

Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare

Nationella regimbiblioteket - stöddokument

Översatt från danska, anpassat till svenska förhållanden och uppdaterat i omgångar:

Gustav Ullenhag, överläkare i onkologi, professor i cancerimmunoterapi, Akademiska sjukhuset, huvudansvarig. Eventuella förbättringsförslag emottages tacksamt: Gustav.Ullenhag@IGP.uu.se

Helena Ullgren, specialistsjuksköterska i onkologi, Karolinska sjukhuset

Helena Filipsson Nyström, docent, överläkare i endokrinologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Ann Knight, överläkare och docent i reumatologi. Akademiska sjukhuset

Dokumentet är förankrat i Svenska MelanomStudieGruppen (SMSG) och flera i denna grupp har aktivt bidragit:

Ana Carneiro, docent, överläkare i onkologi, Skånes Universitetssjukhus

Kari Nielsen, överläkare och docent i dermatologi, Skånes Universitetssjukhus

Lars Ny, överläkare och docent i onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Ursprungliga redaktörer:

Inge Marie Svane, överläkare och professor i onkologi, Herlev Hospital

Henrik Schmidt, överläkare i onkologi, Aarhus Universitetshospital Lars

Bastholt, överläkare i onkologi, Odense Universitetshospital

Var god se även ”Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi” som också är utlagt på Nationella regimbiblioteket och är särskilt värdefullt för kontaktsköterskor inte minst vid telefonrådgivning.

Version 2022-04-14

Innehållsförteckning

Allmänt om biverkningar i samband med behandling med checkpointhämmare	3
Biverkningspanorama vid singelbehandling med PD-1 hämmare	4
Biverkningskinetik vid behandling med checkpointhämmare	5
Patientkort – immunterapi.....	6
Information – immunterapi - Ansvarig läkare	7
Blodprovskontroller.....	8
Tabell provtagningschema.....	9
Gradering av biverkningar (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0, CTCAE)	10
Hantering av hudtoxicitet	11
Exantem (med eller utan klåda).....	12
Klåda (med eller utan utslag).....	12
Potentiellt livshotande toxiska hud- och slemhinnereaktioner.....	13
Hantering av diarré, kolit.....	14
Hantering av gastrointestinal toxicitet	15
Hantering av behandlingsrelaterade endokrinopatier.....	16
Hantering av endokrinopatier exklusive thyroidearubbningar.....	19
Hantering av immunrelaterad levertoxicitet.....	20
Hantering av levertoxicitet	21
Hantering av immunrelaterad pulmonell toxicitet	22
Hantering av pulmonell toxicitet.....	22
Okulär toxicitet.....	23
Hantering av okulär toxicitet	23
Hantering av myokardit.....	24
Hantering av neurotoxicitet.....	26
Hantering av immunrelaterad njurtoxicitet.....	27
Hantering av hematologisk och reumatologisk toxicitet.....	28
Allmänt om steroidbehandling av immunrelaterade biverkningar.....	30
Behandling vid autoimmun sjukdom.....	32
Vaccinering i samband med immunterapi.....	32
Referenser.....	33

Allmänt om biverkningar i samband med behandling med checkpointhämmare

CTLA-4 och PD-1/PD-L1-antikropparna utövar sin aktivitet på aktiverade T-celler i immunsystemet. Antikropparna blockerar två av de naturliga bromsarna på T-cellerna, vilket möjliggör en immunologisk reaktion riktad mot patientens tumörceller.

På grund av dessa verkningsmekanismer kan det uppstå immunrelaterade biverkningar, som i de flesta fall är lindriga, men som kan bli allvarliga och kräva behandling. Patienterna instrueras att kontakta läkare även vid relativt lätta symtom för bedömning av om dessa ska undersökas närmare och behandlas. Det är en fördel om varje patient har en kontaktsjuksköterska som aktivt och kontinuerligt följer upp patienten avseende biverkningar. **Det är viktigt med en snabb och adekvat reaktion på dessa immunrelaterade biverkningar. Samtidigt är det viktigt att inte sätta in kortisonbehandling i onödan då denna kan minska och i värsta fall ta bort behandlingseffekten.** En grundregel är att sätta ut checkpointhämmarbehandlingen om steroidbehandling mot biverkningarna är indicerad.

I denna manual beskrivs biverkningar och ges vägledning för diagnostik, behandling och uppföljning av biverkningar i olika organ, främst med hjälp av algoritmer.

Biverkningar av grad 3–4 vid användning av CTLA4-antikroppar ses hos 1/4 av de behandlade och när det gäller PD1-antikroppar hos 1/10 vid spridd sjukdom medan frekvensen är något högre i adjuvantsituationen. Samma typ av biverkningar ses för båda antikropsgrupperna, men man ser sällan samma biverkningar hos patienter som får olika behandlingstyper i följd.

Om antikroppar mot CTLA4 och PD-1/PD-L1 kombineras ökar risken för biverkningar av grad 3–4 så att hälften drabbas vid en hög (3 mg/kg) och 1/3 vid en låg (1 mg/kg) ipilimumabdos. Om anti-CTLA4 används direkt efter avslutad anti-PD-1/PD-L1 har en ökad risk för biverkningar beskrivits, jämförbar med risken vid kombinationsbehandling.

Slutligen är det viktigt att veta att den enskilde patienten kan få immunrelaterade biverkningar i flera organsystem. Detta är särskilt vanligt hos patienter som får kombinerad immunbehandling. Dessutom måste man vara uppmärksam på att biverkningarna kan uppträda sent under och även efter avslutad behandling.

Alla biverkningar graderas i enlighet med CTCAE version 4.03¹. Fördjupande litteratur om hantering av immunrelaterade biverkningar.²⁻¹⁰

Faktaruta 1

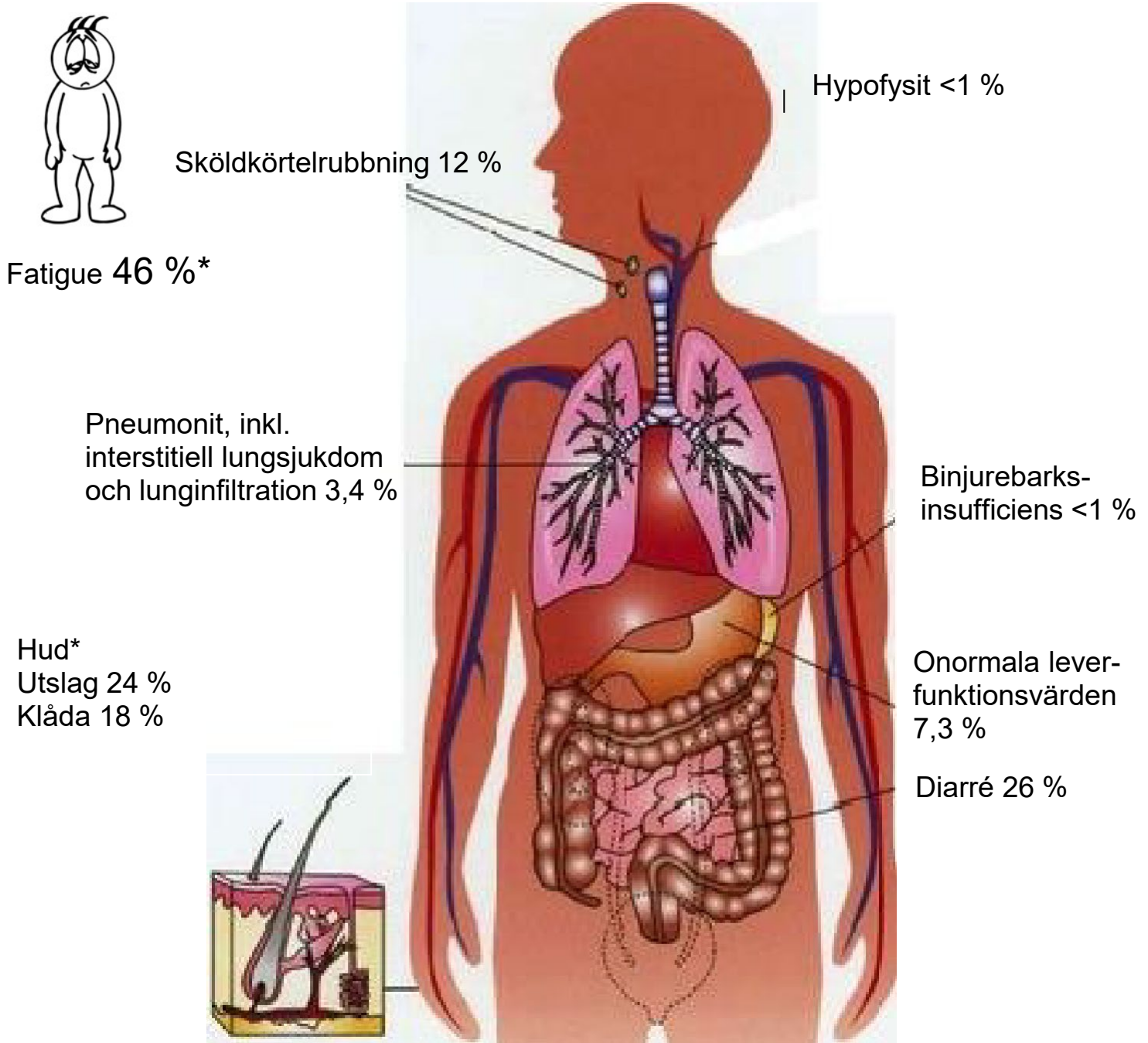
CTLA-4 antikroppar:

Ipilimumab (Yervoy®)
Tremelimumabquam.

