoon annosteltuna	Mahdollisesti	Arvio lääkehoidon hyötyhaittasuhteesta, lääkkeen lopetus

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA



TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET



TAULUKKO 1. Immunologisten haittavaikutusten hoito NCI CTCAE haitta-asteeseen perustuen.





IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA 1 / 3

Immuunivasteen tarkastuspisteiden estäjien haittavaikutukset perustuvat samaan mekanismiin kuin hoitojen teho, ja ne **muistuttavat autoimmuunisairauksia**. Haitat voivat koskettaa **mitä tahansa elintä**, ja on tutkimusnäyttöä siitä, että immuunivälitteisiä haittoja saavat potilaat tyypillisesti saavat usean eri kohde-elimen oireita¹⁶. Hoitoihin liittyy **perinteisiä syövän lääkehoitoja laajempi kirjo haittoja**, joista tavallisimpia ovat **ihottumat, suolisto-, keuhko- ja maksatulehdukset sekä endokrinologiset muutokset**. Harvinaisina haittoina on kuvattu **verenkuva muutoksia, sydänlihaksen tulehduksia ja neurologisia oireyhtymiä**. **Infuusioreaktioiden esiintyvyys on matala**. Jopa henkeä uhkaavia haittoja on kuvattu, mutta **useimmiten haittojen varhainen tunnistaminen ja tarvittaessa lääkehoidon taottaminen sekä immunosuppressiivisen lääkityksen, tyypillisesti kortisonihoidon, aloittaminen estävät vakavien oireiden kehittymisen**¹⁶⁻¹⁹. Immuunivasteen tarkastuspisteen estäjiä saavan potilaan uusi oire vaatii lähtökohtaisesti tarkkaa seuranta, ja mikäli oirekuva hankaloituu tai pitkittyy, tarvitaan myös tarkempien diagnostisten tutkimusten ohjelmoimista.

Ihohaitat

Keuhkotulehdukset

Maksatulehdukset

Suolistotulehdukset

HARVINAISET HAITAT:

- verenkuva muutokset
- sydänlihaksen tulehdukset
- neurologiset oireyhtymät
- infuusioreaktioiden esiintyvyys on matala



HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA 1/3



TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET





IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA 2 /3

CTLA-4- ja PD-(L)1-vasta-aineiden haittavai-
kutusprofiilit poikkeavat toisistaan. Ipilimumabi-
monoterapialla hoidetuista potilaista jopa 80
prosentilla ilmenee hoitoon liittyviä haittoja,^{20,21} ja
vakava-asteisia haittoja on raportoitu noin 10–27
prosentilla²⁰. Ipilimumabin aiheuttamat immuunivälitteiset haitat ilmaantuvat yleensä ensimmäisten kahden-kolmen kuukauden kuluessa, ja ihohaitat ovat tyypillisesti ensimmäisiä niistä (Kuva 3). Ipilimumabi-hoidon yhteydessä on kuvattu vakavia, jopa kuolemaan johtaneita koliitti-tapauksia²². PD-(L)1-monoterapiaa saavilla potilailla on lääkehoitoon liittyviä haittoja kuvattu 60–80 prosentilla potilaista, ja vakavia haittoja noin 15–20 prosentilla²³⁻³¹. **Yleisin PD-(L)1-vasta-ainehoidon aiheuttama haitta on väsymys. Muita tyypillisiä haittoja ovat kutina, ihottuma,**

nivelkivut ja yskä³². Immunologisen kombinaatiohoidon, CTLA-4- ja PD-(L)1-yhdistelmähoidon, haittavaikutusprofiili on huomattavasti toksisempi, noin 95 % potilaista saa lääkehoidon haittoja, ja vakavia haittoja ilmenee noin 50 prosentilla potilasta²¹. Kuvassa 4 esitetään vakavien haittojen ilmaantuvuus hoitojen aloituksesta mono- ja yhdistelmähoidoissa. PD-(L)1-vasta-aineita voidaan antaa yhdessä myös solunsalpaajahoitojen kanssa esimerkiksi edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitona. Tutkimuksissa ei raportoitu uusia immuunivälitteisiä haittatapahtumia, joskin osan haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi verrattuna monoterapiana annettaviin hoitoihin, mikä on tyypillistä yhdistelmä-lääkehoidoille^{33, 34}.

HAITTAVAIKUTUSTEN
LUOKITTELU



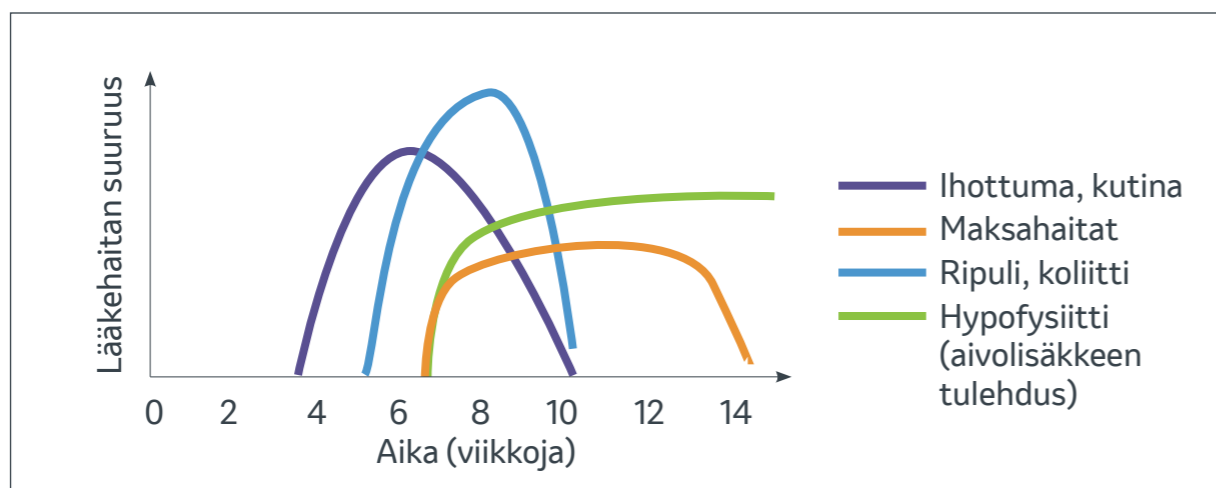
HAITTAVAIKUTUSTEN
ETIOLOGIA 2/3



TYYPILLINEN
HAITTAVAIKUTUSKIRJO
JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN
OIRESEURANNAN
PERIAATTEET



KUVA 3. Ipilimumabi-hoidon immunologisten haittavai-
kutusten ilmaantuminen ajan suhteen.



