

# **Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi vid cancer**

**Ingrid Ljuslinder  
Mikael Johansson  
Camilla Thellenberg  
Karin Papworth  
Camilla Thellenberg Karlsson  
Sara Wirén**

**Cancercentrum  
Norrlands Universitetssjukhus  
Umeå**

Dessa riktlinjer baseras i första hand på ESMO guidelines (Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Onc 2017). Handläggningen har modifierats till nordsvenska förhållanden baserat på danska riktlinjer under redaktion av: Professor, överläkare Inge Marie Svane, Onkologiklinik R, Herlev Hospital, Överläkare Henrik Schmidt, Cancerkliniken Aarhus Universitetshospital, Överläkare Lars Bastholt, Onkologiklinik R, Odense Universitetshospital. Anpassningen till Svenska förhållanden är delvis baserad på riktlinjer framtagna av Gustav Ullenhag, Överläkare, Docent, Martin Sandelin, Specialistläkare, PhD, Sara Svejler, Specialistsjuksköterska Verksamhetsområdet Blod och tumörsjukdomar Akademiska sjukhuset.

## REGISTER

<b>REGIONALT NÄTVERK FÖR IMMUNTERAPI</b> .....	3
<b>BIVERKNINGAR I SAMBAND MED IMMUNTERAPI</b> .....	4
<b>BEHANDLING MED IMMUNTERAPI</b> .....	5
<b>BLODPROVER INFÖR BEHANDLINGSSTART MED IMMUNTERAPI</b> .....	6
<b>COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS v4.0 (CTCAE)</b> .....	6
<b>HANTERING AV HUDTOXICITET</b> .....	7
<i>Symptom</i> .....	7
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	7
<i>Samtidig läkemedelsbehandling</i> .....	7
<b>HANTERING AV MISSTÄNKT PNEUMONIT</b> .....	9
<i>Symptom</i> .....	9
<i>Utredning</i> .....	9
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	9
<b>HANTERING AV IMMUNRELATERAD LEVERTOXICITET</b> .....	11
<i>Symptom</i> .....	11
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	11
<b>GASTROINTESTINALA BIVERKNINGAR</b> .....	13
<b>HANTERING AV BEHANDLINGSRELATERADE ENDOKRINOPATIER</b> .....	15
<i>Sköldkörtelpåverkan</i> .....	15
<i>Symptom</i> .....	15
<i>Utredning</i> .....	15
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	15
Hypertyreos.....	15
Hypothyreos.....	15
<i>Hypofysit</i> .....	16
<i>Symptom</i> .....	16
<i>Utredning</i> .....	16
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	16
<b>NEUROLOGISK TOXICITET</b> .....	17
<i>Symptom</i> .....	17
<i>Utredning</i> .....	17
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	17
<b>NEFROLOGISK TOXICITET</b> .....	18
<i>Symptom</i> .....	18
<i>Utredning</i> .....	18
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	19
<b>HANTERING AV REUMATOLOGISK TOXICITET</b> .....	20
<i>Symptom</i> .....	20
<i>Utredning</i> .....	20
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	20
<b>SÄLLSYNTA BIVERKNINGAR AV IMMUNOTERAPI</b> .....	21
<i>Myokardit</i> .....	21
<i>Symptom</i> .....	21
<i>Utredning</i> .....	21
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	21
<i>Ögontoxicitet</i> .....	21
<i>Symptom</i> .....	21
<i>Utredning</i> .....	21
<i>Behandlingsvägledning</i> .....	22
<i>Hematologisk toxicitet</i> .....	22
<b>GENERELLA RÅD VID STEROIDBEHANDLING AV BIVERKNINGAR VID IMMUNOTERAPI</b> .....	22
<b>VACCINERING I SAMBAND MED IMMUNTERAPI</b> .....	22
<i>Rekommendation</i> .....	22
<b>PATIENTKORT – IMMUNTERAPI</b> .....	23
<b>INFORMATION – IMMUNTERAPI – ANSVARIG LÄKARE</b> .....	24
<b>REFERENSER</b> .....	25

## **Regionalt nätverk för immunterapi**

Nedanstående specialister har utsetts av respektive klinik för att vara lokalt och regionalt expertnätverk gällande immunonkologisk biverkningshantering inom sina respektive specialområden. Samtliga tjänstgör vid Norrlands Universitetssjukhus i Umeå.

### **Onkologi**

Karin Papworth  
Camilla Thellenberg Karlsson  
Mikael Johansson  
Sara Wirén  
Ingrid Ljuslinder

### **Lungmedicin**

Kenneth Nilsson  
Ala Muala  
Annelie Behndig

### **Gastroenterologi**

Mårten Werner

### **Dermatologi**

Virginia Zazo  
Johan Dahlberg

### **Neurologi**

Peter Sundström

### **Reumatologi**

Bengt Wahlin

### **Endokrinologi**

Per Dahlqvist

### **Infektion**

Therese Thunberg

### **Kirurgi**

Malin Jansson  
Fredrik Nilsson

### **Oftalmologi**

Marie Saric

### **Radiologi**

Karen Sörensen

## Biverkningar i samband med immunterapi

Med modern immunterapi menar man huvudsakligen behandling som stimulerar T-cellssvaret mot cancerceller. Antikropparna blockerar olika inhibitoriska receptorer eller dess ligander vilket leder till ökad aktivering av T-cellerna, vilket i sin tur ökar sannolikheten för ett immunsvar mot tumören. I dagsläget är dessa monoklonal antikroppar riktade mot cytotoxic t lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4), programmed death-1 (PD1) eller programmed death ligand-1 (PDL1).

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 symptom för bedömning av om dessa ska undersökas närmare och behandlas. Det är viktigt med en snabb och adekvat reaktion på dessa immunrelaterade biverkningar. Samtidigt bör man vara försiktig med att sätta in kortisonbehandling i onödan då denna eventuellt kan minska behandlingseffekten.

I denna manual beskrivs biverkningar och ges vägledning för diagnostik, behandling och uppföljning av biverkningar i olika organ, främst med hjälp av algoritmer. Vid hantering av immunterapiorsakade biverkningar är det av största vikt att biverkningarna graderas och dokumenteras i patientjournalen. Gradering av biverkningarna görs enligt common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Alla biverkningar graderas i enlighet med CTCAE version 4.03.