PD-1/PD-L1 antikroppar

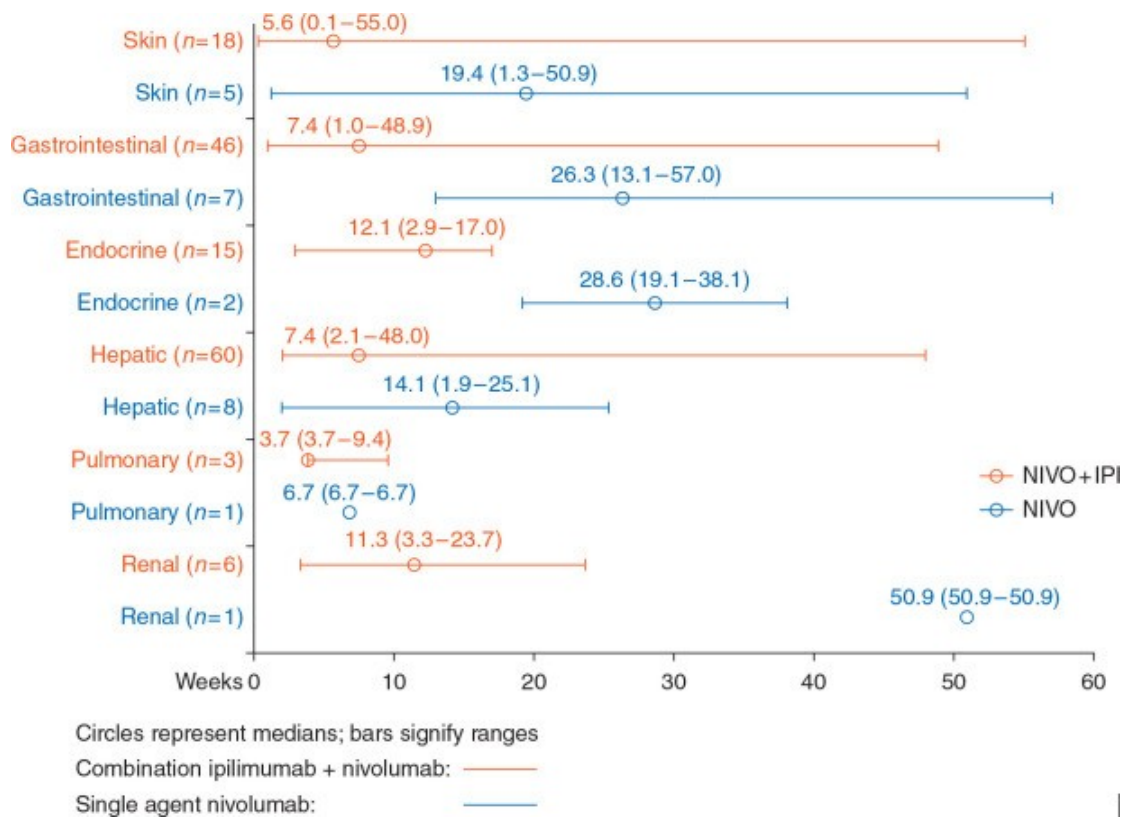
Nivolumab (Opdivo®)
Pembrolizumab (Keytruda®)
Atezolizumab (Tecentriq®)
Durvalumab (Imfinzi®)
Avelumab (Bavencio®)
Cemiplimab (Libtayo®)

Biverkningspanorama vid singelbehandling med PD-1 hämmare



*I den sammanslagna datan från alla tumörtyper med nivolumab som monoterapi (n = 3771) med en minsta uppföljningstid på 2,3 till 28 månader, vanligast (≥ 10 %) förekommande biverkningarna. Alla grader. Augusti 2021

Biverkningskinetik vid behandling med checkpointhämmare



Patientkort – immunterapi

Immunterapi

När man får immunterapi finns det risk för allvarliga biverkningar. Dessa ska upptäckas så tidigt som möjligt och därför är det viktigt att du kontaktar sjukhuset om du får något av följande symtom:

- Pneumonit: biverkning i lungorna som ger nyuppkommen torrhosta och andnöd.
- Diarré/kolit: biverkning i tarmarna som ger ökat antal avföringar eventuellt tillsammans med magsmärtor, blod i avföringen eller mörk och illaluktande avföring.
- Nefrit: biverkning i njurarna som ger mörkfärgad urin, skummande urin eller mycket grumlig urin.
- Hormonrubbingar: biverkning i hormonproducerande körtlar. Svåra att känna igen: huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärtor bakom ögonen, depression, synrubbingar.
- Dermatit: biverkning i huden som ger rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarligare tecken.
- Polymialgia reumatika och artrit: biverkning i lederna.
- Neurit: biverkningar i nervsystemet som påverkar t.ex. medvetandegrad samt styrka och känsel i armar och ben.

Kontaktuppgift

E-post till

kontaktsjuksköterska: _____

Telefonnummer till kontaktsjuksköterska
dagtid: _____

Kontakt kvällstid: _____

Vid uttalade, plötsliga symtom sök akutmottagningen!

Information – immunterapi - Ansvarig läkare

Bäste kollega,

Denna patient har inlett behandling med immunterapi. Vi vill därför uppmärksamma dig på att immunterapin kan medföra biverkningar som påminner om autoimmuna sjukdomar. Det är viktigt att dessa biverkningar upptäcks tidigt och att korrekt behandling sätts in så snabbt som möjligt.

Om några av nedanstående symtom visar sig bör behandlande sjukhus kontaktas akut för råd och vägledning:

- ✓ Pneumonit: visar sig som nyuppkommen torrhosta och andnöd.
- ✓ Diarré/kolit: visar sig som ökat antal avföringar eventuellt tillsammans med magsmärtor, blod i avföringen eller mörk och illaluktande avföring.
- ✓ Nefrit: visar sig som mörkfärgad urin, skummande urin eller mycket grumlig urin.
- ✓ Endokrina biverkningar: svåra att känna igen: huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärtor bakom ögonen, depression, synrubbningar.
- ✓ Polymialgia reumatika och artrit.
- ✓ Dermatit: visar sig som rodnad och utslag, ofta med klåda.
Vätskande sår är ett allvarligare tecken.

Det kan även förekomma biverkningar i andra organsystem: neurologiska, hematologiska, vaskulära, okulära osv.

För hantering av dessa immunologiska biverkningar krävs specifika åtgärder. Tidig intervention kan vara AVGÖRANDE för att bromsa biverkningarna, som kan bli livshotande. Det är därför viktigt att behandlade klinik kontaktas tidigt.

Kontaktuppgifter

Blodprovskontroller

Före start av behandling tas följande baslinjebloodprover:

- blodstatus (hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter)
- CRP, amylas, Ca
- kreatinin, kalium, natrium, glukos,
- albumin, alkaliskt fosfatas, ASAT, bilirubin, LD, TSH, fritt T4

Vid behandling varannan vecka tas inför varje behandling CRP, amylas, kreatinin, kalium, natrium, glukos, albumin, alkaliskt fosfatas, ASAT, bilirubin, LD, amylas samt CRP och inför varannan behandling tas alla baslinjeprover.

Vid behandling var tredje, var fjärde eller var sjätte vecka tas alla baslinjeprover inför varje behandling.

Extra provtagningar läggs in vid behov och vid misstanke om endokrin toxicitet tas även:

- kortikotropin (ACTH)
- FSH, LH, estradiol (kvinnor)
- FSH, LH, testosteron (män).
- kortisol (med fördel kl 8 på morgonen)

Efter behandlingens avslutande rekommenderas provtagning (baslinjeprover) 1gg/månad under 6 månader.

Ytterligare provtagningar läggs in när kliniskt indicerat.

Tabell provtagningschema.

Tidpunkt	Singelbehandling varannan vecka	Singelbehandling var 3:e, 4:e eller var 6:e vecka	Kombinations-immunterapi
Inför Behandlingsstart	Blodstatus, (hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter) CRP, amylas, Ca kreatinin, kalium, natrium, glukos, albumin, alkaliskt fosfatas, ASAT, bilirubin, LD TSH, fritt T4	Blodstatus, (hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter), CRP, amylas, Ca kreatinin, kalium, natrium, glukos, albumin, alkaliskt fosfatas, ASAT, bilirubin, LD, TSH, fritt T4	Som inför singelbehandling + EKG, Troponin (TnT el Tnl) NT- proBNP
Inför varje behandling	CRP, amylas, kreatinin, kalium, natrium, glukos, albumin, alkaliskt fosfatas, ASAT, bilirubin, LD, amylas samt CRP	Som inför behandlingsstart	Som inför singelbehandling
Inför varannan behandling	Som inför behandlingsstart		
En gång/månad under ½ år efter avslutad behandling	Som inför behandlingsstart	Som inför behandlingsstart	Som inför behandlingsstart

Se sidan 24 för ytterligare råd då kombinerad immunterapi ges.

