

Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare

Version 18/12-2018

Översatt från danska och anpassat till svenska förhållanden:

Gustav Ullenhag, Överläkare, Docent
Martin Sandelin, Specialistläkare, PhD
Sara Sveijer, Specialistsjuksköterska

Verksamhetsområdet Blod och tumörsjukdomar
Akademiska sjukhuset

Dokumentet är förankrat i Svenska MelanomStudieGruppen (SMMSG)

Ursprungliga redaktörer:

Professor, överläkare Inge Marie Svane
Onkologiklinik R
Herlev Hospital

Överläkare Henrik Schmidt
Cancerkliniken
Aarhus Universitetshospital

Överläkare Lars Bastholt
Onkologiklinik R
Odense Universitetshospital

Innehåll

Kliniskt nätverk för immunologiska biverkningar Akademiska sjukhuset.....	3
Biverkningar i samband med behandling med checkpointhämmare.....	4
Patientkort - immunterapi	5
Information – immunterapi - Ansvarig läkare	6
Blodprovskontroller	7
Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE).....	7
 Hantering av hudtoxicitet.....	8
 Hantering av gastrointestinal toxicitet	112
 Hantering av endokrina biverkningar.....	13
 Hantering av levertoxicitet	18
 Hantering av pulmonell toxicitet	209
 Hantering av okulär toxicitet	22
 Hantering av myokarditbiverkan	25
 Hantering av neurotoxicitet.....	27
 Hantering av hematologisk och reumatologisk toxicitet	30
 Steroidbehandling av immunrelaterade biverkningar.....	30
Vaccinering i samband med immunterapi	31
Referenser	32

Kliniskt nätverk för immunologiska biverkningar Akademiska sjukhuset

Nedanstående specialister har utsetts av respektive klinik för att vara lokalt och regionalt expertnätverk gällande immunonkologisk biverkningshantering inom sina respektive specialområden.

Onkologikliniken

Lungkliniken

Njurkliniken

Gastroenterologiska kliniken

Hudkliniken

Neurologikliniken

Akutmedicin

Reumatologen

Endokrinkliniken

Infektionskliniken

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.**

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 cirka 22 % av de behandlade och när det gäller PD1-antikroppar hos 5-10 %. Samma typ av biverkningar ses för båda antikroppsgrupperna, 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.

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^R)
Tremelimumab

PD-1/PD-L1 antikroppar

Nivolumab (Opdivo^R)
Pembrolizumab (Keytruda^R)
Atezolizumab (Tecentriq^R)
Durvalumab (Imfinzi^R)
Avelumab (Bavencio^R)

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.
- Dermatitis: biverkning i huden som ger rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarligare tecken.
- Neurit: biverkningar i nervsystemet som påverkar t.ex. medvetandegrad samt styrka och känsel i armar och ben.

Kontaktuppgifter

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.
- ✓ Dermatit: visar sig som rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarigare 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 eller var fjärde 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)
- testosteron (män).
- kortisol (med fördel kl 8 på morgonen)

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

Se sidan 24 för särskilda anvisningar för provtagning då kombinerad immunterapi ges.

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

För olika organsystem finns specifika kriterier uppsatta. På övergripande nivå kan följande definition av biverknin gar 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

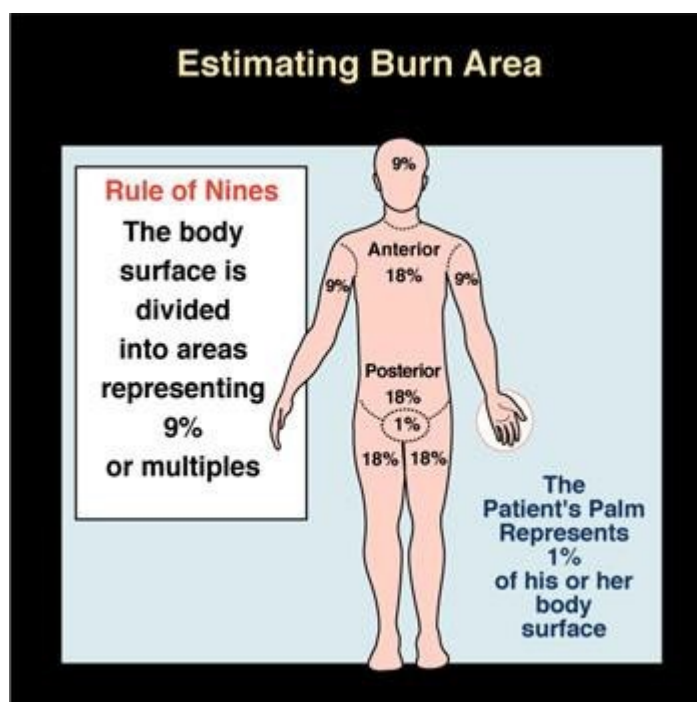
Hantering av hudtoxicitet

Hudtoxicitet är en av de vanligaste biverkningarna vid immunterapi.