Biverkningar av grad 3–4 vid användning av CTLA4-antikroppar ses hos cirka 22 % av de behandlade och när det gäller PD1/PDL1-antikroppar hos 5–10 %. 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 till cirka 55 %. Om anti-CTLA4 används direkt efter avslutad anti- PD-1/PD-L1 har en ökad risk för biverkningar beskrivits, jämförbar med risken vid kombinationsbehandling. Fördjupande litteratur om hantering av immunrelaterade biverkningar finns idag (1-11).

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.

### Checkpointinhibitorer i bruk

#### CTLA-4 antikroppar:

Ipililumab (Yervoy<sup>®</sup>)

#### PD-1/PD-L1 antikroppar

Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>)

Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>)

Atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>)

Durvalumab (Imfinzi<sup>®</sup>)

Avelumab (Bavencio<sup>®</sup>)

## Behandling med immunterapi

Immunoterapi skall endast initieras av läkare med erfarenhet av behandling med immunoterapi. Behandlingen bör ges inom en organisation med kunskap och resurser att hantera de biverkningar och komplikationer som kan uppstå. Beslut kring behandlingsstart skall fattas vid en multidisciplinär konferens (MDK). Indikationerna för immunterapi breddas för närvarande och behandlingen kan bli aktuell vid ett flertal diagnoser och sjukdomsstadier. För gällande riktlinjer för behandling hänvisas till respektive sjukdoms vårdprogram på [www.cancercentrum.se/norr](http://www.cancercentrum.se/norr). Vad gäller kontraindikationer för immunterapi så finns det idag egentligen inga konkreta sådana.

Autoimmun sjukdom per se är inte en absolut kontraindikation mot immunterapi. Idag finns en relativt stor erfarenhet av immunterapi till patienter med stabil reumatoid artrit och inflammatorisk tarmsjukdom. Nyttan med behandlingen bör naturligtvis vägas mot risken att patientens autoimmuna sjukdom kan förvärras och finns andra goda behandlingsalternativ bör dessa först övervägas. Vid allvarlig aktiv symptomgivande autoimmun sjukdom såsom vid ett pågående skov av inflammatorisk tarmsjukdom och vaskuliter bör immunterapi ej initieras.

Det finns ytterst begränsade data som visar om immunterapi kan ges riskfritt till patienter med hjärt-, lever- eller njurtransplantat. Det finns fallrapporter som visat risk för rejektion och man måste se det som ytterst riskabelt att behandla transplanterade patienter med immunterapi (12).

Immunoterapi i sig gör (till skillnad från cytostatikabehandling) inte den enskilde patienten mer känslig för infektioner. Detta innebär att en pågående infektion inte nödvändigtvis är en kontraindikation för att starta/ge behandling med immunterapi. Det som också kan göra situationen mer svårbedömd är att feber och påverkade infektionsparametrar ju kan vara en del av patientens tumörsjukdom. Biverkningarna av immunterapi innebär ofta olika former av inflammatoriska tillstånd som ibland åtminstone primärt kan vara svåra att skilja från en infektion. Då de flesta patienter har få eller inga biverkningar av sin immunoterapibehandling kan det ibland vara helt rimligt att fortsätta med immunoterapi trots verifierad eller misstänkt infektion hos en patient där man bedömer att det är av stor vikt att behandlingen fortsätter utan avbrott. Då dessa övervägande ibland kan vara komplicerade är det av största vikt att diskutera en potentiell infektion/biverkan med kollega med stor erfarenhet av behandling med dessa läkemedel.

## Blodprover inför behandlingsstart med immunterapi

Vid behandlingsstart tas följande baslinjebloodprover:

- Blodstatus
- CRP, amylas, SR
- kreatinin, kalium, natrium, glukos,
- albumin, lever gall status
- TSH, fritt T4

Vid behandling tas inför varje behandling

- Blodstatus
- CRP, SR
- kreatinin, kalium, natrium, glukos,
- albumin, lever gall status
- Tyroideaprover varannan gång oavsett behandling varannan eller var tredje vecka

Extra provtagningar (tex vid misstanke om endokrin eller GI toxicitet) läggs in vid behov kortikotropin (ACTH)

T.ex:

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

Efter behandlingens avslutande rekommenderas provtagning (baslinjeprover) inför återbesök alt minst var tredje månad.

## Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

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

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

## Hantering av hudtoxicitet

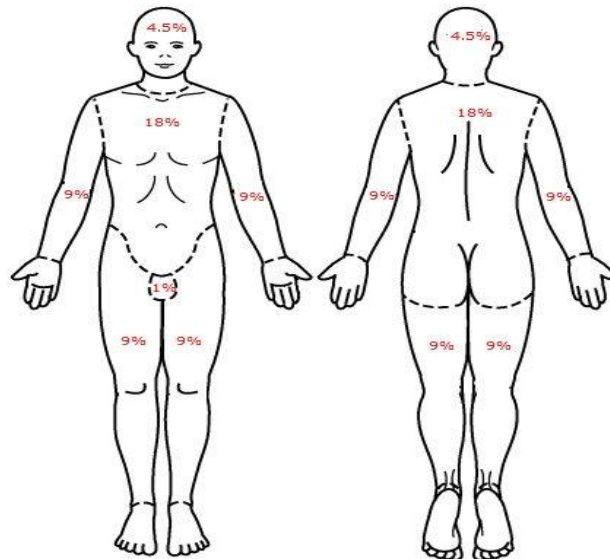
Hudtoxicitet är en av de vanligaste biverkningarna vid immunterapi och drabbar 30–45 % av patienterna (13–15).

### Symptom

Inflammatoriska hudreaktioner såsom erytem, eksem eller hudutslag med generaliserad klåda och nässelfeber kan utvecklas. Det är dessutom känt att hudsjukdomar, speciellt psoriasis och rosacea, kan förvärras under immunbehandlingen. Vitiligo har dessutom visats vara en prediktor för god respons på behandling (16).

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 2 och 3 går vid 30 % av hudytan. Nedanstående figur (Figur 1) kan användas vid bedömningen. BSA=Body surface area.

FIGUR 1: Bedömning av hudytan



### Behandlingsvägledning

Alla patienter som utvecklar hudtoxicitet av grad 3–4 bör göra ett uppehåll med behandlingen och antihistamin/systemisk steroidbehandling sätts in. Behandlingen ska inte återupptas förrän hudbiverkningarna återgått till grad 0–1. Om behandlingsuppehållet varar mer än 30 dagar ska eventuell fortsatt behandling med immunterapi diskuteras med specialistläkare.