Gradering av biverkningar (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0, CTCAE)

För olika organsystem finns specifika kriterier uppsatta. På övergripande nivå kan följande definition av biverkningar användas (CTCAE)

Grad 1	Mild; asymtomatisk eller milda symtom; Kliniskt eller diagnostiskt fynd utan symtom; ej behov av medicinsk intervention
Grad 2	Måttlig; Minimal, lokal eller icke-invasiv intervention indicerad; Påverkar åldersjusterad instrumentell ADL
Grad 3	Svår; medicinskt signifikant men inte akut livshotande; sjukhusinläggning eller förlängd vårdtid indicerad; handikappande; begränsar personlig ADL
Grad 4	Livshotande konsekvenser; akuta åtgärder indicerade
Grad 5	Dödsfall kopplat till biverkan

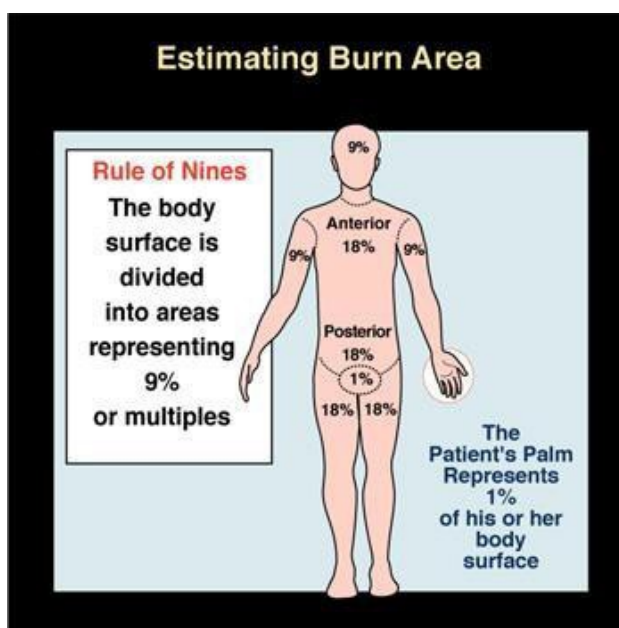
Hantering av hudtoxicitet

Hudtoxicitet är en av de vanligaste biverkningarna vid immunterapi. Tidigt multidisciplinärt omhändertagande kan skraddarsy hudbehandlingen, så att patienten bättre tolererar immunterapi. Vitiligoliknande utslag kan vara ett tidigt tecken på respons.

Klinisk bild

Inflammatoriska hudreaktioner kan utvecklas såsom erytem, eksem eller hudutslag med generaliserad klåda och nässelfeber (urtikaria). Dessutom är det känt att autoimmuna hudsjukdomar, speciellt psoriasis och rosacea, kan förvärras under immunbehandlingen. Graderingen av hudbiverkningar beror naturligtvis på typen av biverkning och baseras på CTCAE-version 4. Den vanligaste hudbiverkningen är utslag som här anges som % drabbad hud. Gränsen mellan grad 1 och 2 går vid 10 % och mellan 2 och 3 vid 30 % av hudytan. Nedanstående figur kan användas vid bedömningen. Vid bedömningen bör också hudutslagets svårighetsgrad inklusive vilka besvär patienten har av dessa vägas in.

9-regeln



Hudbiverkningar vid behandling med checkpointhämmare kan vara ospecifikt utslag och klåda av olika intensitet och utbredning, debut av eller uppblomning av tidigare känd immunrelaterad hudsjukdom, eller potentiellt livshotande toxiska hud- och slemhinnereaktioner.

Hudbiverkningar i form av hudutslag, typiskt makulopapulöst exantem, eksemlika utslag, rodnad och klåda är vanligt och kan försämra patientens livskvalitet samt begränsa sömn och funktion i dagligt liv. Symptomen kan vara outhärdliga för patienten och prompt behandling nödvändig för att förhindra att behandlingen med checkpointhämmare måste avslutas.

Patienter där kända immunrelaterade hudsjukdomar såsom psoriasis, bullös pemfigoid och diskoid lupus (DLE) kan blossa upp bör i kontakt med hudläkare få sin behandling optimerad inför terapistart.

Utslagen och klådan graderas utifrån utbredning respektive intensitet (grad 1-3).

Vid specifika hudbiverkningar som är potentiellt livshotande; ”severe cutaneous adverse reactions” (SCAR) (fr.a. TEN, SJS, DRESS) (grad 4) krävs skyndsam diagnostik, handläggning och inläggning på sjukhus. Ofta behövs hudbiopsi för att bekräfta diagnosen.

Exantem (med eller utan klåda)

Grad	Utbredning, engagerad kroppsytta	Utredning	Terapi	Checkpoint-hämmare
Grad 1	<10%	Klinisk diagnos.	Topikal Grupp III-IV kortikosteroid: III: Mometasonfuroat (Elocon®/Ovixan®), betametason (Betnovat®), IV: <u>klobetasol-17-propionat</u> (Dermovat®) Ansikte Grupp I-II: Hydrokortison (Mildison®, Locoid®). Pröva lågsederande antihistaminer: Cetirizin (Zyrlex®) 10 mg 1 tabl dagl).	Fortsatt behandling
Grad 2	10-30%			
Grad 2 Progrederande	10-30% men otillräcklig behandlingseffekt eller ökande utbredning	Klinisk diagnos. Överväg dermatologkonsult och fotodokumentation samt biopsi	Som ovan + ställningstagande till systemisk kortikosteroid (Prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag) tills <=grad 1, uttrappas långsamt över 4-6 v.	Fortsatt behandling om inte systemisk kortisonbehandling sätts in.
Grad 3	>30%	Klinisk diagnos. Dermatologkonsult rekommenderas liksom fotodokumentation samt biopsi	Som ovan + systemisk kortikosteroid. (Prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag) tills <=grad 1, uttrappas över 4-6 v.	Behandlingsuppehåll tills <=grad 1.

Klåda (med eller utan utslag)

Grad	Intensitet och utbredning	Utredning	Terapi	Checkpoint-hämmare
Grad 1	Mild och/eller lokaliserad	Klinisk diagnos.	Mjukgörande kräm: Karbamid (Fenuril [®]) m.fl.). Topikal kortikosteroid Grupp III-IV (<u>Mometasonfuroat</u> , betametason,	Fortsatt behandling

			<p><u>klobetasol-17-propionat</u>).</p> <p>Ansikte: Grupp I-II (Hydrokortison).</p> <p>Lågsederande antihistaminer (cetirizin 10 mg tabl dagl)</p>	
Grad 2	Intensiv och/eller utbredd; excoriationer, papler, kruster/vätskning. Begränsning i ADL	<p>Klinisk diagnos</p> <p>Överväg dermatologkonsult</p>	<p>Som ovan + ställningstagande till systemiskt kortikosteroid.</p> <p>(prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag) trappas ut över 2 veckor.</p>	Fortsatt behandling om inte systemisk kortisonbehandling sätts in.
Grad 3	Intensiv och/eller utbredd; konstant, höggradig begränsning i ADL och sömn.	<p>Klinisk diagnos.</p> <p>Dermatologkonsult rekommenderas</p>	<p>Som ovan + Systemiskt kortikosteroider.</p> <p>(prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag) trappas ut över 2 veckor.</p> <p>GABA-antagonist.</p>	Behandlingsuppehåll tills <= grad 1.

Potentiellt livshotande toxiska hud- och slemhinnereaktioner

Exantem grad 4	Klinisk bild	Utredning	Terapi	Checkpoint-hämmare
<p>Allvarliga hudbiverkningar "SCAR"</p> <p>Oavsett initialt involverad yta. T.ex. SJS, TEN, DRESS, akut generaliserad exantematös pustulos.</p>	<p>Misstanke vid atypisk bild med blåsor, erosioner, hudavlossning, smärtsamt utslag, symptom kring kroppsöppningar och slemhinnor etc.</p>	<p>Akut dermatologkonsult, multidisciplinär handläggning, fotodokumentation, biopsi. Monitorera.</p>	<p>Skyndsam handläggning, Multidisciplinär handläggning. Inläggning, riktad terapi*.</p> <p>Ställningstagande till kortikosteroider intravenöst (Solu-Medrol 125 mg iv).</p>	<p>Behandlingsuppehåll tills utredning klar, permanent utsättning om bekräftad SCAR.</p>

*Sedvanlig återhållsamhet med kortikosteroider vid SJS/TEN är *inte* relevant i denna kontext.

