

## Remissrunda – Stöddokument för bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare

Dokumentet är tänkt att ersätta två stöddokument som i dag är publicerade i [Kunskapsbanken](#) genom att kombinera innehållet i dem. De två dokumenten är [Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare](#) och [Omvårdnad – Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi](#).

Stöddokumentet är diagnosövergripande och har tagits fram för att flera vårdprogram ska kunna hänvisa till samma text och på så sätt undvika dubbelarbete och ojämlik hantering av biverkningar. Stöddokumentet är en första pilot för ett nytt, effektivare arbets sätt där vi provar att samla diagnosövergripande texter inom framför allt omvårdnad och biverkningshantering i egna stöddokument.

Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Lämna in remissvaren via [enkäten på cancercentrum.se](#).

Skicka remissvaret senast **2023-06-14**, sedan stängs enkäten.

Om ni vill lämna ett samlat remissvar för en organisation kan ni använda det Word-dokument som finns i anslutning till enkäten för att sammanställa synpunkterna innan ni lämnar in svaret via enkäten.

Vid frågor, kontakta [evelina.bang@skr.se](mailto:evelina.bang@skr.se).

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i stöddokumentet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av stöddokumentet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom stöddokumentet.

Med vänliga hälsningar

Helena Ullgren och Gustav Ullenhag

ansvariga för stöddokumentet

## Konsekvensbeskrivning – stöddokumentet Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare

Datum: 2023-04-03

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av stöddokumentet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

<b>Incidens och prevalens</b> <p>Biverkningar av grad 3–4 ses hos 1/10 vid användning av PD-1-/PD-L1-antikroppar vid spridd sjukdom, medan frekvensen är något högre i adjuvantsituationen. Om antikroppar mot CTLA4 och PD-1-/PD-L1 kombineras ökar risken för biverkningar av grad 3–4 så att hälften drabbas vid en hög ipilimumabdos (3 mg/kg) och 1/3 drabbas vid en låg ipilimumabdos (1 mg/kg).</p>
<b>Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning</b> <p>Användningen av immunterapi blir allt vanligare, det saknas dock uppgift om hur många patienter som behandlas. Behandlingen är vanlig vid hudcancer och lungcancer, men används också vid ytterligare ett tiotal cancerdiagnoser.</p>
<b>Huvudsakliga förändringar</b> <p>Dokumentet är tänkt att ersätta två stöddokument som i dag är publicerade i <a href="#">Kunskapsbanken</a> genom att kombinera innehållet i dem. De två dokumenten är <a href="#">Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare</a> och <a href="#">Omvårdnad – Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi</a>.</p>
<b>Förändringar av verksamhet och organisation</b> <p>Stöddokumentet kommer sannolikt inte förändra verksamhet eller organisation.</p>
<b>Centralisering och decentralisering</b> <p>Nej, stöddokumentet innebär inte behov av centralisering eller decentralisering.</p>
<b>Ökade kostnader</b> <p>Stöddokumentet bör inte leda till några ökade kostnader förutsatt att regionerna i dag har en ändamålsenlig omhändertagande av biverkningar.</p>
<b>Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder</b> <p>Stöddokumentet föreslår inte några resurs- eller kostnadsbesparande åtgärder, förutsatt att regionerna i dag har en ändamålsenlig omhändertagande av biverkningar.</p>
<b>Etiska aspekter</b> <p>Stöddokumentet tydliggör en korrekt bedömning och hantering av biverkningar vid immunterapi för alla diagnoser. Det minskar risken för en ojämlig vård.</p>

# Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare

Stöddokument

2023-XX-XX Remissversion 2023-04-15–2023-06-14

# Innehållsförteckning

<b>Inledning</b> .....	<b>3</b>
Arbetsgrupp.....	3
Dokumentets bakgrund .....	3
Tidigare versioner.....	4
Förkortningsordlista.....	4
<b>Allmänt om biverkningar i samband med behandling med checkpointhämmare</b> .....	<b>5</b>
Vanliga läkemedel .....	5
Översikt över de vanligaste biverkningarna vid singelbehandling med PD-1-hämmare .....	7
Allmänt om steroidbehandling av immunrelaterade biverkningar.....	8
<b>Inför start av behandling</b> .....	<b>10</b>
Provtagningschema för blodprover.....	10
Behandling vid autoimmun sjukdom.....	13
Vaccinering i samband med immunterapi .....	13
<b>Hantering av biverkningar</b> .....	<b>15</b>
Hudtoxicitet.....	15
Gastrointestinal toxicitet .....	21
Endokrina biverkningar.....	24
Levertoxicitet .....	31
Lungtoxicitet .....	34
Ögonbiverkningar .....	36
Myokardit.....	38
Neuropatiska biverkningar.....	40
Njurtoxicitet.....	42
Hematologisk toxicitet .....	44
Reumatologiska biverkningar .....	45
<b>Bilaga 1 Patientkort</b> .....	<b>46</b>
<b>Bilaga 2 Information till vårdpersonal om immunterapi från ansvarig läkare vid överlämning</b> .....	<b>47</b>
<b>Bilaga 3 Fördjupande litteratur</b> .....	<b>48</b>

# Inledning

Detta stöddokument beskriver biverkningar vid behandling med checkpointhämmare. Dokumentet ger vägledning för diagnostik, behandling och uppföljning av biverkningar i olika organ, främst med hjälp av algoritmer.

Biverkningarna graderas enligt [Common Terminology Criteria for Adverse Events \(CTCAE\) version 5.0](#).

## Arbetsgrupp

Stöddokumentet har utarbetats av

- Gustav Ullenhag, överläkare i onkologi, professor i cancerimmunoterapi, Akademiska sjukhuset, huvudansvarig, [Gustav.Ullenhag@IGP.uu.se](mailto:Gustav.Ullenhag@IGP.uu.se)
- Helena Ullgren, specialistsjuksköterska i onkologi och palliativ vård, medicine doktor, Karolinska Comprehensive Cancer Centre.

## Dokumentets bakgrund

Stöddokumentet införlivar och uppdaterar information från två svenska dokument, Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi och Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare (version 2022-12-08).

Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi har tagits fram av Helena Hansson, specialistsjuksköterska, Universitetssjukhuset i Linköping i samarbete med sjuksköterskor i vårdprogramgruppen för malignt melanom. Förlaga för dokumentet är Care Step Pathways, Melanoma Nurse Initiative.

Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare (version 2022-12-08) har tagits fram av Gustav Ullenhag (huvudansvarig); Helena Ullgren; Helena Filipsson Nyström, docent, överläkare i endokrinologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset; Ann Knight, överläkare och docent i reumatologi, Akademiska sjukhuset; Ana Carneiro, docent, överläkare i onkologi, Skånes Universitetssjukhus; Kari Nielsen, överläkare och docent i dermatologi, Skånes Universitetssjukhus; Lars Ny, överläkare och docent i onkologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset; Stefan Lönnerholm, överläkare, Akademiska sjukhuset. Detta dokument är ursprungligen baserat på det danska dokumentet Vurdering og håndtering af bivirkninger relateret til immunterapi med checkpoint hæmmere som sammanställt av redaktörerna Inge Marie Svane, överläkare och professor i onkologi, Herlev Hospital; Henrik Schmidt, överläkare i onkologi, Aarhus Universitetshospital; Lars Bastholt, överläkare i onkologi, Odense Universitetshospital.

## Tidigare versioner

Det finns ingen tidigare version av dokumentet.