### Samtidig läkemedelsbehandling

Ett fåtal fall av toxisk epidermal nekrolys (TEN) med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som behandlats med ipilimumab/PD-1-hämmare. Det är därför viktigt att noga registrera när en patient får svåra hudbiverkningar och om patienten tar andra läkemedel som kan orsaka TEN och eventuellt förvärra immunrelaterad hudtoxicitet. Bedömning av dermatolog bör utföras i allvarliga fall.

<b>Hantering av hudtoxicitet</b>		
<b>CTC grad</b>	<b>Hantering</b>	<b>Uppföljning</b>
<b>Grad 1</b>  Utslag med eller utan symptom täcker <10 % av BSA	Lokal steroidbehandling Grupp 2–3  Ev. antihistamin, t.ex. tablett cetirizin 10 mg/dagligen (eller annan icke sederande antihistamin).	Symptomen förbättras: Fortsätt behandlingen med immunterapi Symptomen förvärras eller kvarstår: Överväg prednisolon 0,5–1 mg/kg och trappa ut vid grad 0–1 om kortisonkräm inte har haft effekt Därefter kan behandling med immunterapi återupptas
<b>Grad 2</b>  Utslag täcker 10–30 % av BSA	Överväg steroidbehandling (Grupp 3)  Ev. antihistamin, t.ex. tablett cetirizin 10 mg/dagligen (eller annan icke sederande antihistamin).	Som vid grad 1 biverkningar  Om inte förbättring överväg tillfällig utsättning tills grad 0–1.
<b>Grad 3</b>  Utslag täcker >30 % av BSA alt grad 2 med påtagliga symptom	Gör uppehåll i behandlingen med immunterapi Behandla med lokala/perorala steroider (grupp 3–4) Diskutera med dermatolog och ffa vid uteblivet behandlingssvar, handläggning som vid grad 4 tox.	Då symptomen förbättras till grad 1: Stegvis utsättning av prednisolon under 3–4 veckor
<b>Grad 4</b>  Avstötning av hud på mer än 30 % av BSA med associerade symptom som vid TEN eller Stevens-Johnson	Avsluta immunterapibehandlingen Prednisolon 1–2 mg/kg iv Konsultera dermatolog. Vid uteblivet behandlingssvar ställningstagande till iv steroidbehandling och/eller infliximab 5 mg/kg	Stegvis utsättning av prednisolon under 3–4 veckor



## Hantering av misstänkt pneumonit

Respiratoriska symptom som hosta och lättare andfåddhet drabbar ca 20 % av patienter som behandlas med immunterapi. Allvarliga respiratoriska symptom är lyckligtvis ovanliga men viktiga att uppmärksamma då de kan utvecklas till en allvarlig livshotande pneumonit. Respiratoriska symptom kan drabba alla patientgrupper som behandlas med modern immunterapi men antalet patienter som utvecklar allvarlig pneumonit förefaller något högre hos patienter med lungcancer. Risken för respiratoriska biverkningar förefaller något högre vid behandling med anti PD-1/PD-L1 antikroppar än vid behandling med anti CTLA4 antikroppar. Vid kombinationsbehandling CTLA4/PD1/PD-L1 förefaller risken för lungbiverkningar vara fördubblad jämfört med monoterapi (15).

### Symptom

Den kliniska bilden vid pneumonit varierar från ett symptomatiskt tillstånd med radiologiska fynd (CTCAE grad 1) till ett livshotande tillstånd med kraftig andningspåverkan och behov av intensivvård med assisterad ventilation (CTCAE grad). Vid tilltagande hosta och dyspné hos en patient som behandlas med immunterapi skall pneumonit uteslutas och vid oklart utredningsresultat skall steroidbehandling övervägas.

### Utredning

Vid tilltagande hosta eller andfåddhet bör DT thorax genomföras med frågeställningen pneumonit. Den radiologiska bilden vid immunrelaterad pneumonit kan variera från enstaka ground-glass förändringar till en bild av kryptogen organiserad pneumoni eller fulminant interstitiell pneumonit. Viktiga differentialdiagnoser är givetvis infektioner eller lymfangitis carcinomatosa. Vid misstanke om immunterapiorsakad pneumonit bör en grundläggande infektionsutredning inkluderande CRP, sputumodling samt PCR för pneumocystis carinii genomföras. Vid allvarligare symptom skall specialist i lungmedicin konsulteras för ställningstagande till bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) för utvidgad infektionsutredning. Även om DT är en viktig initial undersökning vid pneumonitmisstanke har lungröntgen har en plats i utredningen då det möjliggör en tätare monitorering av den radiologiska bilden för såväl inläggande som polikliniska patienter.

En klinisk bild med hosta och andfåddhet hos en patient som genomgår immunterapi samt misstänkta radiologiska fynd på DT räcker ofta för att ställa diagnosen och initiera steroidbehandling. I enstaka fall där lymfangitis carcinomatosa är en differentialdiagnos kan lungbiopsi bli nödvändigt för att skilja pneumonit från progress av tumörsjukdomen.

### Behandlingsvägledning

Milda symptom (CTCAE grad 1) skall föranleda behandlingsuppehåll, monitorering och eventuellt steroidbehandling. Milda symptom (CTCAE grad 2) föranleder steroidbehandling i medelhög dos. Infektionsutredning bör företas. Vid allvarliga symptom (CTCAE grad 3–4) skall immunterapi avbrytas permanent och behandling med steroider i högdos initeras. Vid avsaknad av symptom (CTCAE grad 1) eller milda symptom (CTCAE grad 2) kan immunterapi återinsättas efter förbättring. Vid allvarligare symptom (CTCAE grad 3 eller 4) skall immunterapi avbrytas då risken för allvarliga biverkningar får anses hög.

