

Vurdering og håndtering af bivirkninger relateret til immunterapi med check- point hæmmere

Version 18-05-2017

Ansvarshavende redaktører:

Professor, overlæge Inge Marie Svane
E-mail: inge.marie.svane@regionh.dk
Onkologisk Afd. R
Herlev Hospital

Overlæge Henrik Schmidt
E-mail: henrschm@rm.dk
Kræftafdelingen
Aarhus Universitetshospital

Overlæge Lars Bastholt
E-mail: lars.bastholt@rsyd.dk
Onkologisk Afd. R
Odense Universitetshospital

Bivirkninger relateret til behandling med immun checkpoint hæmmere.....	3
Patient kort - immunterapi.	4
Information – immunterapi - Praktiserende læge	5
Blodprøver.....	6
Håndtering af hudtoksicitet	7
Håndtering af diarré/colitis	10
Håndtering af behandlingsrelaterede endokrinopati	12
Håndtering af immunrelateret hepatotoksicitet.....	16
Håndtering af immunrelateret pulmonal toksicitet	18
Håndtering af okulær toksicitet	20
Håndtering af myocarditis	22
Håndtering af neuropati	25
Håndtering af immunrelateret nefrotoksicitet	27
Steroidbehandling af immunrelaterede bivirkninger	29
Vaccination i forbindelse med immunterapi.....	30
Referenceliste	31

Bivirkninger relateret til behandling med immun checkpoint hæmmere

Anti-CTLA4 antistoffet ipilimumab og PD-1-antistofferne nivolumab og pembrolizumab udøver deres virkning på aktiverede T-celler i immunsystemet. Antistofferne blokerer 2 af de naturlige bremsere på T-cellerne. Derved muliggøres en immunologisk reaktion rettet mod patientens tumorceller.

Grundet disse virkningsmekanismer kan der opstå immunrelaterede bivirkninger (irAE), som for de flestes vedkommende er milde, men som kan udvikle sig til at være alvorlige og behandlingskrævende. Patienterne er instrueret i at henvende sig, selv med relativt svage symptomer, med henblik på en vurdering af, om disse skal undersøges nærmere og behandles. Det er vigtigt, at der reageres tidligt og adækvat på disse immunrelaterede bivirkninger.

I denne manual præsenteres bivirkninger og vejledning til diagnostik, behandling og opfølgning på bivirkninger i de forskellige organområder; primært ved hjælp af algoritmer.

Grad 3-4-bivirkninger til CTLA4 antistoffer ses hos ca. 22 % af de behandlede, og for PD-1-antistofferne er det ca. 5 %. Det er den samme type bivirkninger, man ser for de to stofgrupper, men det er ofte ikke de samme bivirkninger, man ser ved patienter, som konsekutivt får de to behandlingstyper.

Ved kombination af anti-CTLA4 og anti-PD1 øges risikoen for grad 3-4 bivirkninger til ca 55%. Ved anvendelse af anti-CTLA4 umiddelbart efter ophør med anti-PD1 er der beskrevet øget risiko for bivirkninger på niveau med risikoen ved kombinationsbehandling.

Endelig er det vigtigt at vide, at den enkelte patient godt kan få immunrelaterede bivirkninger fra flere organsystemer; det ses især hyppigt hos ptt, der får immun-kombinations behandling. Desuden er det vigtigt at bemærke, at bivirkningerne også kan opstå sent i behandlingsforløbet.

Alle bivirkninger er graderet i henhold til CTCAE version 4.03. Uddybende litteratur vedr. håndtering af immunrelaterede bivirkninger ¹⁻⁹.

Patient kort - immunterapi.

Immunterapi

Når man får immunterapi er der risiko for alvorlige bivirkninger. Disse skal erkendes så tidligt som muligt, og det er derfor vigtigt, at du kontakter sygehuset hvis du oplever nogle af disse symptomer:

- Pneumonitis: bivirkning i lungerne karakteriseret ved nyopstået, tør hoste, åndenød.
- Diarre/colitis: bivirkning i tarmsystemet karakteriseret ved øget antal afføringer evt med samtidige mavesmerter, blod i afføringen, eller mørkfarvet, ildelugtende afføring.
- Nefritis: bivirkning i nyrene karakteriseret mørkfarvning af urinen, skummende el meget uklar urin
- Hormonforstyrrelser: bivirkning i de hormonproducerende kirtler. Svære at erkende: hovedpine, ekstraordinær træthed, smerter bag øjnene, depression, synsforstyrrelser
- Dermatitis: bivirkning i huden karakteriseret ved rødme og udslæt, ofte kløende. Væskende sår er et mere alvorligt tegn
- Neuritis: bivirkninger i nervesystemet med påvirkning af eksempelvis bevidsthed, kraft- og følesans i arme/ben.

Kontakt information

Kære kollega

Denne pt er påbegyndt behandling med immunterapi. Vi vil gerne henlede din opmærksomhed på at immunterapien, kan medføre bivirkninger der ligner autoimmune sygdomme. Det er vigtigt, at disse bivirkninger erkendes tidligt og at korrekt behandling iværksættes så tidligt som muligt

Hvis nogle af nedenstående symptomer erkendes bør der akut rettes henvendelse til behandlende sygehus med henblik på råd og vejledning:

- ✓ Pneumonitis: karakteriseret ved nyopstået, tør hoste, åndenød.
- ✓ Diare/colitis: karakteriseret ved øget antal afføringer evt med samtidige mavesmerter, blod i afføringen, eller mørkfarvet, ildelugtende afføring.
- ✓ Nefritis: karakteriseret mørkfarvning af urinen, skummende el meget uklar urin
- ✓ Endokrin toxicitet. Svære at erkende: hovedpine, ekstraordinær træthed, smerter bag øjnene, depression, synsforstyrrelser
- ✓ Dermatitis: karakteriseret ved rødme og udslæt, ofte kløende. Væskende sår er et mere alvorligt tegn.

Der kan også opstå bivirkninger fra andre organsystemer: neurologiske, hæmatologiske, vaskulære, okulære etc

Håndtering af disse dysimmune toxiciteter kræver specifikke handlinger og tidlig intervention kan være vigtig for at bremse disse bivirkninger, der kan udvikle sig livstruende. Det er derfor vigtigt, at der skabes tidlig kontakt til den behandlende afdeling.

