

Akuttmedisin - Immunterapi, bivirkninger

D48689

Utgave:
2.00

Gjelder fra:
24.05.2023

Side 1 av 4

Hensikt og omfang

Beskrive håndteringen av de immun-relaterte bivirkninger som kan oppstå ved Immunterapi med kontrollpunktshemmere

Ansvar/målgruppe

Alt helsepersonell som har ansvar for å håndtere denne pasientgruppen er ansvarlige for å sette seg inn i, følge prosedyrens anbefalinger og vurdere når man av faglige grunner må avvike fra anbefalingene.

Bakgrunn

Immunterapi med kontrollpunktshemmere (checkpoint inhibitors) benyttes i økende grad i behandling av flere kreftformer. Medikamentene er antistoffer mot cytotoxisk T-lymfocyt antigen- 4 (CTLA-4), programmed cell death-protein 1 (PD-1) eller dens ligand (PD-L1), de potenserer kroppens eget immunforsvar i reaksjonen mot kreftceller.

Immunrelaterte bivirkninger oppstår pga nedsatt selvtoleranse forårsaket av manglende T-celle inhibering. De kan ramme alle organsystemer, men hud, GI-traktus, lever og endokrin toksisitet er vanligst.

- Bivirkningene er generelt sett håndterbare, men kan i enkelte tilfeller være fatale. Det er derfor viktig at alle som skal gjennomgå behandling med immunterapi får muntlig og skriftlig informasjon: [Pasientinformasjon - Immunterapi i kreftbehandling](#).
- Bivirkningene graderes i henhold til CTCAE versjon 5.0 1, der grad 3 defineres som alvorlig og grad 4 som livstruende. De oppstår som oftest i løpet av de første 1-3 månedene, men kan oppstå inntil 1 år etter avsluttet behandling.
Pasienter med grad 3 eller 4 bivirkning skal legges inn på avdeling for kreftbehandling. Behandling bør startes så raskt som mulig etter innleggelse.
- Alle kontrollpunktshemmere kan gi autoimmune bivirkninger, det er likevel stor forskjell mellom medikamentene i forhold til frekvens og alvorlighetsgrad. Antistoff mot CTLA-4 (ipilimumab) gir oftere betydelige bivirkninger, sammenlignet med antistoff mot PD1 eller PD-L1. Kolitt ses oftere ved behandling med ipilimumab (se Felleskatalogen). Behandling med kombinasjon av anti-CTLA 4 og anti-PD1 har opp til 59 % grad 3-4 bivirkninger ved behandling mot malignt melanom.

Bivirkninger

- Fatale:
 - Kolitt med perforert tarm, pneumonitt med akutt respirasjonssvikt, fatal myo- eller pericarditt samt Guillan Barré sykdom.
- Livstruende:
 - Hud: Stevens Johnson Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), DRESS syndrom
 - Nevrologiske: Aseptisk meningitt eller encephalitt

- Nyre: Alvorlig nefritt
- Lever: Hepatitt
- Endokrine organer; som ender i en kortisolmangel med akutt addison krise eller diabetes mellitus type 1.

Handling

Oppstart behandling på vakt ved alvorlig eller livstruende immunterapi-utløst bivirkning

- Dexametason 8 mg x 2 i.v. eller Solu-Medrol 120 mg i.v. x 1 de første 1-2 døgn
- Observer respons på behandling i form av symptombedring
- Onkolog/ev. endokrinolog (der aktuelt) erfaren med immunterapi bør kontaktes senest neste dag

	Gradering	Tiltak
Hud	Grad 3: Generalisert erythodermi eller makulære/papulære/vesikulære forandringer > 30% av kroppsoverflate og moderat påvirkning.	• Pasienten bør legges inn til behandling og utredning og bør ha tilsyn av dermatolog. Hudbiopsi bør vurderes. • Prednisolon 1-2 mg/kg med nedtrapping over 4-6 uker.
Diaré og kolitt	Grad 3: 7 eller flere tarmtømminger per dag.	• Sykehusinnleggelse. Utelukk annen etiologi, sørg for avføringsprøver. Vurder coloskopi. • Prednisolon 1-2 mg/kg/dag eller i.v. ekvivalent. • Dersom ingen respons innen 48 timer, gi infliximab (Remicade®/Remsima®) 5 mg/kg i.v. Behandlingen bør gjentas etter 2 uker i samme dosering. Fortsett prednisolon behandling med nedtrapping over 2-4 uker. • Vedolizumab bør gis ved manglende effekt av infliximab.
Pneumonitt	Grad 2: Symptomer, begrenser fysisk aktivitet. Medisinsk intervensjon nødvendig	• Vurder innleggelse. Steroider anbefales 1-2 mg/kg/dag evt. i.v ekvivalent behandling. • Vurder pasienten hver 1-3 dager. Behandles i nedtrapping til symptomene forsvinner, minimum 4 uker.
	Grad 3: Betydelige symptomer, begrenser mulighet for egen omsorg, behov for O2.	• Sykehusinnleggelse. Konferer med lungemedisiner. Vurder bronkoskopi med biopsi. • Behandle med SoluMedrol i høyere doser, f.eks 2 mg/kg/dag i.v. Pasienten revurderes hver dag. • Dersom manglende effekt vurder sterkere immunsuppressiv behandling og antibiotika. Prednisolon deretter p.o. 1-2 mg/kg/dag nedtrappet over 4-8 uker.
Nefritt	Grad 2: Kreatinin 2-3 x ULN	• Utelukk andre årsaker til kreatininstigning. • Pause i immunterapibehandlingen. Vurder nyrebiopsi. • Prednisolon 1-2 mg/kg/dag, trappes ned over 4-6 uker.
	Grad 3: Kreatinin > 3 x ULN	• Sykehusinnleggelse. Konferer med nefrolog. Vurder nyrebiopsi. • Behandle med prednisolon 1-2mg/kg/dag eller i.v. ekvivalent. Pasienten re-vurderes hver dag. • Dersom manglende effekt, vurder sterkere