SJS=Stevens-Johnson syndrom, TEN=Toxisk epidermal nekrolys, DRESS= Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Hantering av diarré, kolit

Kolit är en av de vanligaste biverkningarna vid immunterapi.

I en del fall är förloppet lindrigt och symtomen går tillbaka efter allmän symtomatisk behandling, **men diarréerna kan också utvecklas till livshotande tillstånd med risk för tarmperforation**. Dessa patienter ska därför följas noga.

- Grad 1 – tabl. loperamid 2 mg (Dosering enl FASS).
- Grad 2 – omedelbar bedömning för optimal utredning.
 - Tabl. loperamid 2 mg
 - Vid bristande effekt av loperamid eller försämring av grad 1 som behandlats med loperamid: prednisolon 0,5-1 mg/kg dagl.
 - Vid effekt används samma dos i 1 vecka, därefter nedtrappning av prednisolon under 4–6 veckor
 - Vid bristande effekt efter 3 dagar behandlas som vid grad III
- Grad 3–4 – läggs in akut.
 - Högdossteroid i.v. (Solu-Medrol[®], metyprednisolon 1 mg/kg x 1)
 - Vid klar effekt övergång till prednisolon tabl. 1 mg/kg dagligen, använd denna dos i 1 vecka och trappa sedan långsamt ut under 4–6 veckor
 - Infliximab (5 mg/kg) ges vid bristande effekt efter 4 dagar och sigmoideoskopi med biopsi dagen före eventuell infliximabinfusion bör övervägas
 - Vid förvärrade symptom under nedtrappningen av prednisolon utreds andra orsaker och infliximab-behandling övervägs
 - När infliximab har getts och patienten blivit bättre sänks prednisolondosen till 25 mg/dag, därefter trappas dosen ned under 1–2 veckor
- Om patienten kommer akut bedöms:
 - Allmäntillstånd
 - Blodprover: hematologi med differentialräkning, CRP, elektrolyter och levervärden
 - Faecesodling avseende tarmpatogener och Clostridium difficile
 - Kalprotektin i feces¹¹
 - Överväg DT-undersökning av buken för att utesluta kolondilatation och perforation.

Före högdosbehandling med prednisolon förbereds patienten inför eventuell senare behandling med infliximab:

- Serologi avs. kronisk hepatit (HBsAG, anti-HBc, anti-HCV)
- Tidigare genomgången DT thorax räcker för att säkerställa att patienten inte har latent tuberkulos.
- För övriga patienter rekommenderas utredning för tuberkulos – QuantiFERON-TB gold.

Uppföljning efter infliximab

- Effekt och biverkningar av infliximab bedöms
- dag 10–14 efter infliximab analyseras åter kalprotektin i feces och patienten kommer på besök polikliniskt.
- Dosering av prednisolon i nedtrappningsfasen

- Bedömning av behovet av ytterligare behandling med infliximab kan göras lokalt i samarbete med gastroenterologiklinik
- Kom ihåg att ta nya odlingar vid fortsatt diarré.

Hantering av gastrointestinal toxicitet

Utred eventuell infektion som orsak till diarré och sätt in relevant behandling.

CTC diarré/kolit	Hantering	Uppföljning
Grad 1: Ökat antal avf.: < 4 ggr/dag Kolit: inga symtom	Symtomatisk behandling - loperamid Fortsätt med checkpointhämmare	Täta kliniska kontroller Instruera patienten att söka läkare om symtomen förvärras
Grad 2: Ökat antal avf.: 4–6 ggr/dag Kolit: buksmärtor, blod i avföringen	Klinisk bedömning Loperamid och vid bristande effekt inom 2 dagar övergång till steroid med medelhög dos Gör uppehåll i behandlingen med checkpointhämmare	Toxicitet grad 0–1: återuppta behandling med checkpointhämmare Vid bristande effekt av Loperamid: utredning med tanke på infliximab, börja med en måttlig dos prednisolon på 0.5 mg/kg dagl. Gör uppehåll med checkpointhämmare till toxicitet grad 1 Vid försämring eller bristande effekt av steroiden, behandla som grad 3–4. Stegvis utsättning av prednisolon under 4–6 veckor
Grad 3-4: Ökat antal avf mer än 6 ggr/dag, inkontinens, i.v. vätska >24 h, allmänpåverkan Kolit: Feber, svår bukvärk, ileus, Misstänkt perforation	Avbryt behandlingen med checkpointhämmare. Akut inläggning och utredning med tanke på infliximab-behandling. Överväg DT-us vid misstanke om perforation. Högdos-steroid i.v. metylprednisolon (1 mg/kg x 1) Överväg endoskopi med biopsi och efterföljande infliximab (5 mg/kg). Vid intolerans/utebliven effekt av infliximab kan vedolizumab (Entyvio ^R) 300 mg iv övervägas. OBS att det kan dröja flera veckor innan vedolizumabeffekt ses.	Övergå till peroralt prednisolon 1 mg/kg x 1 vid effekt av i.v. steroid, vid toxicitet grad 1 trappas prednisolon ut under 4–6 veckor Om symtomen kvarstår dag 3 eller recidiverar under nedtrappningen, behandling av gastroenterolog med sigmoidoskopi och infliximab 5 mg/kg. Efter infliximab snabb nedtrappning av prednisolon till 25 mg dagl., därefter stegvis utsättning under 1–2 veckor.

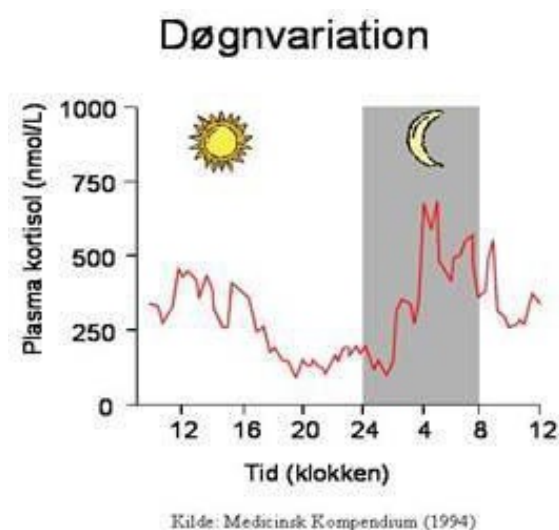
Hantering av behandlingsrelaterade endokrinopatier

Symtom

Endokrina biverkningar kan vara svåra att diagnostisera kliniskt. De flesta fallen av endokrin toxicitet är lindriga, men de kan medföra långvarigt och irreversibelt nedsatt hormonproduktion och därmed behov av livslång substitutionsbehandling.

Hypofysit

Det är särskilt viktigt att identifiera den behandlingsinducerade hypofysiten, eftersom snabbt insatt steroidbehandling kan vara livsviktigt. Om misstanken väcks tas spot-test av kortisol i serum/plasma som tillägg till den kliniska bedömningen. Det är viktigt att komma ihåg att detta hormon varierar under dygnet och att man endast ska reagera på låga värden. Framförallt skall man reagera på värden som är inadekvata i förhållande till tidpunkten på dygnet de är tagna och i förhållande till den situation de är tagna under. Kortisol är ett stresshormon så i en påfrestande situation kan ett värde inom normalområdet vara ”för lågt”. Komplettera kortisolvärdet med provtagning av övriga hypofysprover (ACTH, FT4, TSH, estradiol/testosteron, FSH, LH, IGF-I, prolaktin). Invänta inte provsvar utan inled behandling om misstanken är moderat-hög.



På grund av dygnsvariationen och att denna analys inte kan göras akut på alla sjukhus måste vi i många fall ordinera kortison med utgångspunkt i en klinisk bedömning, kombinerat med bedömning av tidigare värden för S-kortisol. Tänk på att kortisol stiger vid stress och infektioner. Ge akt på nytillkomna symtom och trender i eventuellt tidigare kortisolvärden. På grund av komorbiditet och andra biverkningar relaterade till den onkologiska behandlingen är det lika ofta patientens symtom som vid tillfällig biokemisk screening som leder till diagnosen hypofysit. **Klassiskt ses dock kraftig huvudvärk lokaliserad bakom ögonen.**

Symtom på hormonförändringar kan vara:

Trötthet (TSH/ACTH) samt tecken på *akut binjurebarkinsufficiens* (magsmärtor, kräkningar, diarré, feber, hypotoni, hyponatremi och ev. hypoglykemi)

Impotens, menstruationsbortfall och nedsatt libido

Muskelsvaghet (FSH, LH, testosteron/estradiol)

I mycket sällsynta fall ses chiasmakompression med bitemporal hemianopsi, förflamning av ögonmuskulaturen eller diabetes insipidus. Hör med patienten om han/hon dricker och/eller har ökad miktions.

Vid den primära utredningen av endokrinopatier tas följande blodprover *innan eventuell prednisolonbehandling inleds*: Hypofyshormonerna LH, FSH, ACTH (kortikotropin) och TSH, de perifera hormonerna fritt T₃, fritt T₄, kortisol och testosteron/estradiol. Diagnosen ställs vanligen baserat på blodproverna men MR-undersökning av hypofysen kan ändå vara av värde och då ffa för att utesluta annan orsak till hypofyspåverkan (såsom metastas) och som vägledning att vid större tumörer låta patienten genomgå en synfältsundersökning även om patienten inte upplever synpåverkan.