Kontakt information

Blodprøver

Basisblodprøver som tages før start og før hver behandling:

- Hæmoglobin, leukocytter, leukocyttype, trombocytter,
- CRP,
- kreatinin, kalium, natrium, glukose,
- albumin, basisk fosfatase, ALAT el ASAT, INR, bilirubin, LDH,
- TSH, T4, kortisol.
- Amylase

Ved mistanke om endokrin toksicitet suppleres med:

- Corticotropin (ACTH), frit T4, T3
- FSH, LH (kvinder)
- Testosteron (mænd), evt rutinemæssigt.

Ved mistanke om hepatitis suppleres med:

- Hepatitis A virus (HAV) antistof (total, IgM)
- Hepatitis B virus (HBV) c-antistof (total & IgM)
- Hepatitis B virus (HBV) s-antigen (HBsAg)
- Hepatitis B virus (HBV) s-antistof (immuntest)
- Hepatitis C virus (HCV) antistof (IgG) (screening)
- Hepatitis E virus (HEV) antistof (IgG, IgM)
- Epstein-Barr virus (EBV) antistof (EBNA, IgG, IgM)
- Cytomegalovirus (CMV) antistof (total, IgM)

Ved colitis skal der som forberedelse til behandling med Infliximab, foreligge:

- Hepatitis A virus (HAV) antistof (total, IgM)
- Hepatitis B virus (HBV) s-antigen (HBsAg)
- Hepatitis C virus (HCV) antistof (IgG) (screening)
- Quantiferon-TB gold

Ved mistanke om kardiotoxicitet suppleres med:

- Troponin (TnT el TnI)
- Kreatinkinase, MB

Ved mistanke om myositis suppleres med:

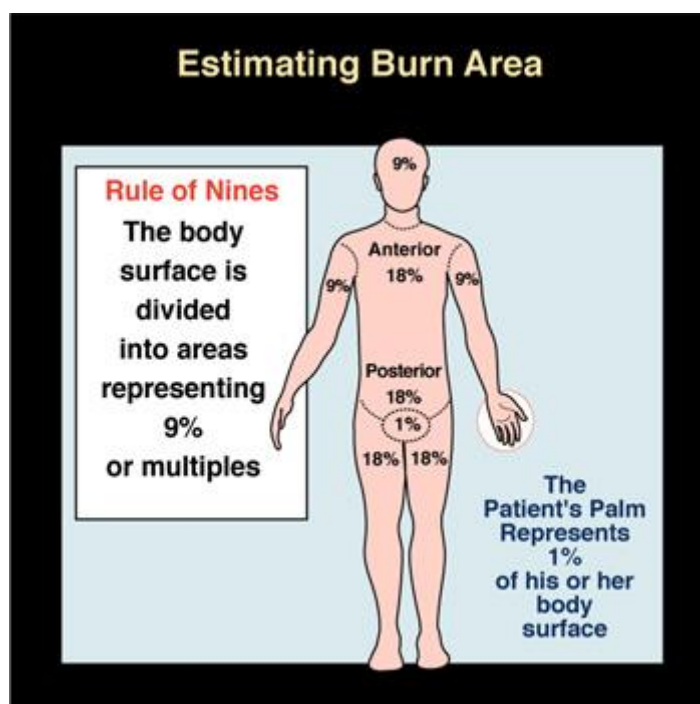
- Kreatinkinase
- Myoglobin

Håndtering af hudtoksicitet

Hudtoksicitet er en af de hyppigere bivirkninger til disse behandlinger.

Det kliniske billede

Der kan udvikles inflammatoriske hudreaktioner, der har karakter af erytem, eksem eller eksantem med generaliseret kløe og nældefeber. Endvidere er det kendt, at hudlidelser på autoimmun basis, specielt psoriasis eller rosacea, kan forværres under immunterapien. Graderingen af hud bivirkninger afhænger selvfølgelig af typen af bivirkning og refererer til den gængse CTCAE version 4. Den mest almindelige hud bivirkning er udslåttet og her refererer til % af afficeret hud. Grad 2 til 3 skiller ved 30 % af hud overfladen. Nedenstående figur kan anvendes i denne vurdering.



Behandlingsvejledning

Essentielle fedtsyrer til lindring af hudgener

Der er observeret god symptomatisk effekt på hudtørhed og hudkløe af planteoliebaserede kosttilskud med de essentielle fedtsyrer omega-3, omega-6 og omega-9. Følgende produkter er hidtil blevet brugt af patienter: "Perfect Balance" eller "Livets Olie", som er en olie fra hørfrø- og kæmpenatlys-planterne. De omtalte kosttilskud kan købes i helsekostbutikker, og andre fabrikater kan formentlig også anvendes. Kosttilskuddet kan fås såvel i flydende form som i kapsler.

Patienterne kan påbegynde brugen af olien enten inden ved kombinationsbehandling eller senere hvis der opstår symptomer under behandlingen.

Daglig anbefalet dosis er 2 spiseskefulde om morgenen. Man tager en spiseskefuld og holder olien fortil i munden og skyller efter med juice, gerne appelsin- eller æblejuice. Herefter skefuld nummer 2 på samme måde. Ved fortsat hudtørhed eller kløe kan man gradvist øge dosis med 2 spiseskefulde ad gangen og fordele det over 2-3 gange dagligt. Vi har erfaring med patienter, som har anvendt op til 10 spiseskefulde dagligt. Oliet kan supplerende smøres direkte på de mest irriterede hudområder, ligeledes 2-3 gange dagligt. Behandlingen bør suppleres med fugtighedscreme.

Ved manglende effekt heraf kan nedenstående anvendes:

Tablet Tavegyl (clemastin) 1 mg x 2 eller Zyrtec (cetirizin) 10 mg dgl.

Ved svær kløe kan glukokortikoid-cremer anvendes.

Alle patienter, der udvikler grad 3-4 hudtoksicitet, bør holde pause med behandlingen.