## Förkortningsordlista

Förkortning	Förklaring
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
SJS	Stevens-Johnson syndrom
TEN	toxisk epidermal nekrolys

REMISSVERSION

# Allmänt om biverkningar i samband med behandling med checkpointhämmare

CTLA4- 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. Dessa är i de flesta fall lindriga, men de kan bli allvarliga och kräva behandling. Patienterna instrueras att kontakta läkare även vid relativt lätta symtom för bedömning av om dessa ska undersökas närmare och behandlas. Det är en fördel om varje patient har en kontaktsjuksköterska som aktivt och kontinuerligt följer upp patienten avseende biverkningar. Det är viktigt med en snabb och adekvat reaktion på dessa immunrelaterade biverkningar. Samtidigt är det viktigt att inte sätta in kortisonbehandling i onödan då denna kan minska och i värsta fall ta bort behandlingseffekten. En grundregel är att sätta ut behandling med checkpointhämmare om steroidbehandling mot biverkningarna är indicerad.

Biverkningar av grad 3–4 ses hos 1/10 vid användning av PD-1-/PD-L1-antikroppar vid spridd sjukdom, medan frekvensen är något högre i adjuvantsituationen. Om antikroppar mot CTLA4 och PD-1-/PD-L1 kombineras ökar risken för biverkningar av grad 3–4 så att hälften drabbas vid en hög ipilimumabdos (3 mg/kg) och 1/3 drabbas vid en låg ipilimumabdos (1 mg/kg).

Om CTLA4-antikroppar används direkt efter avslutad PD-1/PD-L1-antikroppar har en ökad risk för biverkningar beskrivits, jämförbar med risken vid kombinationsbehandling.

Slutligen är det viktigt att veta att den enskilda 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 behandlingen och även efter avslutad behandling.

## Vanliga läkemedel

Nedan finns en lista över vanliga läkemedel. För en fullständig lista, se [NT-rådets rekommendation för PD-\(L\)1-hämmare](#) på [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se).

- CTLA4-antikroppar
  - Ipilimumab (Yervoy®)
  - Tremelimumab
- PD-1/PD-L1-antikroppar
  - Nivolumab (Opdivo®)
  - Pembrolizumab (Keytruda®)
  - Atezolizumab (Tecentriq®)

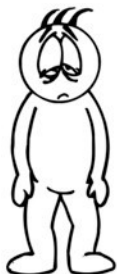
- Durvalumab (Imfinzi®)
- Avelumab (Bavencio®)
- Cemiplimab (Libtayo®)

REMISSVERSION

## Översikt över de vanligaste biverkningarna vid singelbehandling med PD-1-hämmare

Figur 1. De vanligast förekommande biverkningarna vid nivolumab som monoterapi

Figuren kommer att ersättas med en motsvarande, uppdaterad bild inför publiceringen av stöddokumentet.



trötthet (45 %)

muskuloskeletal smärta (31 %)

diarré (26 %)

hosta (24 %)

utslag (24 %)

illamående (23 %)

klåda (19 %)

minskad aptit (18 %)

förstoppning (17 %)

dyspné (17 %)

buksmärta (16 %)

övre luftvägsinfektion (16 %)