Klinisk bild

Inflammatoriska hudreaktioner kan utvecklas såsom erytem, eksem eller hudutslag med generaliserad klåda och nässelfeber. 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.



Hantering av hudtoxicitet

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 skyndsamt diagnostik, handläggning och inläggning på sjukhus.

Exantem (med eller utan klåda)

Grad	Utbredning, engagerad kroppsyta	Utredning	Terapi	Checkpoint-hämmare
grad 1 grad 2	<10% 10-30%	Klinisk diagnos.	Topikal Grupp III-IV kortikosteroid: <u>Mometasonfuroat</u> (Elocon [®]), betametason (Betnovat [®]), <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 progredierande	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	Engagerad kroppsyta >30%	Klinisk diagnos. Överväg dermatologkonsult och 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, <u>klobetasol-17-propionat</u>). Ansikte: Grupp I-II (Hydrokortison). Lågsederande antihistaminer (Cetirizin 10 mg tabl dagl)	Fortsatt behandling
grad 2	Intensiv och/eller utbredd; excoriationer, papler, krustor/vätskning. Begränsning i ADL	Klinisk diagnos. Överväg dermatologkonsult	Som ovan + ställningstagande till systemiskt kortikosteroid. (Prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag) trappas ut över 2 veckor.	Fortsatt behandling om inte systemisk kortisonbehandling sätts in.
grad 3	Intensiv och/eller utbredd; konstant, höggradig begränsning i ADL och sömn.	Klinisk diagnos. Överväg dermatologkonsult	Som ovan + Systemiskt kortikosteroider. (Prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag) trappas ut över 2 veckor. GABA-antagonist.	Behandlingsuppehåll tills <=grad 1.

Potentiellt livshotande toxiska hud- och slemhinnereaktioner

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

*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. (metylprednisolon 80 mg 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 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
 - Fecesodling avseende tarmpatogener och Clostridium difficile
 - Kalprotektin i feces¹¹
 - Överväg DT-unds buk 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)
 - Utredning för tuberkulos – QuantiFERON-TB gold
 - Tidigare genomgången DT thorax räcker för att säkerställa att patienten inte har latent TB.

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

CTC diarré/kolit	Hantering	Uppföljning
<p>Utred eventuell infektion som orsak till diarré och sätt in relevant behandling.</p> <p>Grad 1: Ökat antal avf.: < 4 ggr/dag Kolit: inga symtom</p>	<p>Symtomatisk behandling - loperamid Fortsätt med checkpointhämmare</p>	<p>Täta kliniska kontroller Instruera patienten att söka läkare om symptomen förvärras</p>
<p>Grad 2: Ökat antal avf.: 4–6 ggr/dag Kolit: buksmärtor, blod i avföringen</p>	<p>Klinisk bedömning Loperamid och vid bristande effekt inom 2 dagar övergång till steroid med medelhög dos Gör uppehåll i behandlingen med checkpointhämmare</p>	<p>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 25–50 mg 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</p>
<p>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</p>	<p>Avbryt behandlingen med checkpointhämmare. Akut inläggning och utredning med tanke på IFX-behandling. Överväg DT-us vid misstanke om perforation. Högdos-steroid i.v. metylprednisolon (80 mg x 1) Överväg endoskopi med biopsi och efterföljande infliximab. Vid intolerans/utebliven effekt av infliximab kan vedolizumab 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 symtomen kvarstår dag 3 eller recidiverar under nedtrappningen, behandling av gastroenterolog med sigmoidoskopi och infliximab. Efter infliximab snabb nedtrappning av prednisolon till 25 mg dagl., därefter stegvis utsättning under 1–2 veckor.</p>

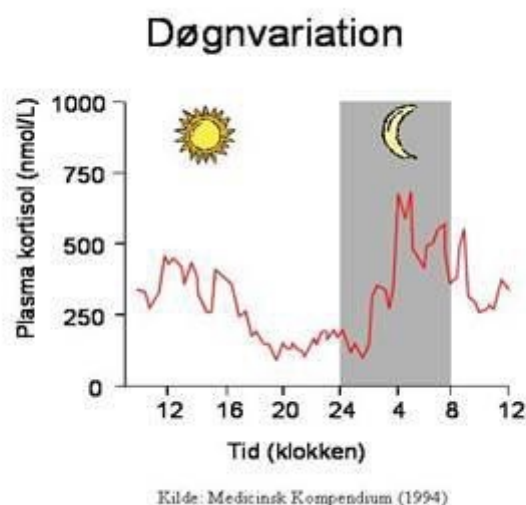
Hantering av behandlingsrelaterade endokrinopatier

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 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.