Videre behandling udsættes til svind af hudbivirkningerne til grad 0-1. Ved udsættelse af behandlingen mere end 30 dage skal videre behandling konfereres med speciallæge.

Konkomitant medicinering

Få tilfælde af fatal toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er blevet registreret hos patienter i kliniske forsøg involverende ipilimumab. I de tilfælde fik patienterne samtidig behandling med andre stoffer, som kan give TEN, og det er derfor vigtigt, at vi omhyggeligt registrerer, når patienter har svær hudtoksicitet, og om der er andre medikamenter, som kan forårsage TEN samt evt. forværre immunrelateret hudtoksicitet. Af eksempler på stoffer, som kan give TEN i sjældne tilfælde, og som vi af og til anvender hos vores patienter, kan nævnes:

Lamictal (lamotrigin) – antiepileptikum

Ciprofloxacin – antibiotikum af quinolon-type

Pantoloc (pantoprazol) – syrepumpehæmmer.

Man skal *altid* være opmærksom på, at også andre stoffer kan inducere hudtoksicitet.

Husk at overveje en dermatologisk vurdering i de alvorlige tilfælde.

Håndtering af hudtoksicitet

CTC hud

Udred for ikke-immunrelateret årsag til toksicitet, og behandl relevant.

Håndtering

Followup

Grad 1-2

Symptomatisk behandling
Planteolier
Steroidcreme
Evt. antihistaminer
Fortsæt checkpoint-hæmmere

Symptomer bedres: Fortsæt behandling med checkpoint-hæmmere
Symptomer forværres eller persisterer:
Overvej prednisolon 25-50 mg og udtrapning ved grad 0-1 hvis steroidcreme ikke har været effektivt
Herefter kan behandling med checkpoint-hæmmere fortsættes

Grad 3-4

Pausér behandling med checkpoint-hæmmere
Dosisøgning af planteolier
Konferér evt. med dermatolog om behandling med steroidcreme
Prednisolon 50-100 mg ved grad 4 toksicitet. Konferér med dermatolog

Symptomer bedres til grad 1:
Udtrapning af prednisolon over 3-4 uger
Genoptag behandling med checkpoint-hæmmere, medmindre der er registreret grad 4-toksicitet

Håndtering af diarré/colitis

Diarré forekommer under behandling med ipilimumab som en immunrelateret bivirkning, mindre hyppigt ved nivolumab og pembrolizumab. I nogle tilfælde er forløbet fredeligt og remitterer på almindelig symptomatisk behandling, men diarréerne kan også udvikle sig til en livstruende tilstand med risiko for tarmperforation, og derfor skal disse patienter følges nøje.

- Grad 1 – tbl. Imodium a 2 mg
- Grad 2 – vurderes akut med henblik på optimal udredning.
 - Tbl. Imodium a 2 mg
 - Ved manglende effekt af Imodium eller forværring af grad 1 behandlet med Imodium: Prednisolon 25-50 mg dgl.
 - Ved effekt bevares dosis i 1 uge og herefter aftrappes prednisolon over 4-6 uger
 - Ved manglende effekt efter 3 dage behandles som grad III
- Grad 3-4 – indlægges akut.
 - Højddosis i.v. steroid (Solumedrol 80 mg x 1 el. 40 mg x 2)
 - Ved effekt skiftes til tbl. prednisolon 100 mg dgl., fasthold dosis 1 uge og udtrap herefter langsomt over 4-6 uger
 - Ved manglende effekt efter 3 dage laves sigmoideoskopi m. biopsi mhp. infliximab dagen efter
 - Ved recidiv under aftrapning af prednisolon udredes pt. for anden årsag, og infliximab-behandling overvejes
 - Efter infliximab er givet og pt bedres, reduceres prednisolon til 25 mg dgl., og herefter aftrappes over ca. 1-2 uger
- Ved akut henvendelse vurderes:
 - Almentilstand
 - Blodprøver: hæmatologi m. differentialtælling, CRP, væske- og levertal
 - Fæcesdyrkninger for tarmpatogene bakterier og clostridium difficile
 - Fæces for calprotectin ¹⁰
 - Alle klinisk abdominalt påvirkede patienter skal have foretaget CT-oversigt over abdomen for at udelukke colondilatation og perforation.
- **Før start** af højddosis prednisolon-behandling forberedes pt. til evt. senere behandling med infliximab:
 - Kronisk hepatitis serologi (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV)
 - Udredning for tuberkulose – QuantiFERON-TB gold
 - Vi har altid en baseline CT af thorax, og derfor behøves ikke friskt rtg. af thorax for at sikre mod latent TB.

Followup efter infliximab

- Effekt og bivirkninger af infliximab vurderes
 - Dg. 10-14 efter infliximab gentages fæces for calprotectin, og pt. ses ambulant.
- Dosering af prednisolon i aftrapningsfasen
- Vurdering af behov for yderligere behandling med infliximab må aftales lokalt med gastroenterologisk afdeling
- Husk at gentage dyrkninger ved fortsat diarré.

Håndtering af gastrointestinal toksicitet

CTC diarré/colitis

Udred for infektion som årsag til diarré, og behandl relevant.

Håndtering

Followup

Grad 1:

Øget antal aff. < x 4/dag

Colitis: ingen symptomer

Symptomatisk behandling -
Imodium

Fortsæt checkpoint-hæmmere

Tæt klinisk monitorering

Instruér patient i at henvende sig ved forværring af symptomer

Grad 2:

Øget antal aff. 4-6 x/dag

Colitis: abdominalsmerter,
blod i afføring

Klinisk vurdering

Imodium og ved manglende effekt
inden for 2 dage. skift til moderate
doser steroid

Pausér med checkpoint-hæmmere

Toksicitet grad 0-1: genoptag beh. m. checkpoint-hæmmere

Ved manglende effekt af Imodium: udredning mhp. Infliximab,
start moderat dosis prednisolon 25-50 mg dgl. Pausér med
checkpoint-hæmmere til toksicitet grad 1

Ved forværring el. manglende effekt af steroid behandles som
grad 3-4. Udtrækning af prednisolon over 4-6 uger

Grad 3-4:

Diarré mere end 7 x/dag,
inkontinens, i.v. væske > 24 h,
alment påvirket

Colitis: Feber, ileus, mistanke
om perforation

Stop med checkpoint-hæmmere.
Indlæg akut, og udred mhp. IFX-
behandling. Overvej CT ved
mistanke om truende perforation.