Vidare utredning görs akut genom kontakt med specialist i endokrinologi

Prognos och kontroll

ACTH-brist är oftast permanent. FSH-, LH- och testosteronfunktionen återfås ofta (57 %) medan det varierar för TSH (37–50 %). Hypofysitpatienterna följs upp inom endokrinologisk öppenvård. Akut kortisolbrist kräver dock ofta inläggande behandling.

Akut binjurebarksinsufficiens på grund av hypofysit (sekundär binjurebarksinsufficiens) Symtom: Bland annat gastrointestinala besvär, hypotoni, hyponatremi. Diagnosen kan ställas med ett ACTH-test (Synachtentest). Tolkningen skall göras av specialist eftersom ett Synachtentest kan vara normalt om bristen inte funnits så länge (det måste gå minst 2 veckor av ACTH-brist innan binjuren atrofierar och man kan få ett defekt svar). Ett S-kortisol kl 8 kan vara diagnostiskt för binjurebarksinsufficiens särskilt om S-kortisol ligger <100 (ännu säkrare vid < 50 nmol/l) i synnerhet i kombination med symptom medan >500 nmol/l tyder på normal binjurebarksfunktion.

Primär binjurebarksinsufficiens vid immunonkologisk terapi är sällsynt men har beskrivits i litteraturen. Behandlas enligt beskrivning nedan.

Behandling

Om endokrinologisk bakjour inte är tillgänglig utan dröjsmål eller om situationen är mycket allvarlig ges i.v. hydrokortison *1 mg/kg och iv vätska*. Substitutionsbehandling med hydrokortison sätts in i samråd med endokrinolog. Vid hypofysit grad 3-4 inleds prednisolonbehandling samtidigt med substitutionsbehandlingen och består av 0.5 mg/kg prednisolon dagligen i en vecka, därefter kan nedtrappning påbörjas med 12,5 mg var 5–7 dag de första veckorna följt av en långsammare nedtrappning.

Sköldkörtelpåverkan

Flera av tyreoidernas funktioner kan påverkas av behandling med checkpointhämmare:

		TSH	T3	T4
Hypothyreos	Hypofysär hypothyreos	Lågt-normalt (<10)		Lågt
	Primär hypothyreos	Högt		Lågt
	Subklinisk primär hypothyreos	Högt		Normalt
Hypertyreos	Hypertyreoid fas vid tyreoidit	Lågt	Högt	Högt T4>T3
	Graves sjukdom	Lågt	Högt	Högt

Obs! Vid kronisk sjukdom ses ofta lågt T3 med samtidigt normalt TSH och T4. Prednisolon i höga doser kan i sig sänka TSH-nivån.

Man ser ofta TSH-förändringar under behandling med checkpointhämmare utan åtföljande symptom eller påverkan på perifera hormoner (T3/T4). Dessa förändringar ska inte behandlas utan endast följas upp.

Hypothyreos

Hypothyreos är vanligare med PD1-hämmare än med CTLA4-hämmare och är sällan allvarligt. Det kan vara relevant att börja behandlingen med T4 (t.ex. levotyroxin) så snart man ser sjunkande FT4-värden och stigande TSH i blodet. Diskutera vid behov detta med lokal endokrinolog. Prednisolon behövs inte vid lindriga till måttliga symptom och behandlingen med checkpointhämmare kan då fortsätta samtidigt med substitutionsbehandling. Hypothyreos är som regel icke reversibel vid checkpointhämmarbehandling, den uppkommer således normalt i efterförloppet av en hyperthyreotisk fas dvs som hypothyreot fas i en tyreoidit.

Hypertyreos

Ingen behandling behövs vid lindrig, icke symptomgivande tyreoidit. Vid lindriga-måttliga symptom såsom hjärtklappning ges betablockad i väntan på den efterföljande hypothyreosen. I svårare fall bör endokrinolog bedöma om det finns behov av vidare utredning samt om tyreostatika bör ges. Då bör också insättning av en måttlig dos steroider under kortare tid, t.ex. prednisolon 0,5-1 mg/kg dagligen övervägas. Om tyreostatikabehandling och/eller steroidbehandling är indicerad rekommenderas utsättning av checkpointhämmarbehandlingen.

Hantering av endokrinopati exklusive thyroidearubbningar

Diabetes typ 1 är en autoimmun komplikation som kan uppkomma där diabetesketocidos kan vara livshotande. Därför ingår B-glukos i kontrollschemat och vid avvikande värden bör PH/Ketoner kontrolleras. Diabetes kan också uppkomma sekundärt till kortisonbehandling och är då baserat på ökad insulinresistens-diabetes typ 2. Snar kontakt med diabetolog/internmedicinare anbefalles vid påtagligt förhöjd blodsockernivå och vid tecken på ketoacidosis är det särskilt bråttom.

CTC endokrinopati	Hantering	Uppföljning
Vid misstänkt hypofysit (huvudvärk eller kraftig trötthet eller synrubbningar)	<p>Screening med blodprover för endokrinopati</p> <p>Kontakta endokrinolog akut när svaren på blodproven kommit för inledande av substitutionsbehandling. Onkolog inleder immunsuppressiv behandling.</p> <p>Gör uppehåll med checkpointhämmaren.</p> <p>Vid normal biokemi och kvarstående symtom övervägs nya blodprover efter 2–3 veckor</p>	<p>Efter 1 veckas behandling med prednisolon kan nedtrappning ske under efterföljande veckor</p> <p>Återupptagande av behandling med checkpointhämmare kan övervägas när prednisolon satts ut</p>
Vid misstänkt akut binjurebarksinsufficiens: Kraftig dehydrering, hypotoni, chocksymtom	<p>Diagnosticera och behandla eventuell samtida sepsis men behandla biverkan oavsett.</p> <p>Akut kontakt med endokrinolog</p> <p>Vid svåra symtom ges i.v. hydrokortison 1 mg/kg x 4 samt 1 mg/kg prednisolon och stora mängder kristalloid vätska.</p>	<p>I samråd med endokrinolog</p>

Hantering av immunrelaterad levertoxicitet

En algoritm (se nästa sida) för utredning och behandling av hepatit har utvecklats till patienter som vid baslinjen har normalt ALAT eller ASAT ($\leq 2,5$ x övre normalområdet). Om pat utvecklar levertoxicitet är viktigt att övervaka leverfunktionen med INR eftersom det är det bästa sättet att mäta detta. T.ex. kanske en hepatit för en patient med stor tumörbörda i levern inte signalerar lika tydligt med transaminasförhöjning som med förhöjt INR. Ibland är förhöjt bilirubin enda tecknet på kolestas. Om INR stiger föreligger metabolisk leversvikt oavsett om ALAT är förhöjt eller ej. **Stiger INR över 1,3 bör man behandla med steroider oavsett ALAT.** Denna åtgärd är densamma som vid hanteringen av autoimmun hepatit, där man vid INR-höjning INTE avvaktar oavsett ALAT. ALAT har en ganska kort halveringstid (4–6 timmar). Snabbt utvecklande levernekroser visar sig genom kraftigt stigande enzymvärden som åtföljs av stigande INR med fallande enzymvärden. Tidpunkten för blodprovstagning avgör i vilken fas detta registreras.

Grad	ALAT el. ASAT	Bilirubin	INR
1	< 3 x ULN	< 1,5 x ULN	< 1,5 x ULN
2	3–5 x ULN	1,5–3,0 x ULN	1,5–2,5 x ULN
3	5–20 x ULN	3,0–10 x ULN	> 2,5 x ULN
4	> 20 x ULN	> 10 x ULN	-

Förslag till utredningsprocedur för att klargöra icke-immunterapirelaterad orsak till leverpåverkan:

Blodprover:

- Hepatit A-virus (HAV) antikroppar (totalt, IgM)
- Hepatit B-virus (HBV) c-antikroppar (totalt och IgM)
- Hepatit B-virus (HBV) s-antigen (HBsAg)
- Hepatit B-virus (HBV) antikroppar (immuntest)
- Hepatit C-virus (HCV) antikroppar (IgG) (screening)
- Hepatit E-virus (HEV) antikroppar (IgG, IgM)
- EpsteinBarr-virus (EBV) antikroppar (EBV) (EBNA, IgG, IgM)
- Cytomegalovirus (CMV) antikroppar (totalt, IgM)

Bilddiagnostik, i regel ultraljudsundersökning, av lever och gallvägar ska göras vid förhöjt bilirubin. Hos patienter med smärtor i bukens övre högre kvadrant och/eller oförklarliga kräkningar ska levervärden analyseras akut.

Vid bristande effekt av prednisolonbehandling ska vidare utredning diskuteras med hepatolog, bland annat om leverbiopsi ska övervägas. I svåra fall bör behandling med mykofenylatmofetil övervägas (se tabell nästa sida).