<b>Hantering av pneumonit</b>		
<b>CTCAE grad</b>	<b>Hantering</b>	<b>Uppföljning</b>
<b>Grad 1</b>  Enbart radiologiskfynd. Asymptomatisk patient.	Gör uppehåll med immunterapi.  Monitorera patienten kliniskt varannan till var tredje dag. Överväg infektionsutredning.  Överväg prednisolon 0,5 mg/kg	Gör lungröntgen eller ny DT vid försämring Fortsätt klinisk och radiologisk monitorering till dess de radiologiska förändringarna försvunnit Återuppta immunterapi när de radiologiska fynden försvunnit och eventuella steroider trappats ut.
<b>Grad 2</b>  Milda till moderata symptom med hosta, dyspné eller bröstsmärtor	Gör uppehåll med immunterapi.  Monitorera patienten kliniskt dagligen. Överväg inläggning.  Överväg antibiotikabehandling vid infektionsmisstanke  Om misstanke på infektion saknas eller vid utebliven förbättring på antibiotika efter 48 timmar insätt prednisolon 0,5–1 mg/kg  Överväg pneumocystis profylax med trimetoprim-sulfa.  Övervägutvidgad infektionsutredning med bronkoskopi och BAL.	Upprepad DT vid försämring Fortsätt klinisk och radiologisk monitorering till dess symptom och radiologiska förändringar försvunnit Återuppta immunterapi när de radiologiska fynden försvunnit och eventuella steroider trappats ut.  Vid förbättring trappa ut prednisolon över 5–6 veckor. Vid försämring se handläggning för grad 3–4 toxicitet.
<b>Grad 3 och 4</b>  Allvarliga andningsbesvär med dyspné och tecken till hypoxi	Avbryt behandling med immunterapi  Lägg in patienten på vårdavdelning. Överväg intensivvård vid försämring. Sätt in metylprednisolon 2–4 mg/kg dagligen Konsultera lungmedicinsk specialist och överväg bronkoskopi med BAL. Överväg i enskilda fall lungbiopsi.	Monitorera patienten ineliggande med daglig klinisk kontroll och täta upprepade DT vid behov  Initiera antibiotikabehandling  Vid förbättring övergång till p.o. prednisolon och långsam uttrappning under 8 veckor.  Vid försämring eller utebliven förbättring efter 48 timmar överväg behandling med infliximab 5mg/kg.

## Hantering av immunrelaterad levertoxicitet

Behandlingsrelaterad hepatit förekommer hos 5–10 % av patienter som behandlas med immunterapi. Av dessa är 1–2% grad 3 biverkningar. Vid kombination av PD-1 hämmare och CTLA-4 hämmare är frekvensen hepatit högre, 25–30 % varav ca 15 % är grad 3 (15).

### Symptom

Hepatiten är vanligen asymptomatisk och upptäcks vid provtagning. Transaminaser och bilirubin ska därför mätas inför varje behandling. Finner man stegrade värden ska man utesluta sjukdomsorsakade orsaker, virusorsakad hepatit samt påverkan av andra läkemedel eller alkohol. Leverbiopsi kan övervägas om det är svårt att säkerställa orsaken till hepatiten.

### Behandlingsvägledning

Vid lindrig påverkan på transaminaser och/eller bilirubin (CTCAE grad 1) ska man utesluta andra orsaker enligt ovan, men behandlingen med immunterapi kan fortgå. Vid måttlig påverkan på transaminaser och/eller bilirubin (CTCAE grad 2) bör man pausa behandlingen med immunterapi och mäta transaminaser och bilirubin 2 ggr/v. Kvarstående stegring av dessa värden i nivå av CTCAE grad 2 i över 2v, bör, i avsaknad av andra orsaker till leverpåverkan, behandlas med kortison 1 mg/kg (methyl)prednisolon eller motsvarande. Förbättras värdena och man kan minska dosen kortison kan immunterapi återupptas.

Om ingen förbättring i värdena sker eller dessa försämras ska dosen kortison ökas till 2 mg/kg (methyl)prednisolon eller motsvarande.

Vid allvarlig levertoxicitet (CTCAE grad 3 eller 4) skall immunterapin avbrytas och kortison insättas i dosen 1–2 mg/kg (methyl)prednisolon eller motsvarande. Om man inte ser någon förbättring i lab-värdena på 2–3 dagar bör man, i samråd med hepatolog, lägga till annan systemisk immunsuppressiv behandling såsom mycophenolate mofetil 500–1000 mg två gånger dagligen. Leverbiopsi bör övervägas i behandlingsrefraktära fall. Tacrolimus är att betrakta som andrahandsalternativ medan infliximab inte rekommenderas vid immunrelaterad hepatit.

Grad 3: Förbättras värdena trots nedtrappning av kortison kan man överväga att återuppta immunterapi.

Grad 4: Immunterapi ska inte återupptas.

<b>Hantering av hepatit</b>		
<b>CTCAE grad</b>	<b>Hantering</b>	<b>Uppföljning</b>
<b>Grad 1</b>  ALAT/ASAT eller total-bilirubin över normalvärde men max 3x normalvärdet	<b>Fortsätt immunterapi.</b>  Uteslut andra orsaker till leverpåverkan (läkemedel, alkohol).	Förnyad provtagning om 1 v.
<b>Grad 2</b>  ALAT/ASAT eller total-bilirubin 3–5 x normalvärde	<b>Gör uppehåll med immunterapi.</b>  Uteslut virushepatit och andra typer av autoimmun hepatit. Överväg DT eller ultraljud buk (ultraljud framförallt vid bilirubinstegring).  Om kvarstående höga värden, sätt in per oral prednisolon 1mg/kg.	Provtagning 1–2 ggr/v.
<b>Grad 3</b>  ALAT/ASAT eller total-bilirubin 5-20x normalvärde	<b>Avbryt immunterapi.</b>  Låg tröskel för inläggning på vårdavdelning. Sätt in metylprednisolon 1–2 mg/kg dagligen Överväg hepatologkonsult.	Dagliga leverprover.
<b>Grad 4</b>  ALAT/ASAT eller total-bilirubin >20x normalvärde	<b>Avbryt immunterapi permanent.</b> Lägg in patienten på vårdavdelning. Dagliga leverprover. Sätt in metylprednisolon 2 mg/kg i.v. dagligen.  Konsultera hepatolog.	
<b>Nedtrappning steroider:</b> <b>Grad 2:</b> Nedtrappning över 2v, dosöka igen vid ev försämring. Immunterapi kan ges vid kortisondos <Prednisolon 10 mgx1  <b>Grad 3/4:</b> Vid förbättring i nivå med grad 2, skifta till per oral kortisonbehandling och trappa ut under 4v.		
<b>Vid försämring trots kortisonbehandling:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Byt från per oral till i.v.-beredning</li> <li>• Om i.v.-beredning redan används, tillägg av mycophenolate mofetil 500–1000 mgx2</li> <li>• Vid försämring trots mycophenolate mofetil, överväg tillägg av Tacrolimus.</li> </ul>		

## **Gastrointestinala biverkningar**

Gastrointestinala besvär är en av de vanligaste biverkningarna vid immunterapi, där man finner att 27–54 % av patienterna får diarré någon gång under eller efter behandlingstiden medan kolit är något mindre vanligt men beskrivs i mellan 8–22 % av fallen (15,17). Det är också den gruppen av biverkningar som oftast leder till avbrytande av behandlingen. I tidigare studier med anti-CTLA4 avled ca 1 % av patienterna av komplikationer till immunoterapiinducerad enterokolit men dessa siffror är klart lägre i nya studier med PD-1/PD-L1 antikroppar. Biverkningarna kan komma både tidigt och sent under behandlingstiden men också inträda flera månader efter att behandlingen avslutats. När CTLA4 antikropp och PD-1/PD-L1 antikropp ges i kombination ökar risken för allvarlig gastrointestinal toxicitet avsevärt, vid kombinationsbehandling kommer biverkningarna dessutom tidigare och mer akut (18).