Højdosering steroid i.v. Solumedrol
(80 mg x 1 el. 40 mg x 2)

Overvej endoskopi m. biopsi og
efterfølgende IFX

Overgå til peroral prednisolon 100 mg x 1 ved effekt af i.v.
steroid, og ved toksicitet grad 1 udtrækkes af prednisolon over 4-
6 uger

Hvis symptomer persisterer på 3. dag eller recidiverer under
udtrækning, da behandling ved gastroenterolog med
sigmoideoskopi og infliximab.

Efter IFX hurtig nedtrækning af prednisolon til 25 mg dgl.,
herefter udtrækning over 1-2 uger

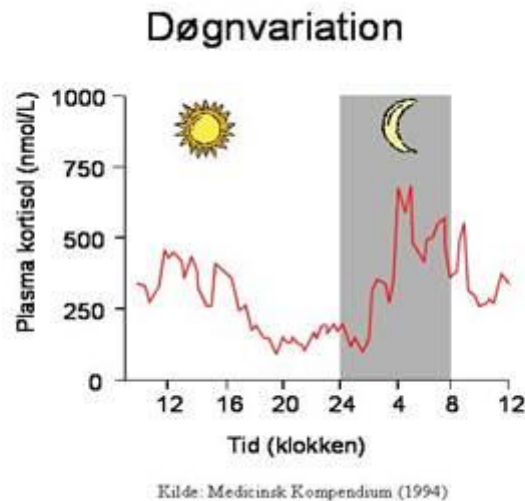
Håndtering af behandlingsrelaterede endokrinopatier

Symptomer

De endokrine bivirkninger kan være vanskelige at diagnosticere klinisk, og patienterne bør derfor følges løbende for hormon niveauer. De fleste tilfælde af endokrin toxicitet forløber fredeligt, men de kan medføre langvarig og irreversibelt tab af hormonproduktion og dermed behov for livslang substitution.

Hypofysitis

Specielt er det vigtigt at erkende den behandlingsinducerede hypofysitis, hvor en tidlig iværksættelse af steroidbehandling kan være livsvigtigt. Pt følges med en spot-cortisol som supplement til den kliniske vurdering. Det er vigtigt at huske at dette hormon har en udpræget døgnvariation og det kun er for lave værdier der skal reageres på.



På grund af denne døgnvariation og fordi vi ikke kan få denne analyse foretaget akut vil vi i mange tilfælde være nødsaget til at ordinere den planlagte dosis ud fra en klinisk vurdering kombineret med en vurdering af tidligere værdier af se-Cortisol.

Grundet comorbiditet og andre bivirkninger relateret til den onkologiske behandling er det lige så ofte patientens symptomer som en tilfældig biokemisk screening, der leder til diagnosen hypofysit. Klassisk ses dog *kraftig hovedpine lokaliseret bag øjnene*.

Symptomer på hormonudfald kan være:

Træthed (TSH/ACTH) samt tegn til *akut binyrebarkinsufficiens* (mavesmerter, opkast, diarré, feber, hypotension, hyponatriæmi og evt. hypoglykæmi)

Impotens og nedsat libido

Muskelsvækkelse (FSH, LH, testosteron)

Meget sjældent ses chiasma-tryk, øjenmuskellammelser eller diabetes insipidus.

I den primære udredning af endokrinopatier tages følgende blodprøver *inden eventuel opstart af prednisolon*: Hypofysehormonerne LH, FSH, ACTH (corticotropin) og TSH, de perifere hormoner T3, T4, cortisol og testosteron. MR-scanning af hypofysen er kun relevant i uklare tilfælde, da diagnosen sædvanligvis stilles på blodprøverne.

Videre udredning foretages akut ved kontakt til endokrinologisk bagvagt.

Prognose og kontrol

ACTH-mangel synes oftest permanent. FSH, LH og testosteron-funktionen genvindes ofte (57 %), mens det for TSH er varierende (37-50 %). Hypofysit-patienter følges i endokrinologisk ambulatorium.

Akut binyrebarkinsufficiens på baggrund af hypofysitis (sekundær binyrebark insufficiens)
Symptomer: Bl.a. gastrointestinale klager, hypotension, hyponatriæmi. Diagnosen kan kun stilles ved Synachten[®]-test. Tolkning er en specialistopgave, da testen kan være normal ved akut ACTH-udfald. Plasma spot-kortisol er sjældent diagnostisk; dog vil tilfældigt målte værdier på hhv. < 50 nmol/l eller > 500 nmol/l tyde på henholdsvis binyrebarkinsufficiens eller normal binyrebarkfunktion.

Primær binyrebarkinsufficiens er sjælden, men beskrevet i litteraturen. Behandles som beskrevet forinden.

Behandling

Hvis endokrinologisk bagvagt ikke træffes, eller situationen er truende, gives *i.v. Solu-cortef 100 mg x 1*, hvorefter endokrinolog kontaktes mhp. videre plan og diagnostik. Efter akut endokrinologisk tilsyn opstartes vanligvis hydrocortison substitutionsbehandling, mens stillingtagen til immunsupprimerende prednisolon-behandling påhviler onkolog. Denne påbegyndes samtidig med substitutionsbehandlingen og er prednisolon 50 mg dagligt i en uge, hvorefter aftrapning kan påbegyndes med 12,5 mg hver 5.-7. dag med en samlet behandlingsvarighed på 4-5 uger.

Thyroideapåvirkning

Der er flere former for thyroideadysfunktion relateret til checkpoint-hæmmere-behandling:

		TSH	T3	T4
Hypothyreose	Hypofysær hypothyroidisme	Lav-normal (<10)		Lav
	Primær hypothyroidisme	Høj		Lav
	Subklinisk primær hypothyreose	Høj		Normal
	Hypothyroid fase af Thyreoidit	Høj		Lav
Hypertyreose	Hyperthyroid fase af Thyreoidit	Lav	Høj	Høj T4>T3
	Graves Thyreotoxikose	Lav	Høj T3>T4	Høj
	Iod induceret thyreoidit	Lav	Høj	Høj T4>T3

NB: Ved kronisk sygdom ses ofte lav T3 med samtidig normal TSH og T4. Høj dosis prednisolon kan i sig selv supprimere TSH.