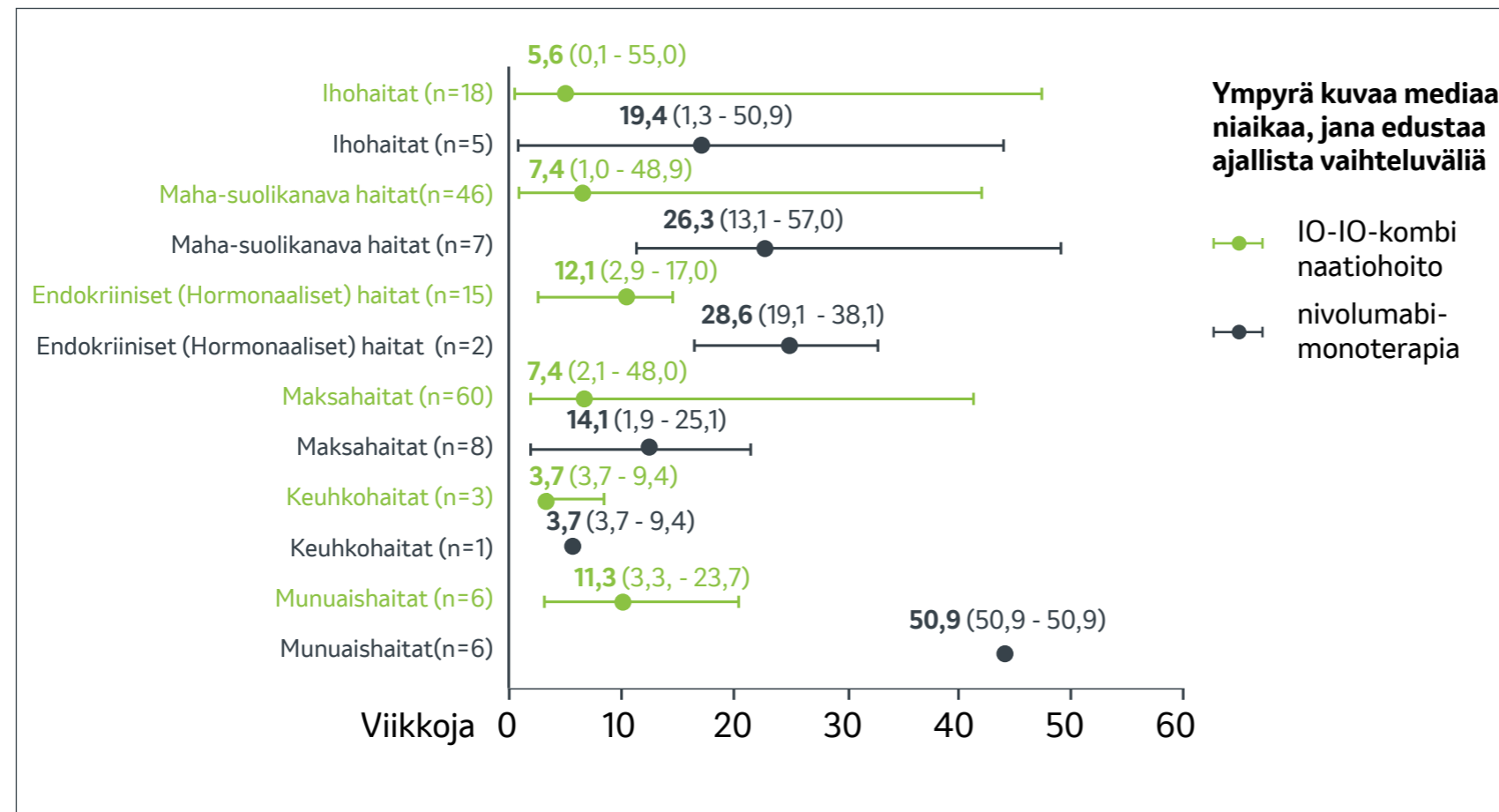


IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA 3/3

Immuunivälitteisten haittojen ilmaantumisella **ei ole suoraa ajallista yhteyttä lääkkeen** antamiseen, sillä haittoja on raportoitu useiden kuukausien kuluttua lääkityksen aloituksesta sekä lääkityksen tauotuksen

jälkeen^{24, 35, 36}. Selkeää annosvastettakaan haittojen ilmaantumiselle ei ole osoitettu, lukuun ottamatta ipilimumabia³⁷.



- HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU
- HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA 3/3**
- TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA NIIDEN HOITO
- LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

KUVA 4. Gradus 3-4 immuunivälitteisten haittojen ajallinen ilmaantuvuus a) IO-IO-kombinaatiohoidolla (ipilimumabi-nivolumabi) b) PD-1-monoterapialla (nivolumabi). ESMO Guidelines: Management of toxicities from immunotherapy. 2017





IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

Immunologisten tarkastuspisteen estäjien haittavai-
kutusten hyvä seuranta edellyttää, että tiedostetaan
potilaan saaman lääkehoidon erityispiirteet. On tär-
keää myös muistaa, että yhdistelmähoidot ovat sel-
keästi toksisempia kuin monoterapiana annettu hoi-
to, ja haitat tyypillisesti ilmenevät yhdistelmähoitoja
annettaessa varhaisemmassa vaiheessa. On hyvä
pitää mielessä harvinaistenkin haittojen mahdolli-
suus sekä se, että haittoja voi ilmaantua yhtäaikaan
useammassa eri kohde-elimessä.

IHOHAITAT

ENDOKRINOPATIAT

MAHA-SUOLIKANAVA- SEKÄ MAKSAHAITAT

KEUHKOHAITAT

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU	→
HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA	→
TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA NIIDEN HOITO	→
LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET	→

Ihohaitat



Endokrinopatia



Maha-suolikanava- sekä maksahaitat



Keuhkohaitat



Syöpäpotilaan sähkönen seuranta



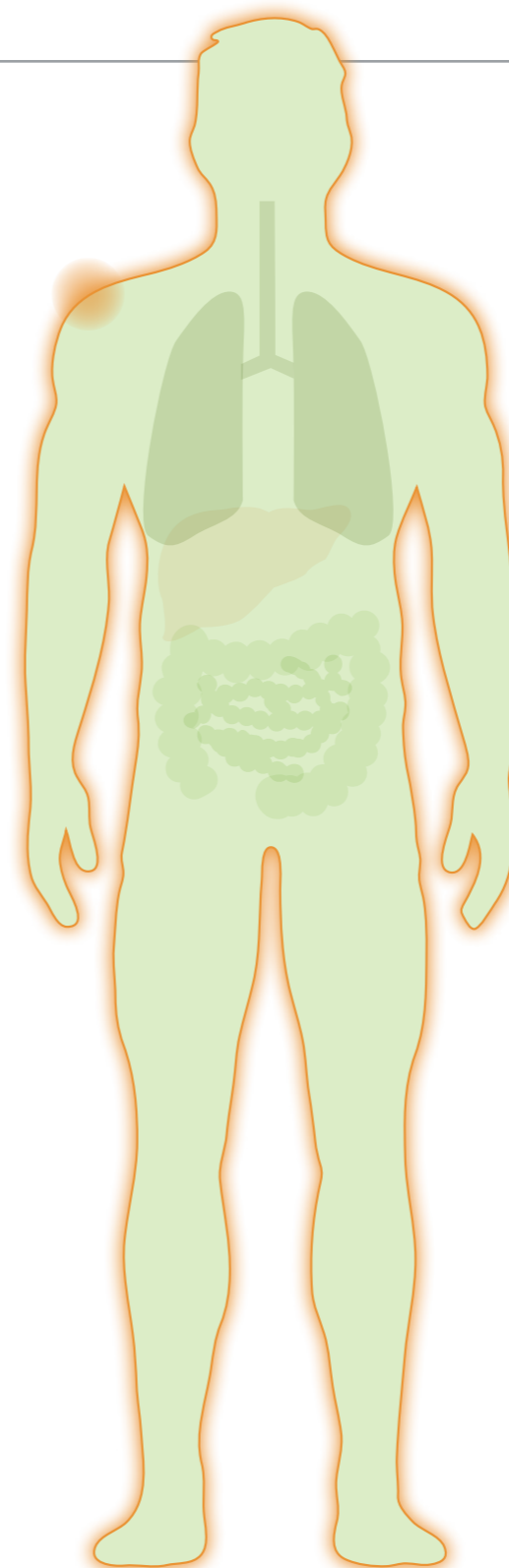


IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

IHOHAITAT

Noin 30 % monoterapiana PD-(L)1- ja noin 45 % CT-LA-4-vasta-ainehoitoa saavista potilaista saa immuunivälitteisenä pidettyjä iho- ja limakalvohaittoja, kuten ihottumaa tai kutinaa. Vähemmistö haitoista on vaikea-asteisia eivätkä ne yleensä aiheuta hoidon keskeytymistä. Ilohaittojen hoito pohjautuu kortisonivoiteiden ja tarvittaessa antihistamiinien käyttöön. Vakavien iho- ja limakalvohaittojen kohdalla tulee harkita systeemisen kortisonihoidon aloittamista sekä immunologisen hoidon keskeyttämistä.