		immunsuppressiv behandling. Prednisolon p.o. 1-2 mg/kg/dag nedtrappet over 4-6 uker.
Hepatitt	Grad 3: ASAT/ALAT > 5-20 x ULN Bilirubin > 3-10 x ULN	- Sykehusinnleggelse. Vurder leverbiopsi. - Behandle med Solumedrol 120 mg i.v. x 1 dag en og to. Dersom ingen effekt etter 48 timer øk dosen til 500 mg i.v. x 1 i 1-3 dager. Vurder å legge til Prograf 1-2 mg x 2 - Når stabile/synkende prøver; konverter til prednisolon 1-2mg/kg/dag. Nedtrappes ikke før ved grad 1. - Dersom manglende effekt start CellCept 1 g x 2 og Prednisolon p.o. 1-2 mg/kg/dag nedtrappet over 4-6 uker.
CNS-bivirkning	Encehalitt, aseptisk meningitt	- Ved forverring i løpet av 48 timer bør IVIG-infusjon vurderes. - SoluMedrol bør økes til 500 mg opp til 1000 mg ved manglende effekt. - Ved ytterligere manglende effekt bør IVIG vurderes. - Konferer med nevrolog mtp diff diagnostikk.
Tyreoidea (hyppigst)	Hyppigst Gr. 1-2: lab. avvik og ev. lette symptomer Sjeldent: Grad 3: inflammatorisk stort struma, uttalt symptomatisk hypo- eller hypertyreose	- Hypertyreose: oftest spontant forbigående over uker. Ved symptomer evt. uselektiv betablokker; ta fritt T3, TRAS og anti-TPO; kan gå over i hypotyreose - Hypotyreose: substitusjonsbehandling - Inflammatorisk struma: Behandle med prednisolon 1-2mg/kg/dag eller i.v. ekvivalent.
Hypofysitt hyppigst etter CTLA-4 rettet behandling med Ipilimumab	<u>Grad 2-3:</u> Hodepine; Kortikotrop hypofysesvikt med kortisolmangel Grad 4: «Addison krise»: Symptomatisk kortisolmangel <u>ACTH-kortisol-svikt</u> forekommer uten hodepine. Ved behandling med Ipilimumab anbefales screening med morgenkortisol ved kontroll, forutsatt at pas. ikke står på glukokortikoidbehandling	- Hodepine, Grad 3-4 (moderat til kraftig hodepine): Glukokortikoider: Prednisolon 50 mg eller 0,5-2,0 mg/kg/dag; rask nedtrapping - Invalidiserende hodepine: Dexametason 8 mg x 2 i.v. eller Solu-Medrol 120 mg i.v. x 1 de første døgn - De fleste utvikler ACTH svikt og trenger substitusjonsbehandling med kortison; Hvis mulig, ta prøve med kortisol FØR oppstart av steroidbehandling (ev. etterbestill); - Behandling: Standard: Kortison 25+12,5 mg; ved Grad 4 (dårlig allmenntilstand, infeksjon): Solu-Cortef, 100-250 mg i.v.
Diabetes mellitus (sjeldent)	<u>Grad 3-4:</u> Symptomatisk hyperglykemi, Ketoacidose	Start i.v. insulinbehandling
Primær binyrebark-svikt (sjeldent)	<u>Grad 3-4:</u> Arteriell hypotensjon, betydelig nedsatt allmenntilstand; «Addison krise»	Substitusjonsbehandling: Grad 4: i.v. høydosert steroider; Tilpasset substitusjonsbehandling med Kortison; standard 25 + 12,5 mg; Mineralokortikoid: Florinef 0,05-0,1 mg.

Utgave: 2.00	Akuttmedisin - Immunterapi, bivirkninger	D48689 Side 4 av 4
-----------------	---	-----------------------

Referanser

[SI/17.28.03.15-09](#) [Pasientinformasjon - Immunterapi i kreftbehandling](#)

Oslo Universitetssykehus. eHåndbok. Immunterapi-bivirkninger - akuttmedisinsk prosedyre. [Internett]
[hentet 2023-05-19]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/135421#23>