Der ses hyppigt TSH ændringer under checkpoint-hæmmer behandling uden ledsagende symptomer eller påvirkning af de perifere hormoner (T3/T4). Disse ændringer skal ikke behandles, blot følges.

Hyperthyreose

Endokrinolog bør vurdere, om der er behov for videre udredning med thyroideaskintigrafi/ultralyd. Thyroideaskintigrafi vil vise opladning ved autoimmun thyreoidit, men ikke ved henfalds-thyreoidit. Behandling er blokerende behandling og/eller beta-blokkerende midler, afhængig af patientens symptomer, efter anbefaling fra endokrinolog. Til pt med symptomgivende toksisk thyreoidit kan man overveje at give en moderat dosis steroid i en kortere periode - f.eks. prednisolon, 25-50 mg dgl.

Vær opmærksom på, at der er risiko for hypothyroidisme efter en primær hypertyroid fase med muligt behov for behandling med eltroxin, hyppigst i en kortere periode. Derfor kan det være relevant at starte behandling med T4 så snart der ses et fald i T4 og stigende TSH i blodet. Konferer dette med lokal endokrinolog.

Hypothyreose

Hypothyroidisme er mere almindelige med PD-1 hæmmer behandling end med CTLA-4 hæmmer og er sjældent alvorlig. Det kan være relevant at starte behandling med T4 (eks. eltroxin) når der ses et fald i T4 og stigende TSH i blodet. Konferer dette med lokal

endokrinolog. Der er ikke behov for prednisolon ved milde/moderate symptomer. Checkpoint-hæmmer behandlingen kan fortsætte samtidig med substitutionsbehandling. Ved svære symptomer bør man overveje prednisolon. Hypothyroidisme er som hovedregel ikke reversibel.

Håndtering af endokrinopati

CTC endokrinopati	Håndtering	Followup
<p>Mistanke om hypofysitis (hovedpine eller ekstraordinær træthed eller synsforstyrrelser)</p>	<p>Blodprøvescreening for endokrinopati Konferer akut med endokrinolog, når blodprøvesvar foreligger. Endokrinolog starter substitutionsbehandling. Onkolog starter immunosuppressiv behandling. Pause checkpoint-hæmmer.</p> <p>Ved normal biokemi og persisterende symptomer overvejes ny blodprøvescreening efter 2-3 uger</p>	<p>Efter 1 uges behandling med prednisolon kan aftrapning over yderligere 3 uger foretages</p> <p>Behandling med checkpoint-hæmmere kan genoptages efter udtrapning af prednisolon</p>
<p>Mistanke om akut binyrebarkinsufficiens: Svær dehydrering, hypotension, shocksymptomer</p>	<p>Udeluk sepsis Akut kontakt til endokrinolog Ved svære symptomer gives i.v. Solu-cortef 100 mg x 1 samt 100 mg prednisolon</p>	<p>Efter 1 uges behandling med prednisolon kan aftrapning over 4 uger foretages</p> <p>Behandling med checkpoint-hæmmere kan genoptages efter udtrapning af prednisolon</p>

Håndtering af immunrelateret hepatotoksicitet

En algoritme (se næste side) for udredning og behandling af hepatitis er udviklet til patienter, som ved baseline har normal ALAT el ASAT ($\leq 2,5$ x øvre normalområde). Det er ganske væsentligt at monitorere leverfunktionen med INR, da det er det bedste mål for det. Bilirubin kan udelukkende være forhøjet pga kolestase. Stiger INR er der decideret metabolisk leversvigt uanset ALAT forhøjelse. Stiger INR over 1,3 bør man give steroid uanset ALAT. Den tilgang er kopieret fra håndteringen af autoimmun hepatitis, hvor man ved INR stigning IKKE ser tiden an uanset ALAT. ALATs halveringstid er ganske kort (4-6 timer). Hurtigt udviklende nekroser leveren vil udarte sig som en omfattende enzymstigning afløst af INR stigning med enzymfald. Tilingen af blodprøverne vil afgøre i hvilken fase dette fanges.

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	-

Udredningsprogram for at afklare ikke-immunterapi relateret årsag til leverpåvirkningen gennemføres (se under blodprøver)

Billeddannelse, sædvanligvis ultralydsundersøgelse, af lever og galdeveje skal gennemføres ved forhøjet bilirubin. Patienter med øvre højre kvadrant-mavesmerter og/eller uforklaret opkastning skal have taget levertal akut.

Ved manglende effekt af behandling med prednisolon skal der konfereres med hepatolog mhp yderligere udredning, herunder om leverbiopsi skal overvejes.

Håndtering af levertoksicitet

CTC hepatitis

Håndtering

Followup

Udred for ikke-immunrelateret årsag til toksicitet, og behandl relevant. **Ptt. på i.v.-steroid kan overgå til peroral behandling, så snart den kliniske situation bedres.**

**INR < 1,3 og baseline ASAT/ALAT/bilirubin:
Stigning fra grad 0 til 1, eller
stigning fra grad 1 til 2**

Fortsæt checkpoint-hæmmere

Monitorering af blodprøver ugentligt

**INR > 1,3 el baseline ASAT/ALAT/bilirubin:
Stigning fra grad 0 til \geq grad 2, eller
stigning fra grad 1 til \geq grad 3**

Pauser checkpoint-hæmmer.
Blodprøver for at udelukke anden ætiologi.
Ved samtidig forhøjet bilirubin skal der foretages billeddiagnostik

Overvej moderate doser steroid (prednisolon 25-50 mg dgl.) v manglende bedring trods pause. Prednisolon udtrapning over 3-4 uger.
Fortsat checkpoint-hæmmer vurderes ved speciellæge.