### **Symptom**

Besvären består oftast av diarré, definierat som frekventa och vattniga avföringar och/eller kolit som definieras som inflammation i kolon. De inflammatoriska biverkningarna kan involvera hela GI kanalen inklusive övre GI området och tunntarmen. Symptomen kan förutom diarré vara buksmärta, illamående, kräkning, gastrointestinal blödning, feber, trötthet, halsbränna, leukocytos, hypoalbuminemi och andra serumelektrolytstörningar. I en del fall är förloppet lindrigt och symptomen går tillbaka efter allmän symptomatisk behandling, men diarréerna kan också utvecklas till livshotande tillstånd med risk för tarmperforation. Dessa patienter ska därför följas noga.

### **Behandlingsvägledning**

Alla patienter som utvecklar gastrointestinal toxicitet av grad 3–4 bör göra ett uppehåll med behandlingen och systemisk steroidbehandling sätts in. Behandlingen ska inte återupptas förrän biverkningarna återgått till grad 0–1.

Trots att pat har en clostridieinfektion kan de ändå ha en IR toxicitet, även dessa patienter bör således diskuteras med expertkunskap inom immunoterapiområdet samt gastroenterolog/infektionsspecialist.

<b>Hantering av gastrointestinal toxicitet</b>		
<b>CTC grad</b>	<b>Hantering</b>	<b>Uppföljning</b>
<p><b>Grad 1</b> Ökat antal avf.: &lt;4 ggr/dag Kolit: Inga besvär</p>	<p>Symptomatisk behandling – loperamid Fortsätt med immunterapi</p>	<p>Täta kliniska kontroller Instruera patienten att söka läkare om symptomen förvärras</p>
<p><b>Grad 2</b> Ökat antal avf.: 4–6 ggr/dag Kolit: buksmärtor, blod i avföringen</p>	<p>Klinisk bedömning och blodprovtagning</p> <p>Uteslut annan orsak till diarree</p> <p>Fecesodling avseende tarmpatogener och Clostridium difficile Kalprotektin i feces</p> <p>Loperamid och vid bristande effekt inom 2 dagar övergång till steroid med medelhög dos 25–50 mg/dag Gör uppehåll i behandlingen med immunterapi.</p>	<p>Toxicitet grad 0–1: återuppta behandling med immunterapi Vid bristande effekt av Loperamid: utredning med tanke på infliximab, börja med en måttlig dos prednisolon på 25– 50 mg/dag. Gör uppehåll med immunterapi till toxicitet grad 1 Vid försämring eller bristande effekt av steroiden, behandla som grad 3–4.</p>
<p><b>Grad 3–4</b> Diarré mer än 7 ggr/dag, inkontinens, i.v. vätska &gt;24 h, allmänpåverkan Kolit: Feber, ileus, misstänkt perforation</p>	<p>Avbryt behandlingen med immunterapi</p> <p>Akut inläggning och utredning/provtagning med tanke på infliximab-behandling. Sätt in metylprednisolon 1–2 mg/kg i.v.</p> <p>Överväg CT-us Överväg endoskopi med biopsi och efterföljande infliximab 5 mg/kg. Vid intolerans/utebliven effekt av infliximab kan vedolisumab övervägas.</p>	<p>Övergå till peroralt prednisolon 100 mg x 1 vid effekt av i.v. steroid, vid toxicitet grad 1 trappas prednisolon ut under 4– 6 veckor Om symptomen kvarstår dag 3 eller recidiverar under nedtrappningen, bedömning tillsammans med gastroenterolog med sigmoidoskopi och ev infliximab 5 mg/kg Efter infliximab snabb nedtrappning av prednisolon till 25 mg dagl., därefter stegvis utsättning under 1– 2 veckor.</p>

## Hantering av behandlingsrelaterade endokrinopatier

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(15).

### Sköldkörtelpåverkan

Påverkan på sköldkörtelns funktion ses hos ca 5 % av patienter behandlade med CTLA4-antikropp, hos 5–10 % behandlade med PD-1-hämmare, och hos ca 20 % behandlade med kombination av CTLA4-antikropp och PD-1-hämmare. Bara någon enstaka procent drabbas av grad 3–4 symptom.

### Symptom

En rad symptom kan bero på under- eller överfunktion av sköldkörteln. Symptom vid underfunktion (hypothyreos) kan vara trötthet, frusenhet, viktökning, förstoppning, bradykardi, nedstämdhet, smärtor i muskler och leder.

Symptom som kan förekomma vid överfunktion (hyperthyreos) är svettningar och värmekänsla, hjärtklappning och takykardi, diarré, viktminskning, oroskänsla, håravfall.

### Utredning

Avvikande thyreoideastatus ställer diagnosen. Påverkan kan antingen vara primär, eller sekundär till hypofysinsufficiens. Tabellen nedan beskriver labavvikelser vid olika tillstånd:

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

### Behandlingsvägledning

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

### 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. Insättning av en måttlig dos steroider under kortare tid, t.ex. prednisolon 0,5–1 mg/kg dagligen bör övervägas. Om tyreostatikabehandling och/eller steroidbehandling är indicerad rekommenderas utsättning av immunterapi.

### 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 T4-värden och stigande TSH i blodet. Diskutera vid behov detta med lokal endokrinolog. Prednisolon behövs inte vid lindriga till måttliga symptom. Behandling med immunterapi kan fortsätta samtidigt med substitutionsbehandling. Vid allvarliga symptom bör man överväga prednisolon. Hypothyreos är som regel inte reversibelt.