HAITTAVAIKUTUSTEN
LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN
ETIOLOGIA



TYYPILLINEN
HAITTAVAIKUTUSKIRJO
JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN
OIRESEURANNAN
PERIAATTEET



IHOHAITAT



Endokrinopatia



Maha-suolikanava- sekä maksahaitat



Keuhkohaitat



Syöpäpotilaan sähkönen seuranta



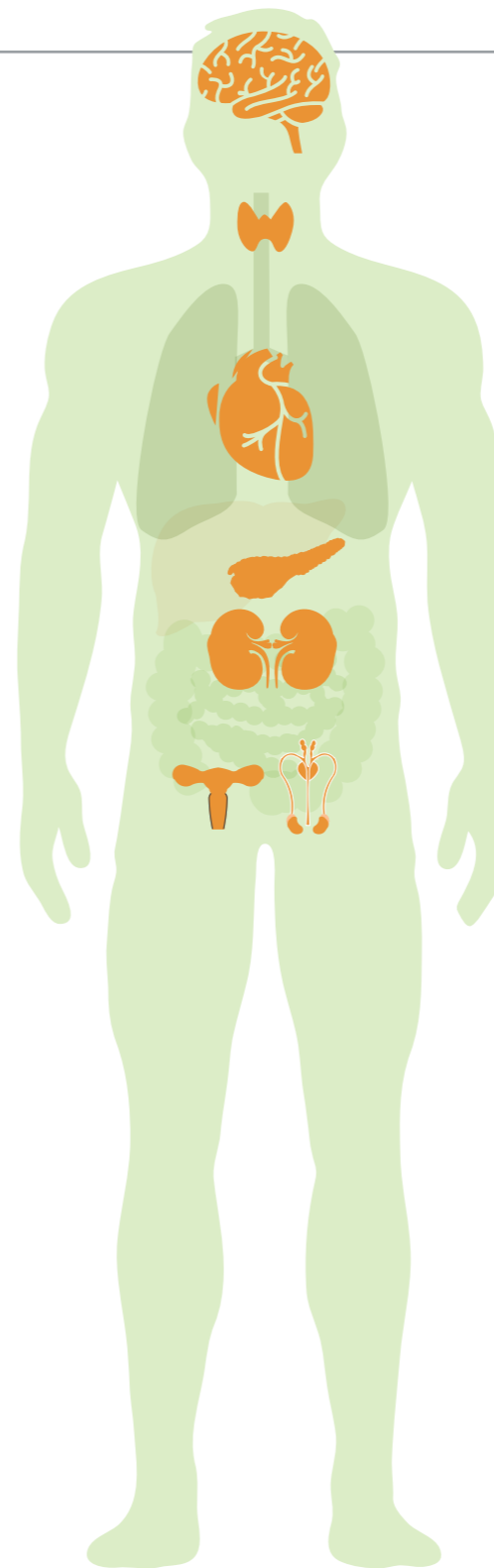


IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

ENDOKRINOPATIAT

Kilpirauhasen toimintahäiriöt ovat tyypillinen immuunivasteen tarkastuspisteen estäjien endokrinologinen haitta. Kilpirauhasen vajaatoiminnan esiintyvyys on 10 prosentin luokkaa PD-(L)1-hoitoja saavilla potilailla. Kliinisesti tyypillistä on subkliininen taudinkuva, jossa potilas on oireeton. Hypofysiitti on harvinainen ja mahdollisesti henkeä uhkaava haitta, jonka esiintyvyys CTLA-4-hoitoja saavilla potilailla on huomattavasti yleisempi PD-(L)1-lääkkeisiin verrattuna (<1%). Tyypin 1 diabetesta on kuvattu lähinnä PD-(L)1-hoitoa tai immunologista kombinaatiohoitoa saaneilla potilailla. Esiintyvyys on alle 1%. Endokrinologisten haittojen hoito perustuu kortisonihoitoon sekä mahdollisesti hormonikorvaushoitoihin. Immunologista lääkehoitoa voidaan usein jatkaa akuutin, vaikeasteisenkin oirekuvan väistyttyä.



HAITTAVAIKUTUSTEN
LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN
ETIOLOGIA



TYYPILLINEN
HAITTAVAIKUTUSKIRJO
JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN
OIRESEURANNAN
PERIAATTEET



Ihohaitat



ENDOKRINOPATIA



Maha-suolikanava- sekä maksahaitat



Keuhkohaitat



Syöpäpotilaan sähkönen seuranta





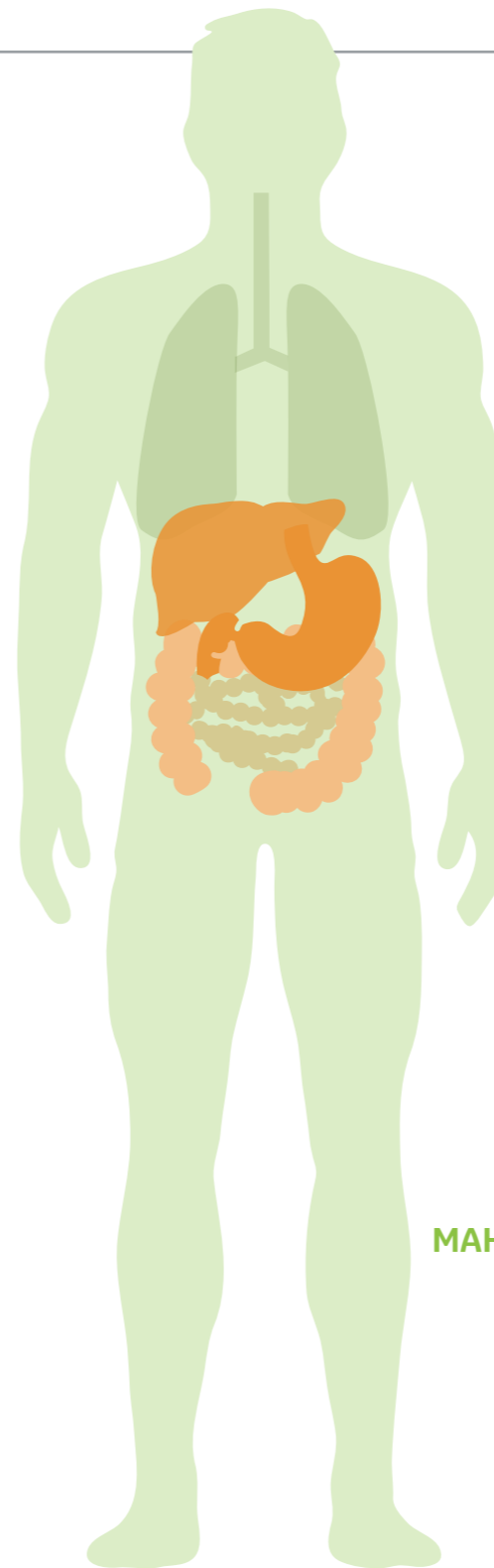
IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

MAHA-SUOLIKANAVA- SEKÄ MAKSAHAITAT

Pahoinvointi ja ripuli ovat melko yleisiä immuunivasteen tarkastuspisteiden estäjien haittavaikutuksia. Erityisesti ipilimumabia saaneilla potilailla ripulin esiintyvyys voi olla jopa 50 prosentin luokkaa, tyypillisesti PD-(L)1-hoitojen kohdalla ripulia ilmenee reilulla 10 prosentilla potilaista. Koliitti on mahdollisesti henkeä uhkaava ipilimumabi-hoidon haittavaikutus, sillä suoliperforaatioita on kuvattu 38. Sen sijaan PD-(L)1-vasta-ainehoidon yhteydessä vakavia suolistohaittoja ei juurikaan ole esiintynyt. Immunologisen yhdistelmähoidon haittavaikutuksena ilmenevä ripuli on tyypillisesti vaikea-asteista, ja se ilmaantuu hoidon varhaisemmassa vaiheessa. Erityisesti ipilimumabi-koliitti vaatii usein päivystyksellistä (iv-) kortisonihoidon aloitusta sekä tarkkaa seuranta ja johtaa siihen, että immunologinen hoito keskeytetään pysyvästi.

Hepatiitin esiintyvyys monoterapiaa saaneilla potilailla on 5-10 prosentin luokkaa, josta alle 2 % on haitta-asteeltaan vakavia. Yhdistelmähoidoissa (PD-(L)1+CTLA-4) hepatiitin esiintyvyys on korkeampi, jopa 30 %, ja vakava-asteisia haittoja on raportoitu noin 15 %. Jo gradus 2 -asteinen hepatiitti edellyttää taukoa immunologiseen hoitoon ja kortisonihoidon aloittamista. Mikäli oirekuva ei lieydy, tulee arvioida muiden immunosuppressiivisten lääkehoitojen tarvetta.