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

Ophør med checkpoint-hæmmere
Højdosis steroid iv.,
methylprednisolon 1-2 mg/kg
Monitorér blodprøver dagligt ved
INR > 2,5 x ULN, ASAT el ALAT
>10xULN eller bilirubin > 5 x ULN

Fortsæt prednisolon til toksicitetgrad 2, og trap herefter ud over 4-6 uger. Ugentlig monitorering af blodprøver.
Hvis symptomer persisterer > 2 dage, forværres eller recidiverer: Mycophenolat mofetil (CellCept) 1g BID

Håndtering af immunrelateret pulmonal toksicitet

Pneumonitis er en mindre hyppig bivirkning, der graderes som følger:

Grad	Pneumonitis
1	Asymptomatisk; kun klinisk eller diagnostisk observation; ingen indikation for intervention
2	Symptomatisk; indikation for medicinsk intervention; begrænser ADL-aktiviteter
3	Svære symptomer; begrænser ADL-aktiviteter; indikation for ilttilskud
4	Livstruende, svært respiratorisk påvirket; indikation for akut intervention (f.eks. trakeostomi eller intubation)

Hos patienter med nye eller forværrede pulmonale symptomer laves CT-scanning af lungerne med henblik på pneumonit.

Hvis der herefter er mistanke om pneumonit relateret til behandling med checkpoint-hæmmere, følges algoritmen på næste side.

Håndtering af pulmonal toksicitet

CTC pulmonal tox

Håndtering

Followup

Ved nye eller forværrede pulmonale symptomer laves CT thorax og udvidet lungefunktionstest.

Udred for ikke-immunrelateret årsag til toksicitet, og behandl relevant.

Patienter på i.v. steroid kan overgå til peroral behandling, så snart den kliniske situation bedres.

**Kat. A: asymptomatisk, alene m. radiologiske forandringer
(grad 1 pneumonitis)**

Pausér checkpoint-hæmmere
Monitorér hver 2.-3 dag, overvej antibiotika, overvej prednisolon (25-50 mg/dg)

Gentag radiologisk us.
Fortsæt monitorering, til forandringerne er væk. Genoptag checkpoint-hæmmere, når evt. prednisolonbehandling er ophørt

**Kat. B: lette el. moderate symptomer eller forværring ift. baseline
(grad 2 pneumonitis)**

Pausér checkpoint-hæmmere
Monitorér under indlæggelse, overvej antibiotika, og giv prednisolon (25-50 mg/dg).
Overvej BAL

Gentag radiologisk og klinisk vurdering dgl.
Stabil: fortsæt evaluering
Forværring: se kat. C
Bedring: udtræning af prednisolon over 3-4 uger, og genoptag herefter checkpoint-hæmmere

**Kat. C: Svære, nye symptomer el. markant forværring ift. baseline. Potentielt livstruende
(grad 3/4 pneumonitis)**

Ophør med checkpoint-hæmmere
Overvej antibiotika, og giv methylprednisolon (1-2 mg/kg) dagligt. Overvej bronkoskopi og lungebiopsi efter kontakt til lungemediciner

Gentag radiologisk og klinisk vurdering dgl.
Stabil el. forværring efter 48 timer: overvej suppl. immunosuppressiv beh. (mycophenolat mofetil (CellCept) el. infliximab) og supplerende i.v. antibiotika
Udtræning af prednisolon ved bedring over 5-6 uger

Håndtering af okulær toksicitet

Patienter, der behandles med checkpoint-hæmmere, kan udvikle okulær toksicitet. Dette vil ofte være i form af:

- Uveit
- Øget lysfølsomhed
- Sløret syn
- Skleralt erytem
- Tørhed i øjnene
- Smerter i øjnene.

Håndtering af okulær toksicitet

CTC okulær

Håndtering

Followup

Udred for ikke-immunrelateret årsag til toksicitet, og behandl relevant.

Grad 1

Oftalmologisk vurdering og behandling i deres regi.

Symptomer bedres: fortsæt behandling med checkpoint-hæmmere

Symptomer persisterer eller recidiverer: Overvej at stoppe behandling

Grad 2-4

Pausér behandling med checkpoint-hæmmere
Oftalmologisk vurdering og behandling i samråd med denne
Start prednisolon 50-100 mg dgl.

Symptomer bedres til grad 1:

Udtrapning af prednisolon over 3-4 uger

Genoptag behandling med checkpoint-hæmmere efter konference m. speciallæge, medmindre der er registreret grad 4, relateret toksicitet

Håndtering af myocarditis

Denne bivirkning er i flere studier rapporteret med dødelig udgang. Den er rapporteret primært i forbindelse med adjuverende behandling med Ipilimumab, 10 mg/kg el i forbindelse med immun-kombinationsterapi (anti-CTLA4 kombineret anti-PD1)¹¹. Det vurderes ud fra store toxicitetsdatabaser, at det er en toxicitet der opstår tidligt i behandlingsforløbet. Det er dog stadig en sjælden komplikation og forekommer i de anførte regimer kun hos ca 1% af patienterne.

Symptomer på myocarditis er ikke særligt specifikke. Omfatter bryst smerter, dyspnø, træthed. Syndromet kan være kombineret med myositis og derfor kan muskelsmerter være en del af symptombilledet.

Grad	Myocarditis
1	Asymptomatisk med biokemiske abnormaliteter (ex CK-MB, TnI/TnT stigning ift baseline)
2	Symptomatisk; med biokemiske abnormaliteter (ex CK-MB, TnI/TnT stigning ift baseline)
3	Svære symptomer i hvile; begrænser ADL-aktiviteter.
4	Livstruende, svært kardielt påvirket; indikation for akut intervention.

Autopsi-undersøgelser i ovenstående publikation viste et histologisk billede, der minder om det, der ses efter afstødning efter hjertetransplantation. Der blev observeret forandringer i tværstribet og i kardiell muskulatur.

Symptomgivende myocarditis har en meget dårlig prognose og har i ovenstående publikation responderet dårligt på højdosis steroid behandling. Der angives desværre ikke forslag til forholdsregler for at undgå den høje mortalitet. Kan man ved indgreb tidligt i processen have større chance for bremse den immunologiske reaktion?