Hantering av levertoxicitet

Utred eventuell icke-immunrelaterad orsak till toxicitet (andra läkemedel, infektion etc) och sätt in relevant behandling. **Patienter som får i.v. steroider kan övergå till peroral behandling så snart den kliniska situationen förbättras.**

CTC hepatit	Hantering	Uppföljning
<p>INR < 1,3 och baslinje-ASAT/ALAT/ bilirubin: Ökning från grad 0 till 1 eller från grad 1 till 2</p>	<p>Fortsätt med checkpointhämmare</p>	<p>Monitorering med blodprover varje vecka</p>
<p>INR > 1,3 eller baslinje-ASAT/ALAT/ bilirubin:</p> <p>Ökning från grad 0 till ≥ grad 2 eller från grad 1 till ≥ grad 3</p>	<p>Gör uppehåll med checkpointhämmaren. Blodprover för att utesluta annan etiologi.</p> <p>Vid samtidigt förhöjt bilirubin ska bilddiagnostik användas.</p>	<p>Överväg måttliga doser steroid (prednisolon 0,5 mg/kg dagl.) om patienten inte blir bättre trots uppehåll. Prednisolon trappas ut under 3–4 veckor.</p> <p>Fortsatt behandling med checkpointhämmare ska bedömas av specialist.</p>
<p>ASAT/ ALAT > 5 x ULN eller bilirubin > 3 x ULN eller INR > 2,5 x ULN</p>	<p>Avbryt behandlingen med checkpointhämmare</p> <p>Högdossteroid i.v., metylprednisolon 1–2 mg/kg</p> <p>Kontrollera med dagliga blodprover om INR > 2,5 x ULN, ASAT eller ALAT > 10 x ULN eller bilirubin > 5 x ULN</p>	<p>Fortsätt med prednisolon till toxicitetsgrad 2 och trappa sedan ut under 4–6 veckor. Monitorera med blodprover varje vecka.</p> <p>Om symtomen kvarstår > 2 dagar, förvärras eller recidiverar: Mykofenolatmofetil 1 gram 2 ggr/dag</p>

Hantering av immunrelaterad pulmonell toxicitet

Pneumonit är en mindre vanlig biverkning som graderas på följande sätt:

Grad	Pneumonit
1	Asymtomatisk; endast klinisk eller diagnostisk observation; ingen indikation för intervention
2	Symtomatisk: indikation för medicinsk intervention; begränsar ADL-aktiviteter
3	Svåra symtom; begränsar ADL-aktiviteter; indikation för syrgasbehandling
4	Livshotande; kraftig andningspåverkan; indikation för akut intervention (t.ex. trakeotomi eller intubering)

Hos patienter med nya eller förvärrade lungsymtom görs DT-undersökning av lungorna med avseende på pneumonit.

Om det därefter finns misstanke om pneumonit relaterat till behandling med checkpointhämmare följs algoritmen nedan.

Hantering av pulmonell toxicitet

Vid nya eller förvärrade pulmonella symtom görs DT thorax och utvidgat lungfunktionstest. Utred eventuell icke-immunrelaterad orsak till toxicitet och sätt in relevant behandling.

Patienter som får i.v. steroider kan övergå till peroral behandling så snart den kliniska situationen förbättras.

CTC pulmonell tox.	Hantering	Uppföljning
Asymtomatisk, endast radiologiska förändringar (pneumonit grad 1)	Överväg uppehåll med checkpointhämmare	Upprepad radiologisk us. Fortsätt monitoreringen tills förändringarna försvunnit. Återuppta checkpointhämmare när ev. prednisolonbehandling avslutats.
Lätta eller måttliga symtom eller försämring jämfört med baslinjen (pneumonit grad 2)	Gör uppehåll med checkpointhämmare Monitorera under inläggning, överväg antibiotika och ge prednisolon (0,5 mg/kg) Överväg BAL (bronkoalveolärt lavage)	Upprepa radiologisk och klinisk bedömning dagl. Stabil: fortsatt kontroll Försämring: se kat. C Förbättring: trappa ut prednisolon under 3–4 veckor och återuppta sedan checkpointhämmare
Svåra, nya symtom eller markant försämring jämfört med baslinjen. Potentiellt livshotande (pneumonit grad 3/4)	Avbryt behandlingen med checkpointhämmare Överväg antibiotika och ge metyl-prednisolon (1–2 mg/kg) dagligen. Överväg bronkoskopi och lung-biopsi efter kontakt med lungspecialist	Uppreparadiologisk och klinisk bedömning dagligen Stabil eller försämring efter 48 timmar: överväg tillsats av immunsuppressiv behandling (mykofenolatmofetil eller infliximab) samt i.v. antibiotika Stegvis utsättning av prednisolon vid förbättring under 5-6 veckor

Okulär toxicitet

Patienter som behandlas med checkpointhämmare kan få okulära biverkningar. Dessa visar sig ofta som:

- Uveit
- ökad ljuskänslighet
- dimsyn
- skleralt erytem
- torra ögon
- smärtor i ögonen.

Hantering av okulär toxicitet

CTC okulär toxicitet	Hantering	Uppföljning
Grad 1	Undersökning av oftalmolog och behandling i dennes regi.	Symtomen förbättras: Fortsätt behandlingen med checkpointhämmare Symtomen kvarstår eller recidiverar: Överväg att stoppa behandlingen
Grad 2-4	Gör uppehåll i behandlingen med checkpointhämmare. Undersökning av oftalmolog och behandling i samråd med denne. Börja med prednisolon 0.5 mg/kg dagligen. Lokala behandlingar kan komma ifråga.	Symtomen förbättras till grad 1: Stegvis utsättning av prednisolon under 3-4 veckor Återuppta behandlingen med checkpointhämmare efter att ha konsulterat specialist, såvida inte grad 4-toxicitet konstaterats

Utred eventuell icke immunrelaterad orsak till toxicitet och sätt in relevant behandling.

Hantering av myokardit

Denna biverkning har i flera studier rapporterats med dödlig utgång. Utifrån stora toxicitetsdatabaser drar man slutsatsen att denna toxicitet uppstår tidigt under behandlingen. Det är dock fortfarande en sällsynt komplikation och förekommer vid beskrivna behandlingsregimer endast hos ca 1 % av patienterna.

Symtomen på myokardit är inte särskilt specifika och omfattar bröstsmärtor, dyspné och trötthet. Syndromet kan vara kombinerat med myosit och därför kan muskelsmärter vara en del av symtombilden.

Grad	Myokardit
1	Asymtomatisk med avvikande biokemi (t.ex. TnI/TnT-ökning från baslinjen)
2	Symtomatisk; med avvikande biokemi (t.ex. TnI/TnT-ökning från baslinjen)
3	Svåra symtom i vila; begränsar ADL-aktiviteter
4	Livshotande; kraftig kardiell påverkan; indikation för akut intervention

Obduktionsfynd redovisade i ovanstående publikation visade en histologisk bild som påminner om den som ses efter avstötning av hjärtransplantat. Man såg förändringar i tvärstrimmig och kardiell muskulatur.

Symtomgivande myokardit har mycket dålig prognos och har i ovanstående publikation svarat dåligt på behandling med högdos-steroider. Tyvärr ges inga förslag till förhållningsregler för att undvika den höga mortaliteten. Kan man genom att ingripa tidigt i processen ha större chans att bromsa den immunologiska reaktionen?

Angivna riktlinjer rekommenderas för alla patienter som får kombinerad immunterapi (CTLa4- och PD1-antikroppar)

Baslinjeundersökningar på alla patienter som får kombinerad immunterapi:

- EKG
- Troponin (TnT el TnI)
- NT-proBNP

Blodprover tas var 3:e vecka under de första 12 veckorna av behandlingen. EKG upprepas om kliniskt indicerat. Därefter tas blodprover enligt schemat för singelbehandling. Var god se också tabell sid 9.

I följande situationer bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning:

- NT-proBNP > 500 ng/l från baslinjevärde
- TnI/TnT > 100 ng/l från baslinjevärde

Patienter vars värden stiger men ligger under de ovanstående bör kontrolleras oftare.

Kardiologisk utredning omfattar:

- Ekokardiografi.
 - Vid normalt ekokardiogram återremitteras patienten till onkologiklinik, där täta uppföljningar bör göras under den fortsatta behandlingen.
 - Vid patologiskt ekokardiogram övervägs
 - MR-skanning av hjärtat
 - Myokardbiopsi

Behandling:

Patienter med konstaterad myokardit ska behandlas med steroid. Vid grad 1 som inte förbättras och vid grad 2 används peroral steroid, prednisolon 1-2 mg/kg och dag. Vid grad 3-4 används metylprednisolon 1-2 mg/kg i.v. Behandlingen bör ges i kardiologisk regi eftersom telemetri krävs under förloppet. Behandlingen kan eventuellt kombineras med infliximab.