HAITTAVAIKUTUSTEN
LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN
ETIOLOGIA



TYYPILLINEN
HAITTAVAIKUTUSKIRJO
JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN
OIRESEURANNAN
PERIAATTEET



Ihohaitat



Endokrinopatia



MAHA-SUOLIKANAVA- SEKÄ MAKSAHAITAT



Keuhkohaitat



Syöpäpotilaan sähkönen seuranta



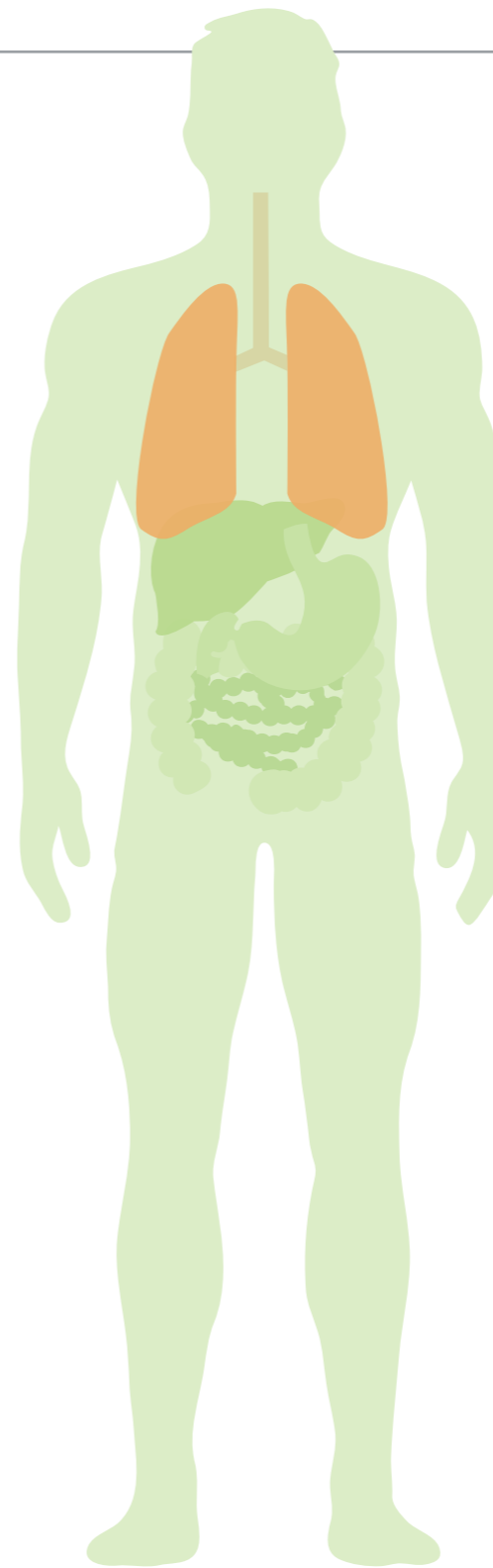


IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

KEUHKOHAITAT

Yskä ja hengenahdistus ovat yleisiä PD-(L)1-hoitojen haittavaikutuksia, joita esiintyy yli 30 prosentilla potilaista, joskin oirekuva on yleensä lieväästeinen. Pneumoniitti on harvinainen, mutta mahdollisesti henkeä uhkaava haittavaikutus, jonka esiintyvyys on noin 5 prosentin luokkaa, joista vakava-asteisten haittojen osuus on 1-2 % PD-(L)1-vasta-ainehoitoa saavilla potilailla. CTLA-4-monoterapiaa saavilla potilailla pneumoniittia on kuvattu vähemmän. Keuhko-oireiden ilmaantuessa tulee poissulkea pneumoniitin mahdollisuus, mikä yleensä vaatii kiireellistä kliinistä arviota ja mahdollisesti päivystyksellistä (iv-) kortisonin aloittamista. Immuunivälitteisen pneumoniitin kortisonihoito kestää tyypillisesti useita viikkoja, jolloin opportunisti-infektioiden mahdollisuus tulee pitää mielessä.



HAITTAVAIKUTUSTEN
LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN
ETIOLOGIA



TYYPILLINEN
HAITTAVAIKUTUSKIRJO
JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN
OIRESEURANNAN
PERIAATTEET



Ihohaitat



Endokrinopatia



Maha-suolikanava- sekä maksahaitat



KEUHKOHAITAT



Syöpäpotilaan sähkönen seuranta





IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA HAITTOJEN HOITO

LUE LISÄÄ ▶

SYÖPÄPOTILAAN SÄHKÖINEN SEURANTA

Syöpähoitoja saavat potilaat kärsivät monenlaisista oireista, joista useiden on osoitettu ennustavan huonompaa selviytymistä syövästä^{39, 40}. Syöpäpotilaiden sähköisen oireseurannan on osoitettu parantavan oireiden hallintaa, potilaiden elämänlaatua ja lisäävän elossaoloa pe-

rinteiseen seurantaan verrattuna^{41,42,43}. Oireiden tiiviimpi ja ajallisesti osuvampi seuranta, mikä on helposti toteutettavissa sähköisesti, antaa todennäköisesti tarkemman yksilöllisen hyöty- ja haittaprofiilin, mikä parantaa potilaan hoidon vaikutavuutta ja koettua laatua.

HAITTAVAIKUTUSTEN LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN ETIOLOGIA



TYYPILLINEN HAITTAVAIKUTUSKIRJO JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET



Ihohaitat



Endokrinopatia



Maha-suolikanava- sekä maksahaitat



Keuhkohaitat



SYÖPÄPOTILAAN SÄHKÖINEN SEURANTA





IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

Immunologisten syöpälääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset ovat melko tavallisia, mutta yleensä lieviä ja hyvin hoidettavissa. **Ne ovat kuitenkin hyvin monimuotoisia ja voivat olla peräisin mistä tahansa elimestä**, minkä vuoksi niiden huomaaminen voi olla vaikeaa. Tavallisimmat haittojen kohde-elimet ovat iho, maksa, paksusuoli, endokriiniset elimet ja keuhkot. Muiden elinten, kuten hermoston tai sydämen, haitat ovat harvinaisia, mutta ne voivat olla sitäkin vakavampia⁴⁴.

Tärkein asia syövän immunologisten hoitojen haittojen hoidossa on se, että ne todetaan riittävän aikaisin. Kun haittavaikutukset huomataan ajoissa, ne pystytään hoitamaan paremmin, eivätkä ne pääse kehittymään vaarallisen voimakkaiksi. Jo aloitettua syövän immunologista hoitoa pystytään myös todennäköisemmin jatkamaan myöhemmin, jos haitat eivät kehity liian vaikeiksi⁴⁵. On siis **erittäin tärkeää, että kaikki potilaiden kertomat uudet oireet hoitojen aikana otetaan vakavasti** ja oireen vaikeusasteen mukaan joko tiivistetään seurantaa tai aloitetaan mahdollisten haittojen aktiivinen hoito.

Immunologisten lääkkeiden aiheuttamien haittojen seurantaan tai havainnointiin ei ole tällä hetkellä olemassa vakiintunutta oirekyselyä tai seurantakäytäntöä. Eri klinikoilla on tämän takia erilaisia tapoja oireiden seurantaan. Tärkeintä kuitenkin on, että oireita seurataan säännöllisesti. Alla on ohjeita ja vinkkejä laadukkaaseen oireseurantaan immunologisten syöpähoitojen aikana.

- Tee **lista oireista, joita pitää seurata**. Näin kaikki tärkeimmät oireet tulee aina kysytyä. Tällä tavalla oireiden voimakkuutta voi myös verrata edelliseen kyselyhetkeen ja seurata mahdollisten oireiden kehitystä.
- **Oireet on hyvä kartoittaa jo ennen hoidon aloitusta**, jotta voi seurata oirekehitystä paremmin hoidon aikana.
- Tärkeää on oireiden **säännöllinen seuranta**. Eriyisesti hoidon alussa viikoittaiset oiresoitot tai oirekyselyt ovat tärkeitä. Alkuvaiheen tiiviimmän seurannan myötä potilas itse oppii miten vointia pitää tarkkailla ja että oireiden tarkkailu on tärkeää. Useimmat haittavaikutukset myös tulevat hoidon alkuvaiheessa (3 kk sisällä), vaikka ne toki voivat tulla paljon myöhemminkin.
- Myöhemmin hoidon aikana ja sen jälkeen potilasta kehoitetaan ottamaan yhteyttä heti, jos jotain uusia oireita tulee ja/tai entiset oireet voimistuvat. Lisäksi **mahdollisia oireita tulee kartoittaa aina käyntien yhteydessä**.
- Oireiden kartoitus on usein sairaanhoitajan vastuulla oiresoittojen tai käyntien yhteydessä. **Hoitavalle lääkärille tulee aina kertoa**, jos potilaan oireet ovat lisääntyneet tai muuttuneet.