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, förlamning av ögonmuskulaturen eller diabetes insipidus.

Vid den primära utredningen av endokrinopatier tas följande blodprover *innan eventuell prednisolonbehandling inleds*: Hypofyshormonerna LH, FSH, ACTH (kortikotropin) och TSH, de perifera hormonerna T3, fritt T4, kortisol och testosteron/estradiol. MR-undersökning av hypofysen är endast relevant om fallet är oklart eftersom diagnosen vanligen ställs baserat på blodproverna.

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 binjurebarksinsufficiens på grund av hypofysit (sekundär binjurebarksinsufficiens)
Symtom: Bland annat gastrointestinala besvär, hypotoni, hyponatremi. Diagnosen kan ställas med ett ACTH-test (Synactentest). Tolkningen skall göras av specialist eftersom ett Synactentest 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 100 mg 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 50 mg prednisolon dagligen i en vecka, därefter kan nedtrappning påbörjas med 12,5 mg var 5–7 dag, med en total behandlingstid på ett par veckor.

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

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.

Hypertyreos

Ingen behandling behövs vid lindrig, icke symptomgivande thyroidit. 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 thyreostatika 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 thyreostatikabehandling och/eller steroidbehandling är indicerad rekommenderas utsättning av checkpointhämmarbehandlingen.

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 symtom. Behandling med checkpointhämmare kan fortsätta samtidigt med substitutionsbehandling. Vid allvarliga symtom bör man överväga prednisolon. Hypotyreoos är som regel inte reversibelt.

Hantering av endokrinopatier exklusive thyroidearubbingar

CTC endokrinopati	Hantering	Uppföljning
<p>Vid misstänkt hypofysit (huvudvärk eller kraftig trötthet eller synrubbingar)</p>	<p>Screening med blodprover för endokrinopatier Kontakta endokrinolog akut när svaren på blodproven kommit. Endokrinolog inleder substitutionsbehandling. Onkolog inleder immunsuppressiv behandling. 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 3 veckor</p> <p>Behandlingen med checkpointhämmare kan återupptas när prednisolon satts ut</p>
<p>Vid misstänkt akut binjurebarksinsufficiens: Kraftig dehydrering, hypotoni, chocksymtom</p>	<p>Uteslut sepsis Akut kontakt med endokrinolog Vid svåra symtom ges i.v. hydrokortison 100 mg x 1 samt 100 mg prednisolon</p>	<p>Efter 1 veckas behandling med prednisolon kan nedtrappning ske under efterföljande 4 veckor</p> <p>Behandlingen med checkpointhämmare kan återupptas när prednisolon satts ut</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. 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 nedan).

Hantering av levertoxicitet

CTC hepatit

Hantering

Uppföljning

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.**

**INR < 1,3 och baslinje-ASAT/ALAT/bilirubin:
Ökning från grad 0 till 1 eller
från grad 1 till 2**

Fortsätt med checkpointhämmare

Monitorering med blodprover varje vecka

**INR > 1,3 eller
baslinje-
ASAT/ALAT/bilirubin:
Ökning från grad 0 till ≥ grad 2
eller från grad 1 till ≥ grad 3**

Gör uppehåll med checkpointhämmaren.
Blodprover för att utesluta annan etiologi.
Vid samtidigt förhöjt bilirubin ska bildiagnostik användas.

Överväg måttliga doser steroid (prednisolon 0,5 mg/kg dagl.) om patienten inte blir bättre trots uppehåll. Prednisolon trappas ut under 3–4 veckor.
Fortsatt behandling med checkpointhämmare ska bedömas av specialist.

**ASAT/ALAT > 5 x ULN eller
bilirubin > 3 x ULN eller
INR > 2,5 x ULN**

Avbryt behandlingen med checkpointhämmare
Högdossteroid i.v., metylprednisolon 1–2 mg/kg
Kontrollera med dagliga blodprover om INR > 2,5 x ULN, ASAT eller ALAT > 10 x ULN eller bilirubin > 5 x ULN

Fortsätt med prednisolon till toxicitetsgrad 2 och trappa sedan ut under 4–6 veckor. Monitorera med blodprover varje vecka.
Om symptomen kvarstår > 2 dagar, förvärras eller recidiverar: Mykofenolatmofetil 1 g 2 ggr/dag

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 på nästa sida.