## Hypofysit

Av de som behandlas med CTLA4-antikropp eller kombinationen CTLA4-antikropp och PD-1-hämmare drabbas ca 1 % respektive 8% av hypofysit. Tillståndet är mycket ovanligt hos patienter som behandlas med enbart PD1- eller PD-L1-hämmare.

## Symptom

Kraftig huvudvärk och synrubbningar och/eller tecken på binjurebarkssvikt med hypotension och uttalade elektrolytrubbningar bör föranleda snar utredning och behandling.

Andra symptom på hormonförändringar kan vara trötthet, buksmärtor, diarréer, kräkningar, hypoglykemi, nedsatt libido, muskelsvaghet, menstruationsbortfall.

## Utredning

Vid den primära utredningen av misstänkta endokrinopatier tas följande blodprover: Hypofyshormonerna LH, FSH, ACTH (kortikotropin) och TSH, de perifera hormonerna T3, fritt T4, kortisol och testosteron/estradiol samt överväg TRAK och TPO-ak. MR-undersökning av hypofysen är endast relevant om fallet är oklart eftersom diagnosen vanligen ställs baserat på blodproverna. Vid misstanke om endokrinopati tas kontakt med specialist i endokrinologi. Vid allvarliga symptom tas kontakt så snart som möjligt.

## Behandlingsvägledning

Om situationen är mycket allvarlig ges hydrokortison 200 mg iv för akut substitution. Vidare substitutionsbehandling med hydrokortison p o, och ev annan hormonsubstitution sätts in i samråd med endokrinolog. Immunsuppressiv prednisolonbehandling inleds vid måttliga eller uttalade symptom.

Hantering av endokrinopatier		
CTC grad	Hantering	Uppföljning
<b>Grad 1</b> Milda symptom, t.ex. uttalad trötthet  eller asymptomatiska hormonrubbningar	Screening med blodprover för endokrinopatier Kontakta ev endokrinolog. Avvakta med att sätta in behandling. Fortsätt behandling med Immunterapi.	Hormonsubstituera om avvikande hormonnivåer
<b>Grad 2</b> Vid måttliga symptom med huvudvärk utan synrubbningar eller trötthet  Ingen hemodynamisk påverkan och ingen elektrolytrubbning	Screening med blodprover för endokrinopatier Kontakta endokrinolog.  Inled behandling med prednisolon 0,5–1 mg/kg p.o.  Om utebliven effekt inom 48 timmar, behandla som grad 3–4  Gör uppehåll i beh med Immunterapi.	Vid minskade symptom, trappa ned steroiddosen under 2–4 veckor



<p><b>Grad 3–4</b></p> <p>Vid misstänkt hypofysit och uttalade symptom, t ex. svår huvudvärk, kraftig trötthet, synrubbningar eller svår hypoadrenalism med hypotension och elektrolytrubbningar</p>	<p>Uteslut annan bakomliggande orsak Screening med blodprover för endokrinopatier. Kontakta endokrinolog. Inled behandling med metylprednisolon 1–2 mg/kg i.v. Ställningstagande till MR av hypofys och hjärna Gör uppehåll med immunterapi</p>	<p>Vid minskade symptom, övergå till prednisolon p.o. och trappa ned dosen under ca 4 veckor</p>
--	---	--

## Neurologisk toxicitet

Neurologiska biverkningar är sällsynta men kan vara särskilt allvarliga. I en nylig genomgång av 59 studier med immunterapi fann man en frekvens på 3,8% vid behandling med anti-CTLA4, 6,1% vid anti-PD1 och på hela 12% vid behandling med kombinationen av de två (19).

### Symptom

Ett vitt spann av symptom kan förekomma; polyneuropati, facialis pares, demyelinisering, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrom, tvärsnittsmyelit (ofta med nivå och bilateralt), enteral neuropati, encefalit (konfusion, huvudvärk, medvetandepåverkan mm) och aseptisk meningit (huvudvärk, ljusfobi, nackstyvhet, med eller utan feber).

### Utredning

Det är givetvis viktigt att utesluta andra orsaker till symptomen såsom progress av den underliggande cancersjukdomen, infektiösa eller metabola orsaker. Vid misstanke görs utredning med hjälp av neurolog och kan utöver neurologisk undersökning omfatta undersökning av spinalvätska, MRI, och EMG. Mer specifika prover för tex myastenia eller Guillain-Barré görs i samråd med neurolog.

### Behandlingsvägledning

Vid allt utom milda symptom, grad 1, ska behandling med immunterapi pausas. Vid grad 2 kan man ge Prednisolon 0,5–1 mg/kg p.o. Allvarligare symptom som vid grad 3–4 kräver oftast 1–2 mg/kg antingen p.o. eller i.v. Plasmaferes eller i.v immunoglobuliner kan vara aktuellt vid myastenia eller Guillain-Barré.

<b>Hantering av neurotoxicitet</b>		
<b>CTC grad</b>	<b>Hantering</b>	<b>Uppföljning</b>
<b>Grad 1</b> Milda symptom som inte påverkar funktion	Fortsätt med immunterapi	Monitorera patienten för ev. försämring, överväg utredning för alternativa orsaker
<b>Grad 2</b> Stark misstanke om begynnande allvarlig neurologisk sjukdom.	Gör uppehåll med immunterapi.  Uteslut andra orsaker såsom infektion och metabola rubbningar  Radiologisk utredning  Överväg neurologkonsult  Sätt in prednisolon 0,5–1 mg/kg p.o.	Återuppta immunterapi vid grad 0–1  Vid försämring se nedan
<b>Grad 3</b> <b>Sensorisk och motorisk</b> Grava symptom, påverkar ADL och intervention nödvändig	Upphör med immunterapi och konsultera neurolog  Inläggningsfall Sätt in metylprednisolon 1–2 mg/kg i.v./dag Daglig monitorering	Om symptomen förbättras till ≤ grad 2: Stegvis utsättning av steroiden under 4–8 veckor. Ingen minskning av symptom eller ökning: Öka dosen prednisolon + överväg mykofenolatmofetil
<b>Grad 4</b> <b>Sensorisk och motorisk</b> Grava symptom, livshotande, omedelbar intervention nödvändig	Upphör med immunterapi och konsultera neurolog  Sätt in metylprednisolon 1–2 mg/kg/dag  Daglig monitorering	Om symptomen förbättras till ≤ grad 2: Stegvis utsättning av prednisolon under 4–8 veckor. Ingen minskning av symptom eller ökning: Öka dosen prednisolon till 2-4mg/kg och överväg mykofenolatmofetil och immunglobulinbehandling.