HAITTAVAIKUTUSTEN
LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN
ETIOLOGIA



TYYPILLINEN
HAITTAVAIKUTUSKIRJO
JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN
OIRESEURANNAN
PERIAATTEET





IO-VALMISTEIDEN TYYPILLISET HAITAT, SEURANTA, HOITO

LAADUKKAAN OIRESEURANNAN PERIAATTEET

KYSY JA SEURAA POTILAALTA NÄITÄ OIREITA:

- ripuli
- vatsakivut/-krampit
- pahoinvointi/oksentelu
- muutokset suolen toiminnassa
- verinen/tumma uloste

- ihottuma
- kutina
- ihon värin muutokset

- käsien tai jalkojen heikkous
- vaikea seistä tai kävellä
- pistely tai puutumisen

- väsymys
- päänsärky
- suolen toiminnan muutokset
- kognitiiviset muutokset

- hengenahdistus
- yskä

- nivelkiput
- lihaskiput

MAHDOLLINEN HAITTAVAIKUTUKSEN KOHDE-ELIN:

VATSA/SUOLISTO

IHO

HERMOSTO

ENDOKRIININEN

KEUHKO

NIVELET/LIHAKSET

YLEISET OIREET, JOTKA VAATIVAT SEURANTAA:

kuume, näköhäiriöt, muutokset ruokahalussa, vaikeudet päivittäisissä askareissa, kipu, huimaus, sydämen tykytys/rytmihäiriöt

HAITTAVAIKUTUSTEN
LUOKITTELU



HAITTAVAIKUTUSTEN
ETIOLOGIA



TYYPILLINEN
HAITTAVAIKUTUSKIRJO
JA NIIDEN HOITO



LAADUKKAAN
OIRESEURANNAN
PERIAATTEET



IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET

Syövän immunologisten lääkkeiden haittavaikutukset voivat ilmaantua koska tahansa hoidon aikana, ja mikä on erittäin tärkeää muistaa, jopa kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. Joitain viitteitä oireiden esiintymisten ajankohdasta on (katso kuva 3. s. 12). Etukäteen on yleensä vaikea arvioida, kenelle haitat tulevat tai millaisina ne ilmaantuvat. Kahden syövän immunologisen lääkkeen yhdistelmähoidossa haitat ilmentyvät nopeammin ja voimakkaampina.

Mikäli hoidon aikana tulee uusia oireita, on syytä epäillä immuunivälitteistä tulehdusta, kunnes toisin todistetaan.

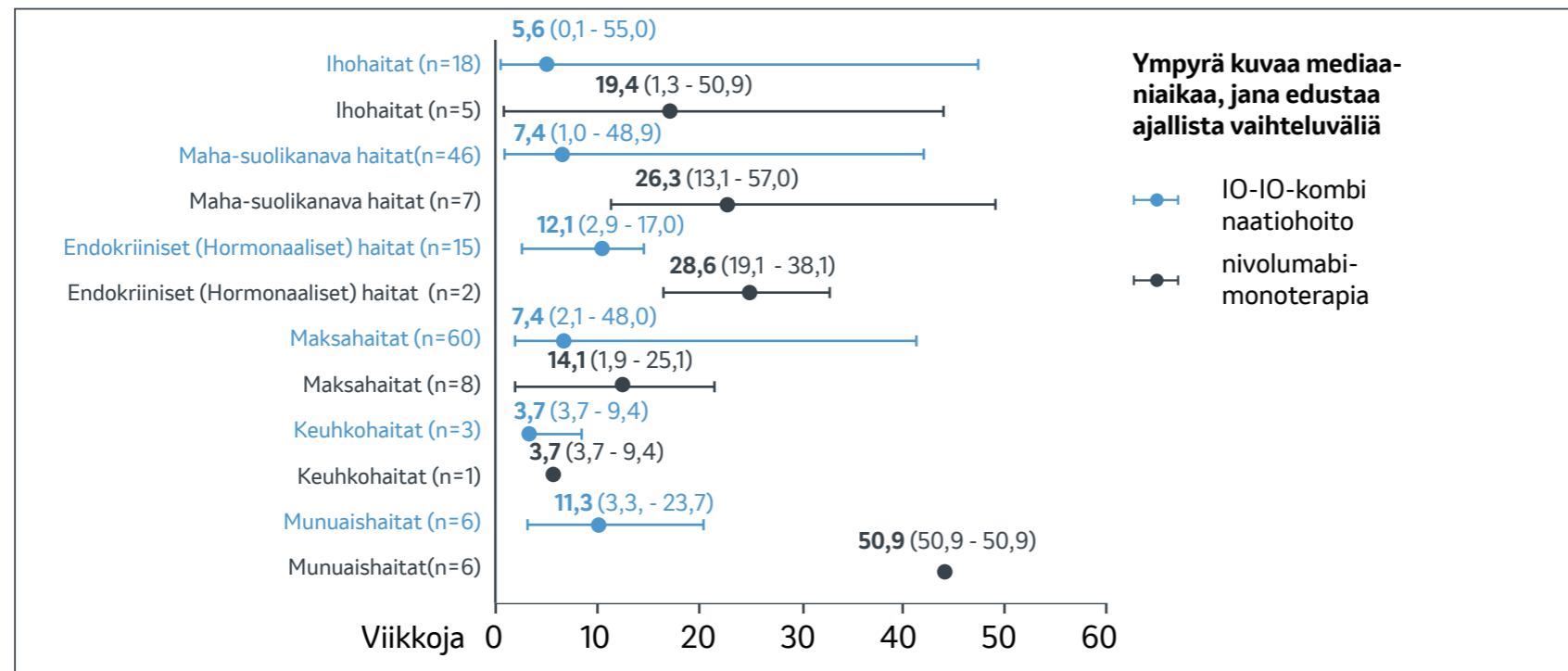
Immunologista hoitoa ei voi aloittaa, jos arvioidaan, että potilas ei selviytyisi mahdollisista oireiden hoidosta perussairauksiensa tai heikon hoitomyyntyvyyden vuoksi. Hoitoa ei voida aloittaa silloinkaan, jos herää epäily, ettei potilas ottaisi yhteyttä oireiden ilmaantuessa. Potilaan on oltava itse hyvin tietoinen siitä, millaista lääkehoitoa hän saa. Tässä auttaa potilaan hoitokortti, jossa on tietoa hänen saamastaan lääkkeestä.

Toiset haitoista aiheuttavat selkeitä oireita, jotka potilas pystyy tuntemaan ja tunnistamaan. (kuva 3). Toiset oireet näkyvät ainoastaan veriarvoissa. Tämän vuoksi omat, kattavat verikoepaketit syövän immunologisille lääkkeille ovat tärkeitä⁴⁶.

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON ERITYISPIIRTEET

POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN

YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA HOITOA SAAVALLE POTILAALLE



KUVA 4. Gradus 3-4 immuunivälitteisten haittojen ajallinen ilmaantuvuus a) IO-IO-kombinaatiohoidolla (ipilimumabi-nivolumabi) b) PD-1-monoterapialla (nivolumabi). ESMO Guidelines: Management of toxicities from immunotherapy. 2017

IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN 1/2



Väestön koulutustason nousu ja digitalisoituminen ovat johtaneet siihen, että potilaat etsivät tietoa ja osaavat käyttää sitä hyväksi paremmin.

Tämä vahvistaa potilaan aktiivisuutta ja vastuuta omassa hoidossa.

Potilaalle tarjotaan tietoa, mahdollisuuksia sekä haasteita, mutta lopulta hän kuitenkin rakentaa itse omaa elämäänsä omilla valinnoillaan^{47,48,49}.