Hantering av pulmonell toxicitet

CTC pulmonell tox.

Hantering

Uppföljning

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.

**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 metylprednisolon (1–2 mg/kg) dagligen.
Överväg bronkoskopi och lungbiopsi efter kontakt med lungspecialist

Upprepa radiologisk 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

Hantering av 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

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

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 50–100 mg 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

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. CK-MB, TnI/TnT-ökning från baslinjen)
2	Symtomatisk; med avvikande biokemi (t.ex. CK-MB, 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
- Kreatinkinas MB (CK-MB)
- 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 dessa blodprover var 3:e månad i samband med utvärdering av sjukdomsstatus

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 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. 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

CTC myokardit	Hantering	Uppföljning
Grad 1	Kardiologisk bedömning och utredning.	Symtomen förbättras: Bedömning av specialtläkare avseende möjlighet för fortsatt immunterapi, ev. som monoterapi. Symtomen kvarstår eller recidiverar: avbryt kombinerad immunterapi.
Grad 2	Kardiologisk bedömning och utredning. Prednisolon 1-2 mg/kg med nedtrappning under 4-6 veckor Behandling med prednisolon i kardiologisk eller onkologisk regi beroende på behovet av telemetri.	
Grad 3	Kardiologisk bedömning och utredning. Högdos i.v. metylprednisolon 1-2 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

CTC neurotoxicitet

Gör bilddiagnostik av CNS för att utesluta annan orsak

Hantering

Uppföljning

Grad 1

Fortsätt med checkpointhämmare

Monitorera patienten vid försämring, se nedan

Grad 2

Gör uppehåll med
checkpointhämmare
Överväg prednisolon 25–50 mg/dag

Återuppta checkpointhämmare vid grad 0–1
Vid försämring, se nedan

Grad 3–4 sensorisk toxicitet

Upphör med checkpointhämmare
och konsultera neurolog
Högdos-prednisolon 100 mg dagl.

Om symtomen förbättras till \leq 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 100 mg dagl.

Om symtomen förbättras till \leq 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 nästa sida) 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

CTC njurtoxicitet

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

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:
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.

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. Vid utebliven effekt kan en relativt låg dos steroider, 20-30 mg prednisolon/dygn vara ett framgångsrikt behandlingsalternativ. Vid svårare symptom bör behandlingsbeslut fattas tillsammans med reumatolog och såväl högdos steroidbehandling som TNF α -blockare kan komma ifråga.

Steroidbehandling av immunrelaterade biverkningar

Allmänt

Vid icke-hudrelaterade biverkningar rekommenderas generellt att man överväger att inleda behandling med en medelhög dos prednisolon redan vid grad 2-biverkningar, t.ex. 25–50 mg prednisolon, och trappar ner under 3–4 veckor när symtomen försvunnit/minskat avsevärt.

Om biverkningarna är svårare inleds oftast med 100 mg 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 symptomförbättring.

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

Biverkningar

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

1. Hämmning av hypotalamus-hypofys-binjurebarkfunktionen

Behandling med glukokortikoider hämmar hypotalamus-, hypofys- och binjurebarkfunktionen, med följderna att binjurebarkens egenproduktion av kortisol minskar och ev. upphör helt. På grund av glukokortikoidernas hämmande inverkan på hypofys-binjurebarkfunktionen måste patienten noga observeras i stressituationer. 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 symptom 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, posterior 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 utmattnings. 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.

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 och försvagade, och levande vacciner, 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 immunterapi.

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.

Slutsats/rekommendation:

Vaccinering mot tex influensa anses säkert ur ett biverkningsperspektiv och inga studier har påvisat en sämre behandlingseffekt. Vidare medför immuniseringen en minskad risk för behandlingsvibrott pga infektion. Sammanfattningsvis är det rimligt att erbjuda även dessa patienter influensavaccinering.

Referenser

1. Services UDoHaH: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE). 4.03, 2010
2. Agarwala SS: Practical Approaches to Immunotherapy in the Clinic. *Semin Oncol* 42 Suppl 3:S20-7, 2015
3. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al: Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *Journal of Clinical Oncology* 33:2092-9, 2015
4. 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
5. 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
6. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al: Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 26:2375-91, 2015
7. Spain L, Diem S, Larkin J: Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 44:51-60, 2016
8. 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.
9. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy, 2018 Jun;19(3):345-361
10. 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
11. Villadolid J, Amin A: Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 4:560- 75, 2015
12. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, et al: [Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation.]. *Ugeskr Laeger* 176, 2014
13. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al: Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine* 375:1749- 1755, 2016
14. Haanen J.B, Carbone F, Robert C, et al: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28:119-142 ,2017
15. 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.
16. 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.