## **Nefrologisk toxicitet**

Njurpåverkan är sällsynt vid immunterapi som monoterapi med en incidens på <1 % (ESMO ref nr 77). Frekvensen ökar vid kombinationsbehandling till 4,9 % med 1,7 % grad 3–4 biverkningar liksom vid sekventiell behandling med först ipilimumab följt av nivolumab, 5,1 % varav 2,2 % G3-4 nefrit (20).

### **Symptom**

Njurpåverkan är ofta asymptomatisk i tidigt skede. Skummande urin, ändrad färg på urinen, ändrade urinvolymer kan vara tecken att vara uppmärksam på.

### **Utredning**

Det är viktigt att uppmärksam på patientens initiala kreatinin så att en substantiell ökning inte missas trots att värdena ligger under ULN. Bilddiagnostik av urinvägarna bör göras för att utesluta andra orsaker till förhöjt kreatinin. Kontrollera urinsticka, ev odling. Om proteinuri påvisas, gör en dygnssamling eller beräkna urinprotein/kreatinin kvoten.

Det kan vara av värde att tidigt göra en njurbiopsi för att eventuellt kunna utesluta immunterapi orsakad njurpåverkan. Den bild som oftast setts är akut tubulo-interstitiell nefrit med lymfocytinfiltration (21).

### Behandlingsvägledning

Vid lindrig påverkan, grad 1, på njurfunktionen bibehålls behandling med immunterapi men med tätare uppföljning av kreatinin. Vid grad 2 görs uppehåll med immunterapi och steroidbehandling påbörjas. Om grad 2 toxicitet av annan orsak än immunterapi är säkerställd så kan den behandlingen fortgå. Om autoimmun etiologi övervägs bör njurspecialist konsulteras. Vid Grad 3–4 toxicitet görs behandlingsuppehåll.

<b>Hantering av nefrotoxicitet</b>		
<b>CTC grad</b>	<b>Hantering</b>	<b>Uppföljning</b>
<b>Grad 1</b> Ökning av kreatinin med 26 mikromol/l, eller >1,5 x ULN	Fortsätt med immunterapi Värdera hydrering, övriga mediciner. Urinsticka, ev. odling	Kontrollera S-kreatinin varje vecka
<b>Grad 2</b> Ökning av kreatinin med 2–3 x ULN	Gör uppehåll med immunterapi Konsultera njurspecialist och överväg njurbiopsi Prednisolon po 0,5–1 mg/kg  Monitorera s-kreatinin var 2–3 dag Om ej orsakat av immunterapi – fortsätt med behandlingen.	Vid förbättring trappa ut steroider under 2–4veckor och återuppta immunterapi vid grad 0–1  Vid försämring eller ingen förbättring inom 1 vecka: Konsultera njurspecialist och överväg njurbiopsi. Öka steroiddosen till metylprednisolon 1–2 mg/kg/dag i.v.
<b>Grad 3</b> Ökning av kreatinin med >3 x ULN	Avbryt behandlingen med immunterapi  Lägg in patienten med dagligt kreatinin Kontakta njurspecialist och överväg njurbiopsi Sätt in metylprednisolon 1–2 mg/kg/dag	Om oliguri uppkommer, kontakta njurspecialist och planera för eventuellt behov av dialys.  Öka steroiddosen till metylprednisolon 1–2 mg/kg/dag i.v.  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.

<b>Grad 4</b> Livshotande – dialys indicerat	Avbryt behandlingen med immunterapi Sätt in metylprednisolon 1–2 mg/kg/dag Monitorera S-kreatinin varje dag Handläggning i samarbete med njurmedicin	
---	---	--

## Hantering av reumatologisk toxicitet

Milda till måttliga myalgier och artralgiar förekommer hos 2–12% och är mer vanligt förekommande vid PD-1-hämmare. Polymyosit, myosit, vasculit och temporalisartit har också beskrivits, men är ytterst ovanliga tillstånd.

### Symptom

De vanligaste symptomen innefattar led- och muskelsmärta. Rodnade och svullna leder, stelhet.

### Utredning

Fysikalisk undersökning av leder och hud. Eventuellt radiologisk undersökning för att utesluta metastaser. Reumascreeningprover.

Vid misstanke om reumatologiska biverkningar, kontakta reumatolog

### Behandlingsvägledning

Milda symptom behandlas i första hand med analgetika. Vid mer uttalade symptom bör tillägg av prednisolon 0,5–1 mg/kg p o inledas och vid svåra symptom kan annan immunhämmande behandling som anti-TNF $\alpha$  vara aktuell och bör skötas av reumatolog.

<b>Hantering av artralgiar</b>		
<b>CTC</b>	<b>Hantering</b>	<b>Uppföljning</b>
<b>Grad 1</b> Lättare smärta, rodnad och svullnad	Sätt in analgetika, paracetamol och ibuprofen  Reumascreening  Fortsätt behandling med immunterapi	
<b>Grad 2</b> Måttliga besvär med svullnade och rodnade leder. Viss nedsatt förmåga att klara ADL	Sätt in analgetika, paracetamol och ibuprofen Reumascreening  Överväg behandling med prednisolon 0,5 mg/kg p.o.  Kontakt med reumatolog  Radiologisk undersökning av engagerade leder  Överväg att göra uppehåll i behandling med immunterapi	Vid minskade symptom, trappa ned steroiddosen under 2–4 veckor

## Sällsynta biverkningar av immunoterapi

Immunoterapi kan ge en mångfald av biverkningar och alla täcks inte något sätt in i detta PM. Det finns flera aktuella dokument som i detalj beskriver biverkningspanoramata och ger förslag till hantering av dessa (ESMO/ASCO ref). Drabbas patienter av någon misstänkt sällsynt biverkan är det alltid en god idé att diskutera med kollegor med stor erfarenhet kring behandling med immunoterapi.

### **Myokardit**

Detta är en sällsynt komplikation och förekommer vid beskrivna behandlingsregimer endast hos ca 1 % av patienterna men har i flera studier rapporterats med dödlig utgång (11,22–24). Utifrån stora toxicitetsdatabaser drar man slutsatsen att denna toxicitet sannolikt uppstår tidigt under behandlingen.

### **Symptom**

Symptomen 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 symptombilden.