Tutkimukset ovat kiistatta osoittaneet, että hyvin suunniteltu, toteutettu ja potilaslähtöinen ohjaus tukee potilaan selviytymistä kotona, vähentää uusia sairaalahoitajaksoja sekä vahvistaa potilaan tiedollisia valmiuksia⁵⁰.

Sairaanhoitajan on kyettävä arvioimaan potilaiden oireita ja tekemään päätöksiä oireiden hoidon kiireellisyydestä potilaan haastattelun ja kuulemansa perusteella⁵¹.

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN
HOIDON ERITYISPIIRTEET



POTILAAN SITOUTTAMINEN
IMMUNO-ONKOLOGISIIN
HOITOIHIN 1/2



YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAA-
MINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA
HOITOA SAAVALLE POTILAALLE





IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

POTILAAN SITOUTTAMINEN IMMUNO-ONKOLOGISIIN HOITOIHIN 2/2

Syövän immunologisissa hoidoissa potilaan hoidonohjauksen ja hoidon seurannan tarkoitus on saada potilas ottamaan vastuuta omasta hoidostaan sekä siihen mahdollisesti liittyvistä haitoista varmistamalla, että hän ymmärtää seuraavat asiat:

1 MITEN LÄÄKE TOIMII JA MITEN SE ANNETAAN.

Immunologisilla lääkkeillä pyritään tehostamaan elimistön immuunijärjestelmää ja sitä kautta saamaan elimistön oma immuunipuolustusjärjestelmä hyökkäämään syöpäsoluja vastaan.

2 MAHDOLLISET HAITAT.

Kun elimistön puolustusmekanismeihin puututaan, elimistö voi hyökätä myös omia kudoksiaan vastaan ja aiheuttaa autoimmuunitauteja ja vaikeita tulehduksia. Immunologisten hoitojen yhteydessä on tärkeää seurata oireita ja aloittaa niiden hoito nopeasti. Immunologisten hoitojen haittavaikutukset ovat erilaisia kuin solunsalpaajahoidoilla.

3 MITÄ JA KENELLE OIREISTA RAPORTOIDAAN.

Potilaalle kerrotaan, että hoidon yhteydessä esiintyvien oireiden tai haittavaikutusten tunnistaminen varhain voi vähentää niiden vaikeusastetta ja lyhentää niiden kestoa, jolloin potilasta voidaan hoitaa suunnitellusti. Potilaalle korostetaan, että hänen on raportoitava vähäisistäkin oireista sairaanhoitajalle tai lääkärille. Lieviltä vaikuttavat oireet saattavat kehittyä vakaviksi, jos niitä ei hoideta ajoissa. Potilasta pyydetään tarkkailemaan oireita (linkki oireistaan) ja raportoimaan poikkeavista oireista. Oireet saattavat ke-

hittyä viiveellä ja ilmetä vasta viikkojen tai kuukausien kuluttua viimeisestä annoksesta. Jos immuniteettiin liittyviä haittavaikutuksia epäillään, on tehtävä tutkimuksia syyn varmistamiseksi ja muiden syiden pois-sulkemiseksi.

4 MIKÄ MERKITYS TUTKIMUKSILLA JA VÄLIKONTROLLILLA ON

(jos sellainen on hoitoyksikössä käytössä). Lääkehoitojen aikana tehtävillä tutkimuksilla ja yhteydenotoilla pyritään puuttumaan ajoissa potilaan hoitoa vaativiin oireisiin tai haittoihin.

5 HOIDON TOTEUTUS.

Tarkistetaan kysymällä ja keskustelemalla, että potilas on ymmärtänyt hoitoon liittyvät pääasiat ja muistuta, että potilas voi aina tarvittaessa kysyä lisää.

6 MIHIN JA KENEEN POTILAS OTTAA TARVITTAESSA YHTEYTTÄ.

Varmistetaan, että potilaalla on tarvittavat yhteystiedot.

7 POTILAS SAA (KIRJALLISEN) YHTEENVEDON

hoidosta tai hoidon etenemisestä. Potilasta kannustetaan ja keuhetaan itsehoidon onnistumisesta.

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN
HOIDON ERITYISPIIRTEET



POTILAAN SITOUTTAMINEN
IMMUNO-ONKOLOGISIIN
HOITOIHIN 2/2



YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAA-
MINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA
HOITOA SAAVALLE POTILAALLE





IMMUNO-ONKOLOGISTA HOITOA SAAVAN POTILAAN VOINNIN SEURANTA

YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAAMINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTAHOITOA
SAAVALLA POTILAALLA

Potilaalle tulee kertoa, että syövän immunologisiin lääkkeisiin liittyy erityinen lisäseuranta. Mikäli potilas havaitsee oireita, hänen tulee kertoa niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu lääkevalmisteen valmisteselosteessa.

Mihin potilas ohjataan ottamaan yhteyttä:

1 HOITOVASTUUYKSIKKÖ:

Aukioloajat: _____ Yhteystiedot: _____
(tähän ensisijainen puhelinnumero)

- Yhteydenotto aukioloaikojen puitteissa puhelimitse (hankaloituneet oireet, muuta kysyttävää, kuten hoidon järjestelyyn liittyvät, ajanvaraukset)

2 YHTEYDENOTTO PÄIVYSTYSAIKANA:

Oman alueen päivystys, yhteystiedot: _____
tarkistetaan potilaan kanssa yhdessä

Päivystyksessä terveydenhuollon ammattihenkilöiden informointi IO-hoidosta.

3 POTILASKORTIN KÄYTTÖ:

- Oireiden seuranta ja merkitseminen kalenteriin päivittäin lääkejakson aikana, hoitajaksojen välillä sekä hoitojen jälkeen (klinikan käytännön mukaisesti).
- Potilaskortin kuljettaminen mukana ja esittäminen hoitavissa yksiköissä.

Terveydenhuollon ammattilainen voi ilmoittaa lääkitykseen liittyvistä haittavaikutuksista myös suoraan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle. Ilmoittamalla haittavaikutuksista saadaan tietoa kyseisen lääkevalmisteen turvallisuudesta, mikä on tärkeää tietoa myös lääkeyrityksille⁵⁴.

Potilaalla on oikeus saada ajantasaista ja oikeellista tietoa sairautensa hoidosta ja hoitavasta yksiköstä^{48,49}.

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN
HOIDON ERITYISPIIRTEET



POTILAAN SITOUTTAMINEN
IMMUNO-ONKOLOGISIIN
HOITOIHIN



YHTEYDENOTTOKANAVAN OHJAA-
MINEN SYÖVÄN IMMUNOLOGISTA
HOITOA SAAVALLE POTILAALLE



Tulostettava lomake
yhteystiedoista potilaalle (s.33)



FIMEA ▶





KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN
OIREHOIDON SEURANTAAN

- Veriuloste
- Verivirtsaisuus
- Näköhäiriö (sumentuminen)
- Rintakipu
- Yskä
- Ruokahalun lasku
- Ripuli
- Huimaus, pyörrytys
- Väsymys
- Kuume
- Päänsärky
- Kutina,
- Pahoinvointi
- Nivelkivut
- Ihottuma
- Hengenahdistus
- Mahakipu
- Oksentaminen
- Muita oireita

OIRESOITTOJEN
KYSELYPATTERISTO

(Oulun yliopistollinen sairaala (OYS), Sähköinen seuranta: Kaiku Health - 18 kysymystä)⁵⁶





KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN
OIREHOIDON SEURANTAAN

OIRESOITTOJEN
KYSELYPATTERISTO

POTILAALTA TARKISTETAAN EDELLISEN HOIDON JÄLKEEN:

- Onko esiintynyt voimakkaita sivuvaikutuksia?
Miten on pärjännyt kotona?
- Sairaala-, terveyskeskus- tai hammaslääkärikäyntejä?
- Uusia lääkkeitä käytössä?
- Kuumetta, flunssan tai muun infektion oireita?
- Kipua?
- Hengenahdistusta?
- Ripulia?
- Turvotusta, painon nousua tai laskua?
- Ongelmia ihon kunnon kanssa (vasta-aine hoidoissa erityisesti)?
- Myös pahoinvoinnista ja ruokahalusta kysytään, jos potilas pistää itse lääkkeen.
- Tarvittaessa potilaalle järjestetään ylimääräinen lääkärin vastaanotto ennen iv-lääkehoidon aloittamista hoitokuntoisuuden tarkistamiseksi.