Anførte retningslinjer anbefales fulgt ved alle ptt der får immun-kombinationsterapi (CTLA-4 og PD-1 antistof)

Baseline undersøgelser på alle ptt der får immun-kombinationsterapi:

- EKG
- Blodprøver (se under blodprøver)

Blodprøverne følges hver 3. uge i forbindelse med de første 12 ugers behandling. EKG gentages på klinisk indikation. Herefter undersøgelser hver 3. mdr ifm evaluering af sygdomsstatus

I følgende situationer bør pt visiteres til kardiologisk vurdering:

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

Ptt med stigning i parametre, men under disse værdier bør følges tættere

Kardiologisk udredning vil omfatte:

- Echocardiografi.
 - Ved normal echocardiografi tilbagevisiteres pt til onkologisk afd, hvor tæt opfølgning bør fortsætte under det videre behandlingsforløb.
 - Ved patologisk echocardiografi overvejes
 - MR-scanning af cor
 - Myokardiebiopsi

Behandling:

Ptt med påvist myocarditis skal behandles med steroid. Ved grad 1 der ikke bedres og grad 2 anvendes peroral steroid, prednisolon 100 mg/dg. Ved grad 3-4 anvendes Methylprednisolon 1-2 mg/kg iv. Behandlingen bør gives i kardiologisk regi idet telemetri under forløbet er nødvendig. Behandling kan evt kombineres/suppleres med Infliximab.

Behandling aftrappes over 4-6 uger når toxicitet er bedret til \leq grad 1.

Håndtering af myocarditis

CTC myocarditis	Håndtering	Followup
Grad 1	Kardiologisk vurdering og udredning.	Symptomer bedres: Vurdering v speciallæge af mulig fortsat immunterapi, evt som enkeltstofbehandling Symptomer persisterer eller recidiverer: stop immunkombinationsbehandling
Grad 2	Kardiologisk vurdering og udredning. Prednisolon 100 mg/dg med aftrapning over 4-6 uger Behandling med i kardiologisk el onkologisk regi afhængig af behov for telemetri.	
Grad 3-4	Kardiologisk vurdering og udredning. HD iv methylprednisolon 1-2 mg/kg i kardiologisk med telemetri. Overvej tillæg af CellCept ved manglende effekt af prednisolon	

Håndtering af neuropati

Neuropatiske bivirkninger er meget sjældne, men kan være særdeles alvorlige. Ved mistanke bør neurolog konsulteres. Udredning foretages med hjælp fra neurolog og indbefatter neurologisk undersøgelse, spinal væske undersøgelse, MR scanning af cerebrum + evt hele neuroaksen, herudover EMG ved perifere neuropatier. Behandles igangsættes af onkolog.

Håndtering af neurotoksicitet

CTC neurotoksicitet	Håndtering	Followup
		Foretag billeddiagnostik af CNS for at udelukke anden årsag
Grad 1	Fortsæt checkpoint-hæmmere	Monitorering af pt. ved forværring, se nedenfor
Grad 2	Pausér checkpoint-hæmmere Overvej prednisolon 25-50 mg dgl.	Genoptag checkpoint-hæmmere ved grad 0-1 Ved forværring, se nedenfor
Grad 3-4 sensorisk toksicitet	Ophør med checkpoint-hæmmere, og konferér med neurolog Højddosis prednisolon 100 mg dgl.)	Hvis symptomer bedres til <= grad 2: Påbegynd udtrapning af steroid over 4-5 uger. Symptomer bedres ikke el. progredierer: Dosisøgning af prednisolon + overvej Cellcept
Grad 3-4 motorisk toksicitet	Stop checkpoint-hæmmere, og konferér med neurolog Højddosis prednisolon 100 mg dgl	Hvis symptomer bedres til <= grad 2: Påbegynd udtrapning af prednisolon over 4-5 uger Symptomer bedres ikke el. progredierer: Dosisøgning af prednisolon + overvej Cellcept

Håndtering af immunrelateret nefrotoksicitet

En algoritme (se næste side) for udredning og behandling af nefrotoksicitet er udviklet for patienter, som ved baseline har normalt eller let forhøjet kreatinin ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$).

Grad	Kreatinin
1	Stigning i kreatinin > 26 mikromol/l, eller $> 1,5 \times \text{ULN}$
2	$2-3 \times \text{ULN}$
3	$> 3 \times \text{ULN}$
4	Livstruende – dialyse indiceret

Billeddannelse af urinveje bør gennemføres for at udelukke andre årsager til forhøjet *kreatinin*. Hvis en autoimmun ætiologi overvejes, konsulteres nefrolog.

Håndtering af nefrotoksicitet

CTC nefrotoksicitet

Håndtering

Followup

Udred for ikke-immunrelateret årsag til toksicitet, og behandl relevant.

Grad 1

Fortsæt checkpoint-hæmmere

Monitorering af Se-kreatinin ugentlig

Grad 2-3

Pausér checkpoint-hæmmere
Konferér med nefrolog, og overvej nyrebiopsi
Steroid 50-100 mg prednisolon dgl.
Monitorér Se-kreatinin hv. 2.-3. dag

Genoptag checkpoint-hæmmere ved grad 0-1
Ved forværring el. manglende bedring inden for 1 uge:
Konferér med nefrolog, og overvej nyrebiopsi
Pausér el. stop checkpoint-hæmmere
Øg steroiddosis til i.v. methylprednisolon 4 mg/kg/dag
Genoptag checkpoint-hæmmere ved grad 0-1

Grad 4

Ophør med checkpoint-hæmmere
Konferér med nefrolog, og overvej nyrebiopsi
Højddosis i.v. methylprednisolon 4 mg/kg/dag
Monitorér Se-kreatinin hver dag

Når kliniske situation bedres skift fra iv steroid til peroral.
Fortsæt prednisolon til toksicitetsgrad 2, og trap herefter ud over 4-6 uger, med ugentlig blodprøve monitoreing

Steroidbehandling af immunrelaterede bivirkninger

Generelt

Det anbefales generelt ved ikke-hudrelaterede bivirkninger, at man overvejer at påbegynde en behandling med en middeldosis af prednisolon allerede ved grad 2-bivirkninger, f.eks. 25-50 mg prednisolon og nedtrappe over 3-4 uger, når symptomerne er svundet.