Behandlingen trappas ned under 4-6 veckor när biverkningen gått tillbaka till \leq grad 1

Hantering av myokardit

Utred eventuell icke-immunrelaterad orsak till toxicitet (infektion etc) och sätt in relevant behandling.

CTC myokardit	Hantering	Uppföljning
Grad 1	Gör uppehåll i behandlingen med checkpointhämmare. Kardiologisk bedömning och utredning.	
Grad 2	Prednisolon 1-2 mg/kg med nedtrappning under 4-6 veckor Behandling med prednisolon i kardiologisk eller onkologisk regi beroende på behovet av telemetri.	Symtomen förbättras: Bedömning av specialtläkare avseende möjlighet för fortsatt immunterapi, ev. som monoterapi. Symtomen kvarstår eller recidiverar: avbryt kombinerad immunterapi.
Grad 3	Kardiologisk bedömning och utredning. Högdos i.v. metylprednisolon 10 mg/kg i kardiologisk regi med telemetri. Överväg tillägg av infliximab om prednisolon inte har effekt.	Symtomen förbättras till grad 1; stegvis utsättning av prednisolon under 4-6 veckor.

Hantering av neurotoxicitet

Neuropatiska biverkningar är mycket sällsynta men kan vara särskilt allvarliga. Vid misstanke bör neurolog konsulteras. Utredning görs med hjälp av neurolog och omfattar neurologisk undersökning, undersökning av spinalvätska, MR-skanning av cerebrum + ev. hela centrala nervsystemet, dessutom EMG vid perifera neuropatier. Behandling initieras av onkolog.

Hantering av neurotoxicitet

Uteslut annan orsak genom att bl.a. göra bilddiagnostik av CNS.

CTC neuro-toxicitet	Hantering	Uppföljning
Grad 1	Fortsätt med checkpointhämmare	Monitorera patienten vid försämring, se nedan
Grad 2	Gör uppehåll med checkpointhämmare Överväg prednisolon 0.5 mg/kg och dag	Återuppta checkpointhämmare vid grad 0–1 Vid försämring, se nedan
Grad 3–4 sensorisk toxicitet	Upphör med checkpointhämmare och konsultera neurolog Högdos-prednisolon 1 mg/kg dagl.	Om symtomen förbättras till ≤ grad 2: Stegvis utsättning av steroiden under 4–5 veckor. Symtomen minskar inte eller progredierar: Öka dosen prednisolon + överväg mykofenolatmofetil
Grad 3–4 motorisk toxicitet	Upphör med checkpointhämmare och konsultera neurolog Högdos-prednisolon 1 mg/kg dagl.	Om symtomen förbättras till ≤ grad 2: Stegvis utsättning av prednisolon under 4-5 veckor Symtomen minskar inte eller progredierar: Öka dosen prednisolon + överväg mykofenolatmofetil och immunglobulinbehandling.

Hantering av immunrelaterad njurtoxicitet

En algoritm (se nedan) för utredning och behandling av njurtoxicitet har utvecklats till patienter som vid baslinjen har normalt eller lätt förhöjt kreatinin ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$).

Grad	Kreatinin
1	Ökning av kreatinin med 26 mikromol/l, eller $> 1,5 \times \text{ULN}$
2	$2-3 \times \text{ULN}$
3	$> 3 \times \text{ULN}$
4	Livshotande – dialys indicerat

Bilddiagnostik av urinvägarna bör göras för att utesluta andra orsaker till förhöjt *kreatinin*. Om autoimmun etiologi övervägs ska njurspecialist konsulteras. För njurcancerpatienter bör särskilt beaktas att dessa ofta är nefrektomerade dvs extra uppmärksamhet på denna eventuella biverkan krävs.

Hantering av njurtoxicitet

Utred eventuell icke-immunrelaterad orsak till toxicitet (kontrastmedel, dehydrering, andra läkemedel etc) och sätt in relevant behandling

CTC njurtoxicitet	Hantering	Uppföljning
Grad 1	Fortsätt med checkpointhämmare	Kontrollera S-kreatinin varje vecka
Grad 2-3	Gör uppehåll med checkpointhämmare Konsultera njurspecialist och överväg njurbiopsi Steroid 0,5-1 mg/kg prednisolon dagl. Monitorera S-kreatinin var 2–3 dag	Återuppta checkpointhämmare vid grad 0–1 Vid försämring eller ingen förbättring inom 1 vecka: <ul style="list-style-type: none"> Konsultera njurspecialist och överväg njurbiopsi Gör uppehåll med eller avbryt checkpointhämmare Öka steroiddosen till metylprednisolon 2 mg/kg/dag i.v. Återuppta checkpointhämmare vid grad 0–1
Grad 4	Avbryt behandlingen med checkpointhämmare Konsultera njurspecialist och överväg njurbiopsi Högdos i.v. metylprednisolon 2 mg/kg/dag Monitorera S-kreatinin varje dag	Gå över från i.v. steroid till peroral när den kliniska situationen förbättrats Fortsätt med prednisolon till toxicitetsgrad 2 och trappa sedan ut under 4–6 veckor. Monitorera med blodprover under tiden varje vecka.

Hantering av hematologisk och reumatologisk toxicitet

Svår hematologisk toxicitet såsom uttalad benmärgshämning är mycket ovanlig. I dessa fall bör den immunsuppressiva behandlingen ske i nära samarbete med hematolog.

Ett flertal reumatologiska biverkningar kan uppkomma under och efter behandling med checkpointhämmare inkluderande myosit, PMR, jättecellsarterit, SLE-liknande bild, sicca-syndrom förutom reumatoid artrit-liknande sjukdom och andra artriter.

Mild och måttlig led- och muskelbiverkan är vanlig vid behandling med PD1-hämmare. Insättning av paracetamol (1g x 4) och NSAID, förslagsvis ibuprofen 400 mg x 3 rekommenderas i dessa fall. Även svårare symtom av låginflammatorisk muskelvärk kan svara utmärkt på låg dos steroider och behandling med checkpointhämmare kan då fortsätta. Milda symtom kan också bli spontant förbättrade efter paus eller utsättning av checkpointhämmarbehandling.

Måttliga symtom behandlas med prednisolon 20 mg dagligen som trappas ner, alternativt intraartikulära steroider vid enstaka svullna leder. Om dosen prednisolon inte kan sänkas under 10 mg dagligen sätts DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) in.

Svåra symtom behandlas med prednisolon 40-60 mg peroralt eller metylprednisolon 10 mg/kg som intravenös bolusdos samtidigt som checkpointhämmarbehandlingen sätts ut. Ofta behöver patienten ett för manifestationen lämpligt csDMARD (conventional synthetic DMARDs) och/eller bDMARDs (biologiska DMARDs). Behandling med csDMARDs och bDMARDs kan fortsätta när checkpointhämmare återinsatts. Vid mycket svåra manifestationer ska checkpointhämmare utsättas permanent.

Specifikt gäller:

- **Inflammatorisk sjukdom med artrit:** Högre doser perorala steroider än normalt kan krävas vid artrit. Methotrexat eller leflunomid i singelbehandling eller tillsammans med hydroxyklorokin om inte steroider haft snabb effekt och kunnat trappas ut inom 4 veckor rekommenderas. Uppföljning efter 2-3 månader och om inte remission uppnåtts, bör TNF-alfa-hämmare i första hand eller IL-6-receptor-inhibitor i andra hand ordinerars (obs inte IL-6R-7 inhibitor om samtidig kolit då risken för tarmperforation ökar). Vid svår polyartrit och anemi trots hög dos prednisolon kan TNF-alfa-hämmare behöva sättas in direkt. Undvik långvarig behandling med perorala steroider. Behandling med abatacept ska undvikas då verkningsmekanismen kan påverka tumörbehandlingen negativt.

- **Sicca-syndrom/Sjögrens syndrom:** Nyttillkommen akut sjukdom kan bli förbättrad av prednisolon 20-40 mg dagligen och tillfällig paus av checkpointhämmarbehandling. I övrigt symptomatisk behandling.

- **PMR-liknande syndrom och jättecellsartrit:** Prednisolon 20 mg/dag vid PMR och 50-60 mg/dag vid jättecellsartrit rekommenderas och uppehåll med checkpointhämmare bör göras. Om ingen förbättring eller nedtrappning inte är möjlig ges steroidsparande terapi som methotrexat eller IL-6-receptorinhibition adderas. Den senare ska ej ges vid samtidig kolit utlöst av checkpointhämmarbehandling.

- **Myosit:** Om kreatinkinase är förhöjt minst tre gånger normalvärdet, gör uppehåll med checkpointhämmare och ge högdos prednisolon peroralt. Om mycket svåra symptom, rekommenderas metylprednisolon i intravenös bolusdos 500-1000 mg och eventuellt tillägg avbehandling med plasmaferes eller IVIG, som kan ha effekt om det finns myosit-specifika antikroppar. Kortisonsparende behandling som methotrexat, azathioprin, eller mykofenolat rekommenderas om inte dosen steroider går att trappa ner. Om myokardiellt engagemang, sätt ut checkpointhämmare permanent.