(Kuopion Yliopistollinen sairaala (KYS), Kysymyslista IO-potilaiden oireista)





KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

OIRESOITTOJEN KYSELYPATTERISTO

Lääkehoitojen välisoitolla pyritään puuttumaan ajoissa potilaan hoitoa vaativiin oireisiin. Lieviltä vaikuttavat oireet saattavat kehittyä vakaviksi, jos niitä ei hoideta ajoissa. Oireet saattavat kehittyä viiveellä ja ilmetä vasta viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Jos syövän immunologista hoitoa saavalla potilaalla on jokin seuraavista oireista, konsultoi onkologia:

KEUHKOT:

- hengenahdistus
- yskä
- vinkuva hengitys

IHO:

- voimakas ihottuma, kutina tai ihon kuoriutuminen
- ihon keltaisuus

MAHA JA SUOLISTO:

- ripuli tai tihentynyt ulostamistarve
- verinen tai tummaksi värjäytynyt uloste tai virtsa
- vatsakipu tai vatsakrampit

SILMÄT:

- silmien keltaisuus
- sumentunut, näkökyky, kaksoiskuvat tai muut näköhäiriöt
- silmien kipu ja punoitus

MUUT:

- kuume
- huimaus
- päänsärky ja muutokset käyttäytymisessä
- lihaskivertäisy
- nivelkipu
- käsien ja jalkojen puutuminen tai pistely
- sydämen tykytys tai epäsäännöllinen rytmi

(Päijät-Hämeen keskussairaala (PHKS), Syöpätautien poliklinikka)



KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

OIRESOITTOJEN
KYSELYPATTERISTO

SYÖVÄN IMMUNOLOGISEN HOIDON HAITTOJEN KIRJO:

Tulehdustilat kehittyvät asteittain. Tavallista on, että ihoperäiset ja kilpirauhasperäiset haitat ilmaantuvat ensin. Muut endokrinologiset haitat taas voivat ilmentyä useamman kuukauden jälkeen. Endokrinologiset haitat voivat olla pysyviä, muut haitat useimmiten korjaantuvat kortisonihoidon tai muun immunosuppressiivisen hoidon myötä.

ELINKOHTAISIA HAITTOJA:

- **IHO:** Kutina, urtikaria, vitiligo, hypopigmentaatio, pemfigoidi, jne
- **GI-PERÄISET:** koliitti, hepatiitti, pankreatiitti, gastriitti
- **KEUHKOT:** Pneumonia, pneumoniitti
- **ENDOKRINOLOGISET:** Tyreoidiitti (hypo ja/tai hypertyreoosi), hypofysiitti, adrenaliitti, DM1
- **NIVEL- JA LIHASPERÄISET:** artralgia, artriitti, myosiitti
- **SYDÄN:** Myokardiitti, perikardiitti
- **SILMÄPERÄISET:** Uveiitti, iriitti, kuivasilmäisyys

Haittojen hoito riippuu
haittojen vaikeusasteesta:
REAGOI AJOISSA!
Viive kortisonialoituksessa
saattaa edistää vaikeiden
haittojen sekä hengenvaa-
rallisten komplikaatioiden
kehittymistä.

(HUS, Syöpäkeskus: Immunoterapiahaittojen diagnostiikka ja hoito-ohje (2019))



KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

OIRESOITTOJEN KYSELYPATTERISTO

SULJE POIS MUUT SYYT

(esim. progressio, infektiio):

- Aloitetaan antibiootti tai viruslääke jos ei voida varmuudella sulkea pois infektiota
- Keskeytetään tai lopetetaan syövän immunologinen hoito riippuen oireen vakavuudesta. Kun kortisoni on purettu matalaan annokseen (annos enintään Prednisolon 10 mg x1 tai vastaava), voidaan päättää hoidon jatkosta.
- Muistetaan, että myöhäinen toksisiteetti on mahdollista.
- Konsultoidaan oireesta riippuen endokriologia, gastroenterologia, nefrologia, neurologia, jne. (muistetaan kuitenkin, että syövän immunologisten hoitojen haitat eivät ole kovin tuttuja muilla erikoisaloilla).
- Muistetaan kirjata sairaskertomustekstin päivystyskäyntejä ajatellen, että potilas saa syövän immunologista hoitoa ja siihen voi liittyä autoimmuunihaittoja.
- **Gradus 1-2 -tason haitat:** hoidetaan oireenmukaisesti, pienellä kortisoniannoksella sekä tehostetulla seurannalla (2-3 päivän välein).
- **Gradus 3-4 -tason haitat:** hoidetaan korkea-annoksisella steroidilla.
- Kun oireet helpottuvat, kortisonin purku toteutetaan hitaasti (> kuukaudessa), jotta oireet eivät uusiutuisi.
- Oirehoidon aikana pitkittyvät tai pahe-nevat Gradus 1-2 -tason haitat pitää hoitaa kuten Gradus 3-4 -tason haitat.
- Harkitaan profylaktista antibioottia (PCC -> Cotrim) ja luustolääkettä, jos potilas tarvitsee kortisonitukea pitkään.

(HUS, Syöpäkeskus: Immunoterapiahaittojen diagnostiikka ja hoito-ohje (2019))





KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN OIREHOIDON SEURANTAAN

Hoitajan soitto potilaalle infuusioiden välissä. Soitot hoidon aloitukseen liittyen esimerkiksi kolmen syklin ajan. Jos potilaalla on uusia, hoidon aikana ilmaantuneita oireita, ilmoitetaan lääkärille.

OIRESOITTOJEN
KYSELYPATTERISTO

- Onko tullut uusia oireita tai vaivoja?
- Onko ihon kutinaa tai ihottumia?
- Onko ripulia tai vatsakipua?
- Onko yskää tai hengenahdistusta?
- Onko rintakipua tai rytmihäiriöitä?
- Onko väsymystä?
- Onko päänsärkyä tai pahoinvointia?
- Onko nivel- tai lihassärkyjä?
- Onko kuumetta?

(Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS), IO-hoitoja saavien potilaiden oirekysely. Mattila K., lupa)





KÄYTÄNNÖN TYÖKALUJA

ESIMERKKEJÄ KÄYTÄNTÖÖN IO-HOITOA SAAVAN POTILAAN
OIREHOIDON SEURANTAAN

OIRESOITTOJEN
KYSELYPATTERISTO

SYÖVÄNHOIDON VERKKOPOLIKLINIKKA (NOONA) SYÖPÄPOTILAIDEN VOINNIN SEURANNASSA

Raportoitavia oireita (Noonan kautta):

- Kyhmyt, patit
- Tuntohäiriö tai lihasheikkous
- Kipu
- Hengitysoireet
- Turvotus
- Muutokset yleisilassa
- Väsymys ja voimattomuus
- Pahoinvointi tai oksentelu
- Virtsaamisoireet

Lisää oireita:

- Iho-oireet tai kutina
- Silmäoireet
- Päänsärky tai huimaus
- Vilunväristykset
- Verenpaineen muutos
- Niveloireet
- Sukupuolitoimintojen häiriöt
- Syömisen tai suun limakalvojen ongelmat
- Henkinen suorituskyky
- Muutokset painossa
- Mielialaoireet
- Tulehdusoireet tai kuumeilu
- Hiusten muutokset
- Suonenvedot
- Vatsa- ja suolisto-oireet
- Muu oire?

(Tampereen yliopistollinen sairaala TAYS, Syöpätautien poliklinikka. Syövänhoidon verkkopoliklinikka. 2018.
[https://www.tays.fi/fi-FI/Ohjeet/Potilasohjeet/Syopataudit/Syovanhoidon_verkkopoliklinikka_NOONA_sy\(80697\);](https://www.tays.fi/fi-FI/Ohjeet/Potilasohjeet/Syopataudit/Syovanhoidon_verkkopoliklinikka_NOONA_sy(80697);)
Noona Healthcare. <http://www.noona.com/>)



YHTEYDENOTTOLOMAKE POTILAALLE

HOITOVASTUUYKSIKÖ:

Aukioloajat:

Yhteystiedot:

(tähän ensisijainen puhelinnumero)

Yhteydenotto aukioloaikojen puitteissa puhelimitse.