Er bivirkningerne kraftigere, startes patienten typisk med 100 mg prednisolon. Når symptomerne er reduceret til grad 0-1, kan prednisolon nedtrappes langsomt over 4-5 uger med 10 mg ad gangen. Nedtrapning påbegyndes dog tidligst 1 uge efter symptombedring.

Behandlingen kan genoptages, hvis udløsende bivirkning har været maks. grad 1-2, og prednisolon er nedtrappet til 0-10 mg. Vær opmærksom på, at patienten ikke behandles med checkpoint-hæmmere, før prednisolon er trappet ned til 0-10 mg. Substitutionsbehandling med hydrocortison forhindrer derimod ikke, at behandling fortsættes.

Ved steroidbehandling ud over 7 dage bør der gives tilskud af kalk og D-vitamin. Tabletten skal indeholde 400 mg kalk og 5-10 mikrogr. D-vitamin. To eksempler er Unikalk Plus eller Unikalk Silver. Doseres 1 tbl x 3 dgl.

Bivirkninger

De vigtigste bivirkninger ved systemisk anvendelse af glukokortikoider til immunsuppressiv terapi falder i 3 grupper:

1. Hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen

Behandling med glukokortikoider hæmmer hypothalamus-, hypofyse- og binyrebarkfunktionen, således at binyrebarkens egenproduktion af kortisol nedsættes, evt. ophæves. Glukokortikoidernes hæmmende virkning på hypofyse-binyrebarkfunktionen nødvendiggør nøje observation af patienten i stresssituationer, og der skal eventuelt gives substitutionsterapi som anført ovenfor.

Hæmningen af binyrebarkfunktionen er relateret til behandlingens varighed og dosisstørrelsen, men der er stor individuel variation. En nedsat funktion kan ses allerede efter 2 ugers behandling. Ca. 50 % af patienterne, der er i glukokortikoidbehandling, udviser en helt normal stigning i plasma-kortisol i forbindelse med stress, f.eks. større kirurgiske indgreb. Kun omkring 5 % reagerer ikke, og de resterende ca. 50 % udviser et subnormalt respons.

2. Iatrogen hyperkortisolæmi

De vigtigste symptomer og kliniske fund ved iatrogen hyperkorticisme omfatter osteoporose, aseptisk knoglenekrose, cushingoid fedtfordeling, atrofi af huden, striae cutis, purpura, psykiske symptomer i form af søvnløshed, rastløshed, undertiden eufori og hos disponerede patienter regulære psykoser, sløring og aktivering af mikrobielle infektioner (især tuberkulose), forværring af diabetes mellitus og hypertension, hypokaliæmi, væksthæmning hos børn, myopati, posterior subkapsulær katarakt, glaukom og efter ophør med glukokortikoidbehandling eventuelt sekundær binyrebarkinsufficiens.

3. Steroid pseudoreumatisme

Ovenstående består af diffuse muskel- og ledsmerter, som ikke påvirkes af nonsteroidale antireumatika, endvidere psykisk instabilitet, træthed og mæthed. Symptomerne ses også hos patienter, som ikke har reumatisk sygdom. Symptomkomplekset optræder dels ved en permanent og ret høj dosering af glukokortikoider og dels i forbindelse med aftrapning af glukokortikoid behandling. Symptomerne nødvendiggør en meget langsom aftrapning af behandlingen.

Vaccination i forbindelse med immunterapi

Der foreligger aktuelt ikke data der med sikkerhed kan vise om der er en risiko for negativ indflydelse på effekten af immunterapi v samtidig influenza vaccination. Heller ikke om der er en risiko for øget toxicitet ved at kombinere immunterapi og influenza vaccination?

En vaccine indeholder delkomponenter af sygdomsfremkaldende mikroorganismer. Det fremstilles ofte af:

- svækkede eller dræbte former for bakterier eller virus
- dets toksiner eller
- dets proteiner og/eller kulhydrater

Der ses forskellige grader af immunreaktion på de enkelte vacciner. De levende og svækkede, levende vacciner, antages at give de kraftigste reaktioner. Hvorvidt dette vil medføre en øget immunstimulation samtidig med den medikamentelt inducerede immunaktivering, eller starte en så kraftig reaktion, at den igangværende/ønskede reaktion mod tumor svækkes, vides ikke.

Effekt af immunterapi: Den immunreaktion der induceres ved en influenzavaccination skønnes ikke at influere negativt på effekten af immunterapien.

Toxicitet af immunterapi: Firmaet BMS har undersøgt deres database på næsten 40.000 ptt og fundet 4 tilfælde af svær immunrelateret toxicitet, hos ptt, der udover immunterapi havde fået influenzavaccination. Man fandt ikke baggrund for at konkludere at der kunne være en sammenhæng mellem den påviste toxicitet og influenzavaccinationen.

Anbefaling:

Inflenzavaccination med peptid kan gives på et hvilket som helst tidspunkt i et behandlingsforløb med immunterapi, idet det vurderes, at dette ikke interfererer med den anti-tumor immunreaktion som immunterapien inducerer.

Vacciner baseret på levende og levende svækkede bakterier el vira: Der foreligger ikke videnskabelig evidens for at dette vil skade en igangværende immunterapi. Anvendelsen af disse vacciner er derfor ikke kontraindiceret. Det foreslås, at anvendelsen må drøftes individuelt med behandlingsansvarlig læge i det relevante team.

Referenceliste

1. Agarwala SS: Practical Approaches to Immunotherapy in the Clinic. *Semin Oncol* 42 Suppl 3:S20-7, 2015
2. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al: Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *Journal of Clinical Oncology* 33:2092-9, 2015
3. 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
4. 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
5. 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
6. Spain L, Diem S, Larkin J: Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 44:51-60, 2016
7. Postow MA: Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*:76-83, 2015
8. 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
9. 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
10. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, et al: [Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation.]. *Ugeskr Laeger* 176, 2014
11. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al: Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine* 375:1749-1755, 2016