### **Utredning**

- EKG
- Kreatinkinas MB (CK-MB)
- Troponin (TnT el TnI)

I följande situationer bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning:

- CK-MB >10 mikrogram/l
- TnI/TnT >500 ng/l

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

Kardiologisk utredning kan innefatta ekokardiografi, MR hjärta och ev myokardbiopsi.

### **Behandlingsvägledning**

Symptomgivande myokardit har mycket dålig prognos och tycks svara dåligt på behandling med högdossteroid. Patienter med konstaterad myokardit skall ändå behandlas med steroid i samråd med kardiolog. Behandlingen bör ges i kardiologisk regi eftersom telemetri krävs under förloppet.

### **Ögontoxicitet**

Immunorelaterade ögonbiverkningar är ovanliga och drabbar < 1% av patienterna (25). De kan grovt sett delas in i okulär inflammation, orbital inflammation och retinal och koroidala sjukdomar.

### **Symptom**

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

### **Utredning**

Bedömning hos oftalmolog.

### ***Behandlingsvägledning***

Beroende på grad av toxicitet skall ev uppehåll göras i behandlingen med med immunterapi. Upprepade undersökningar av oftalmolog och steroidbehandling i samråd med denne.

### **Hematologisk toxicitet**

Få fall av hematologisk toxicitet har beskrivits vid behandling med immunterapi. Man har beskrivit autoimmun hemolytisk anemi och immunologisk trombocytopen purpura (26–28). Behandling med steroid eller annat immunuppressivt läkemedel skall utföras i samarbete med hematolog.

### **Generella råd vid steroidbehandling av biverkningar vid immunoterapi**

Vid icke-hudrelaterade biverkningar rekommenderas generellt att man överväger att inleda behandling med en medelhög dos prednisolon redan vid grad 2-biverkningar, 0,5–1 mg/kg prednisolon, och trappar ner under 3–4 veckor när symptomen försvunnit.

Om biverkningarna är svårare inleds oftast behandling med prednisolon där rekommenderad dos är 1–2 mg/kg. När symptomen 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 symptomförbättring.

Behandlingen kan som princip återupptas om den utlösande biverkningen var av högst grad 1–2 och prednisolon har trappats ned till 0–10 mg. Noteras bör att det kan finnas enstaka fall där man efter noggrant övervägande kan återintroducera behandling med immunterapi efter en grad 3 toxicitet.

Substitutionsbehandling med hydrokortison förhindrar däremot inte att behandlingen fortsätter.

Vid steroidbehandling som pågår längre tid än 7 dagar bör tillskott av calcium och D-vitamin ges. Tabletten ska innehålla 400 mg calcium och 5–10 mikrogram D-vitamin. Dosering: 1 tabl. 3 ggr dagligen.

Före högdosbehandling med prednisolon förbereds patienten inför eventuell senare behandling med infliximab. Man bör i detta skede säkerställa att patienten inte har en hepatit eller tuberkulossjukdom.

### **Lämplig provtagning inför infliximab:**

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

### **Vaccinering i samband med immunoterapi**

Den immunreaktion som induceras vid influensavaccination har enligt de studier som gjorts av patienter som fått immunterapi inte någon inverkan på effekten av immunterapi. En liten studie som rapporterades vid ASCO-mötet 2017, visade att frekvensen grad 3–4-biverkningar är högre för patienter som influensavaccinerats i samband med PD1-hämmarbehandling.

### **Rekommendation**

Vaccinering mot influensa anses säkert ur ett biverkningsperspektiv, och inget tyder på att behandlings-effekten påverkas. Annan vaccinering är mindre studerad och bör diskuteras med ansvarig läkare.

## Kontaktuppgifter

### Immunterapi

När man får immunterapi finns det risk för allvarliga biverkningar. Dessa ska upptäckas så tidigt som möjligt.

Det viktigt att du kontaktar sjukhuset om du får något av följande symtom:

- Pneumonit: Biverkning i lungorna som ger nyuppkommen torrhosta och/eller andnöd.
- Diarré: Biverkning i tarmarna som ger ökat antal avföringar, eventuellt tillsammans med magsmärtor och/eller blod i avföringen.
- 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.
- Neurit: Biverkningar i nervsystemet som påverkar till exempel medvetandegrad samt styrka och känsel i armar och ben.

Behandlande läkare: \_\_\_\_\_

Kontakt 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 symptom 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 magsmärter, 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, smärter bakom ögonen, depression, synrubbingar.
- ✓ 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:



## Referenser

1. Agarwala SS. Practical Approaches to Immunotherapy in the Clinic. *Semin Oncol*. 2015 Dec;42 Suppl 3:S20–7.
2. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Jun 20;33(18):2092–9.
3. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 20;30(21):2691–7.
4. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals of Oncology*. 2016 Apr;27(4):559–74.
5. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*. 2016 Jul;27(7):1362–2.
6. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treatment Reviews*. 2016 Mar;44:51–60.
7. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;35:76–83.
8. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, 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*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2016 Jul;14(7):662–81.
9. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Oct;4(5):560–75.
10. Theede K, Kizska-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. [Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation]. *Ugeskr Laeg*. 2014 Sep 8;176(37).
11. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749–55.
12. Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J, Jang S, Patel MJ, Zachary AA, et al. Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti-PD-1. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2016 Mar 3;374(9):896–8.
13. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):161–9.
14. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:12–25.
15. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv119–42.
16. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016 Jan;152(1):45–51.
17. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):406–17.
18. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1558–68.
19. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;73:1–8.
20. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer*. 2017 Apr;41(2):100–10.
21. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016 Sep;90(3):638–47.
22. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:210–25.
23. Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, Sasaguri T, Ohshima K, Katano H, et al. Acute Lymphocytic Myocarditis With Anti-PD-1 Antibody Nivolumab. *Circ Heart Fail*. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD; 2016 Oct;9(10).
24. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. BioMed Central; 2015;3(1):11.

25. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol*. 2016 Jul;28(4):288–94.
26. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, Kelly C, McKean M, McQuade J, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*. BioMed Central; 2017;5(1):8.
27. Helgadottir H, Kis L, Ljungman P, Larkin J, Kefford R, Ascierto PA, et al. Lethal aplastic anemia caused by dual immune checkpoint blockade in metastatic melanoma. *Annals of Oncology*. 2017 Jul 1;28(7):1672–3.
28. Palla AR, Kennedy D, Mosharraf H, Doll D. Autoimmune Hemolytic Anemia as a Complication of Nivolumab Therapy. *Case Rep Oncol*. Karger Publishers; 2016 Sep;9(3):691–7.