YHTEYDENOTTO PÄIVYSTYSAIKANA:

Oman alueen päivystys, yhteystiedot:



REFERENSSIT

1. Miller DR. A tribute to Sidney Farber-- the father of modern chemotherapy. *Br J Haematol* 2006;134:20-26. BJJH6119 [pii]
2. Hellstrom KE, Hellstrom I. Cellular immunity against tumor antigens. *Adv Cancer Res* 1969;12:167-223. S0065-230X(08)60331-0 [pii]
3. Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, Minasian LM, Basch E, Dueck AC, Cella D, Reeve BB. A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. *Support Care Cancer* 2013;21:1525-1550. 10.1007/s00520-012-1688-0 [doi]
4. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313:1485-1492. 10.1056/NEJM198512053132327 [doi]
5. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, Simon P, Lotze MT, Yang JC, Seipp CA. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988;319:1676-1680. 10.1056/NEJM198812223192527 [doi]
6. Klebanoff CA, Acquavella N, Yu Z, Restifo NP. Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? *Immunol Rev* 2011; 239: 27-44. 10.1111/j.1600-065X.2010.00979.x [doi]
7. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, Wunderlich JR, Nahvi AV, Helman LJ, Mackall CL, Kammula US, Hughes MS, Restifo NP, Raffeld M, Lee CC, Levy CL, Li YF, El-Gamil M, Schwarz SL, Laurencot C, Rosenberg SA. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol* 2011;29:917-924. 10.1200/JCO.2010.32.2537 [doi]
8. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005;23:515-548. 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611 [doi]
9. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008;8:467-477. 10.1038/nri2326 [doi]
10. Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discov* 2015; 5:915-919. 10.1158/2159-8290.CD-15-0563 [doi]
11. McAfee MS, Blattman JN. Combating chronic T-cell exhaustion. *Immunotherapy* 2012;4:557-560. 10.2217/imt.12.46 [doi]
12. Antoine P, Orlslagers V, Huygens A, Lecomte S, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Functional exhaustion of CD4+ T lymphocytes during primary cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2012;189:2665-2672. 10.4049/jimmunol.1101165 [doi]
13. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006;439:682-687. nature04444 [pii]
14. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454. 10.1056/NEJMoa1200690 [doi]
15. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264. 10.1038/nrc3239 [doi]
16. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721-1728. 10.1001/jamaoncol.2018.3923 [doi]
17. Haanen JBAG., Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018. 10.1093/annonc/mdy162 [doi]
18. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS, Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 9-z. 10.1186/s40425-017-0300-z [doi]
19. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint



REFERENSSIT

inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60. 10.1016/j.ctrv.2016.02.001 [doi]

20. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh A J, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-723. 10.1056/NEJMoa1003466 [doi]

21. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, LM Rollin, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34. 10.1056/NEJMoa1504030 [doi]

22. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbe C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suci S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845-1855. 10.1056/NEJMoa1611299 [doi]

23. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgil SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR, OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389:255-265. S0140-6736(16)32517-X [pii]

24. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785-792. 10.1200/JCO.2015.66.1389 [doi]

25. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbe C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without

BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-330. 10.1056/NEJMoa1412082 [doi]

26. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Aren Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135. 10.1056/NEJMoa1504627 [doi]

27. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crino L, Blumenschein Jr GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639. 10.1056/NEJMoa1507643 [doi]

28. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P, CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. 10.1056/NEJMoa1510665 [doi]

29. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A, KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532. 10.1056/NEJMoa1503093 [doi]

30. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro Jr G, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550. 10.1016/S0140-6736(15)01281-7 [doi]

31. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N*



REFERENSSIT

Engl J Med 2016;375:1823-1833. 10.1056/NEJMoa1606774 [doi]

32. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28: iv11-iv142. 10.1093/annonc/mdx225 [doi]

33. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA, IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379:2108-2121. 10.1056/NEJMoa1809615 [doi]

34. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092. 10.1056/NEJMoa1801005 [doi]

35. Li H, Ma W, Yoneda KY, Moore EH, Zhang Y, Pu LL, Frampton GM, Molmen M, Stephens PJ, Li T. Severe nivolumab-induced pneumonitis preceding durable clinical remission in a patient with refractory, metastatic lung squamous cell cancer: a case report. J Hematol Oncol 2017;10:6-z. 10.1186/s13045-017-0433-z [doi]

36. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, Brahmer JR, Carvajal RD, Hammers HJ, Puzanov I, Hodi FS, Kluger HM, Topalian SL, Pardoll DM, Wigginton JM, Kollia GD, Gupta A, McDonald D, Sankar V, Sosman JA, Atkins MB. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol 2015;33:2013-2020. 10.1200/JCO.2014.58.1041 [doi]

37. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie T, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbe C. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010;11:155-164. 10.1016/S1470-2045(09)70334-1 [doi]

38. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:406-417. 10.1111/apt.13281 [doi]

39. Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE, Teunissen SC. Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 2012;84:130-148. 10.1016/j.critrevonc.2012.02.011 [doi]

40. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, MacGillivray S. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. J Clin Oncol 2014;32:1480-1501. 10.1200/JCO.2013.53.5948 [doi]

41. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. JAMA 2017;318:197-198. 10.1001/jama.2017.7156 [doi]

42. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2016;34:557-565. 10.1200/JCO.2015.63.0830 [doi]

43. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, Bourgeois H, Senellart H, Tremolieres P, Lizee T, Bennouna J, Urban T, El Khouri C, Charron A, Septans AL, Balavoine M, Landry S, Solal-Celigny P, Letellier C. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. J Natl Cancer Inst 2017;109. 10.1093/jnci/djx029 [doi]

44. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266.

45. Ledezma B, Heng A. Real-world impact of education: treating patients with ipilimumab in a community practice setting. Cancer Manag Res 2013;6:5-14.

46. Mattila K, Mäkelä S, Hernberg M, Vihinen P. Immuuniaktivaation vapauttajien haittavaikutukset - Miten tunnistaa ja hoitaa? Suomen Lääkärilehti 6/2018;73:373-376.

47. Kyngäs H, Kääriäinen M, Poskiparta M, Johansson K, Hirvonen E, Renfors T. Ohjaaminen hoitotyössä. Helsinki, WSOY Oppimateriaalit Oy 2007.



REFERENSSIT

48. Laki potilaan asemasta ja oikeuksista 785/1992. <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1992/19920785>

49. Terveysturvallisuuslaki 1326/2010 (50§, 51§). <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101326>

50. Lipponen, K. Potilasohjauksen toimintaedellytykset. Oulun yliopiston väitöskirja 2014.

51. Wahlberg A, Wredling R. Telephone nursing: Calls and caller satisfaction. *International Journal of Nursing Practice* 1999.

52. Arellano M, Brao E, Vilajosana E, Sala R, Lopez I, Domingo E, Fernandez P, Martin Liberal, Montserrat M, Rivera J, Nadal E. What do cancer patients know about their immunotherapy treatment? EONS12 at ESMO2019 Congress, poster 2019.

53. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013 Jun 11;13:211.

54. Fimean ohje lääkkeiden haittavaikutuksista ilmoittamisesta. https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus_ja_tieto/laakkeiden_turvallisuus/haittavaikutuksista_ilmoittaminen

55. Howell D, Molloy S, Wilkinson K, Green E, Orchard K, Wang K, Liberty J. Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1846-58.

56. Iivanainen S, Alanko T, Peltola K, Konkola T, Ekström J, Virtanen H, Koivunen J. P. 2019. ePROs in the follow-up of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2019;145:765-774.

57. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, MacGillivray S. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1480-501.



LYHENTEET

- HER-2** human epidermal growth factor receptor ²
- EGFR** epidermal growth factor receptor
- PD-1** programmed cell death-¹
- PD-L1** programmed death-ligand ¹
- CTLA-4** cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen ⁴
- CTCAE** common terminology criteria for adverse events





Suomen Syöpäsairaanhoitajat ry
yhteistyössä MSD: kanssa

Työryhmä:

Sanna Iivanainen, OYS • Oili Papinaho, OYS • Paula Karlsson, PHHYKY
Maria Silvonniemi, TYKS • Sari Tukiainen, TYKS