För mer utförlig information och råd vid reumatologiska biverkningar var god se:

För mer utförlig information och råd vid reumatologiska biverkningar var god se:

<https://svenskreumatologi.se/wp-content/uploads/2020/03/kunskapsdokument-om-reumatologiska-manifestationer-som-biverkan-av-behandling-av-malign-sjukdom-med-immuncheckpoint-inhibitorer.pdf>

Allmänt om steroidbehandling av immunrelaterade biverkningar

Vid icke-hudrelaterade biverkningar rekommenderas generellt att man överväger att inleda behandling med en medelhög dos prednisolon redan vid grad 2-biverkningar, t.ex. 0.5 mg/kg prednisolon, och trappar ner under 3–4 veckor när symtomen försvunnit/minskat avsevärt.

Om biverkningarna är svårare inleds oftast med 1 mg/kg prednisolon. När symtomen lindrats till grad 0–1 kan prednisolon långsamt trappas ned under 4–5 veckor i steg om 10 mg. Nedtrappning ska dock påbörjas tidigast 1 vecka efter symtomförbättring.

Behandlingen kan återupptas om den utlösande biverkningen var av högst grad 1–2 och prednisolon har trappats ned till 0–10 mg/dag.

Substitutionsbehandling med hydrokortison förhindrar däremot inte att behandlingen fortsätter.

Vid steroidbehandling som pågår längre tid än 7 dagar bör tillskott av kalk och D-vitamin ges. Tabletten ska innehålla 400 mg kalk och 5–10 mikrogram D-vitamin. Dosering: 1 tabl. 3 ggr dagligen. Överväg också tillägg av rankligandhämmaren denosumab (Prolia®). Vidare är det viktigt att regelbundet låta kontrollera B-glukos då behandlingen kan utlösa diabetes (se avsnittet om endokrinopatier ovan).

Biverkningar

De viktigaste biverkningarna vid systemisk behandling med glukokortikoider för immunsuppressiv behandling delas in i tre grupper:

1. Hämning av hypotalamus-hypofys-binjurebarkfunktionen

Behandling med glukokortikoider hämmar hypotalamus-, hypofys- och binjurebarkfunktionen, med följden att binjurebarkens egenproduktion av kortisol minskar och ev. upphör helt. Därför måste steroider trappas ned successivt så att den endogena produktionen kommer igång. Vidare måste patienten noga observeras i stressituationer på grund av glukokortikoidernas hämmande inverkan på hypofys/binjurebark-funktionen. Substitutionsbehandling ska eventuellt ges enligt beskrivningen ovan.

Den hämmade binjurebarkfunktionen har samband med behandlingens längd och dos, men de individuella skillnaderna är stora. Nedsatt funktion kan ses redan efter 2 veckors behandling. Cirka 50 % av patienterna som behandlas med glukokortikoider får en helt normal ökning av kortisol i plasma vid stress, t.ex. inför större operationer. Endast cirka 5 % reagerar inte och resterande cirka 50 % får en subnormal respons.

2. Iatrogen hyperkortisolemi

De viktigaste symtomen och kliniska fynden vid iatrogen hyperkorticism är osteoporos, aseptisk skelettnekros, cushingoid fettfördelning, hudatrofi, striae i huden, purpura, psykiska symtom i form av sömnlöshet, rastlöshet, ibland eufori och hos predisponerade patienter egentliga psykoser, dolda infektioner och aktivering av mikrobiella infektioner (särskilt tuberkulos), förvärrad diabetes mellitus och hypertoni, hypokalemi, tillväxthämning hos barn, myopati, posteror subkapsulär katarakt, glaukom och efter upphörd glukokortikoidbehandling eventuellt sekundär binjurebarksinsufficiens

3. Steroid pseudoreumatism

Begreppet står för diffusa muskel- och ledsmärtor som inte påverkas av icke-steroida antireumatika, dessutom psykisk instabilitet, trötthet och utmattning. Symtomen ses även hos patienter som inte har reumatisk sjukdom. Symtomkomplexet uppträder dels vid en permanent och ganska hög dosering av glukokortikoider och dels i samband med nedtrappning av glukokortikoidbehandling. Dessa symtom föranleder en mycket långsam nedtrappning av behandlingen.

Behandling vid autoimmun sjukdom

Lindrigare pågående eller tidigare autoimmun sjukdom är inte en absolut kontraindikation för immunterapi även om andra behandlingsalternativ bör övervägas. Vid allvarlig symptomgivande autoimmun sjukdom såsom vid ett pågående skov av inflammatorisk tarmsjukdom bör immunterapi ej initieras.

Vaccinering i samband med immunterapi

Det finns i nuläget inga data som med säkerhet kan påvisa en eventuell risk för negativ påverkan på effekten av immunterapi vid samtidig influensavaccination. Inte heller om det finns risk för ökad toxicitet om immunterapi och influensavaccination kombineras.

Ett vaccin innehåller delar av sjukdomsframkallande mikroorganismer. Det tillverkas ofta av

- försvagade eller avdödade former av bakterier eller virus
- toxiner från dessa, eller
- proteiner och/eller kolhydrater från dessa.

Immunreaktionen på de olika vaccinen varierar. De levande vaccinerna, förmodas ge de kraftigaste reaktionerna. Vaccinering medför en ökad immunstimulering som teoretiskt kan medföra mer biverkningar men också en bättre behandlingseffekt mot tumören. Vidare innebär antigenkonkurrens att immunsystemet inte kan upprätthålla ett kraftfullt svar mot många antigener samtidigt vilket teoretiskt innebär en risk för att vaccineringen tar kraft från immunsystemet som skulle ha använts till att bekämpa cancer.

Effekten av immunterapi: Den immunreaktion som induceras vid influensavaccination har enligt de studier som gjorts av patienter som fått checkpointhämmare inte någon inverkan på effekten av immunterapin.

Toxiska reaktioner på immunterapi: Företaget BMS har gått igenom sin databas omfattande närmare 40 000 patienter och funnit 4 fall av allvarlig immunrelaterad toxicitet hos patienter som förutom immunterapi hade fått influensavaccin. Man fann inget som motiverade slutsatsen att det skulle kunna finnas ett samband mellan den påvisade toxiciteten och influensavaccinationen. Dock indikerar en liten studie som rapporterades vid ASCO-mötet 2017 att frekvensen grad 3-4-biverkningar är högre för patienter som influensavaccinerades i samband med PD1-hämmarbehandling. Samtidigt är slutsatsen av en något större studie (knappt 130 patienter varav drygt 40 vaccinerade) som publicerades i november 2018 att influensavaccinering är säker för dessa patienter. Vidare indikerar en nyligen publicerad studie med ca 300 patienter indikerar en bättre behandlingseffekt och ingen ökad biverkningsrisk vid influensavaccinering.

Slutsats/rekommendation:

Vaccinering anses säkert ur ett biverkningsperspektiv vid singelbehandling med checkpointhämmare och studier har för influensavaccinering påvisat en bättre behandlingseffekt. Vidare medför immuniseringen en minskad risk för behandlingsavbrott pga infektion. Sammanfattningsvis rekommenderas dessa patienter influensavaccinering. Under och 6 månader efter behandling med ipilimumab bör vaccinering undvikas (förutom för covid 19-vacciner) medan vaccinering rekommenderas enligt samma riktlinjer som för övriga befolkningen (Socialstyrelsens riktlinjer) vid behandling med övriga checkpointhämmare.

REFERENSER

1. Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE). 5.0, 2017
<https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs>
2. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A: Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology* 30:2691-2697, 2012
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al: Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 27:559- 74, 2016
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. VOLUME 36, NUMBER 17, JUNE 10, 2018.
5. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy *19(3):345-361*, 2018
6. Gault et al: Cutaneous immune-related adverse events in patients with melanoma treated with checkpoint inhibitors. *British Journal of Dermatology* 185, pp263–271, 2021
7. Kahler KC, Hassel JC, Heinzerling L, et al: Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 14:662-81, 2016
8. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, et al: [Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation.]. *Ugeskr Laeger* 176, 2014
9. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al: Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine* 375:1749- 1755, 2016
10. Haanen J.B, Carbone F, Robert C, et al: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and F-U. *Annals of Oncology*, 28:119-142, 2017
11. Puzanov, I, Diab, A, Abdallah, K et al: Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*, 5: 95, 2017.
12. Villabona L, Costa Svedman F, Jovanovic B et al: Immunrelaterade biverkningar i samband med onkologisk immunterapi. Del 1: Gastrointestinala, lung- och njurbiverkningar. Accepterad för publikation i *Läkartidningen*.
13. Helgadottir H, Falkenius J, Eriksson H et al: Immunrelaterade biverkningar i samband med onkologisk immunterapi. Del 2: Endokrinologiska, reumatologiska och hudbiverkningar. Accepterad för publikation i *Läkartidningen*.

14. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, et al: Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *European Journal of Cancer*, 104:182-187, 2018.
15. Valachis A, Rosén C, Koliadi A, et al: Significantly better survival without increased toxicity with influenza vaccination in cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*, 2021, februari; 10:1.