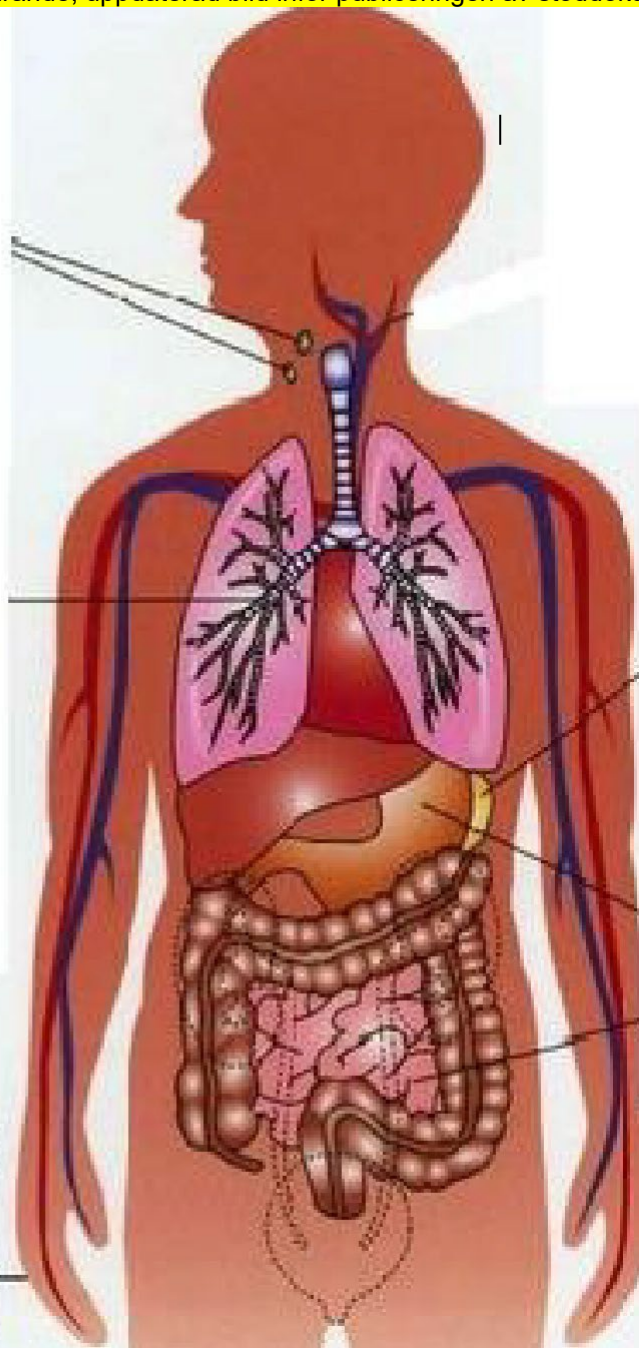
artralgi (14 %)

feber (14 %)

kräkningar (14 %)

huvudvärk (13 %)

ödem (10 %)



De vanligast ( $\geq 10\%$ ) förekommande biverkningarna i den sammanslagna datan från alla tumörtyper med nivolumab som monoterapi ( $n = 4122$ ) med en minsta uppföljningstid på 2,3 till 28 månader. Informationen är baserad på produktresumé för Opdivo, hämtad från [fass.se](https://www.fass.se) den 21 mars 2023.

# Allmänt om steroidbehandling av immunrelaterade biverkningar

## Generella behandlingsrekommendationer

Vid icke hudrelaterade biverkningar rekommenderas generellt att man överväger att inleda behandling med en medelhög dos prednisolon redan vid grad 2-biverkningar, till exempel 0,5 mg/kg prednisolon, och trappar ned under 3–4 veckor när symtomen har försvunnit eller minskat avsevärt.

Om biverkningarna är svårare inleds oftast med 1 mg/kg prednisolon. När symtomen lindrats till grad 0–1 kan prednisolon långsamt trappas ned under 4–5 veckor i steg om 10 mg. Nedtrappning ska dock påbörjas tidigast 1 vecka efter symtomförbättring. Patienter som får steroider intravenöst kan övergå till peroral behandling så snart den kliniska situationen förbättras.

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

Vid en steroidbehandling som pågår längre tid än 7 dagar bör tillskott av kalk och D-vitamin ges. Rekommendationen är då 400 mg kalk och 5–10 mikrogram D-vitamin. Dosering: 1 tablett 3 gånger dagligen. Överväg också tillägg av rankligand-hämmaren denosumab (Prolia®). Vidare är det viktigt att regelbundet låta kontrollera B-glukos då behandlingen kan utlösa diabetes (se avsnittet Endokrina biverkningar).

## Biverkningar av steroidbehandling

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

### 1. Hämning av hypotalamus-, hypofys- och binjurebarkfunktionen

Behandling med glukokortikoider hämmar hypotalamus-, hypofys- och binjurebarkfunktionen, med följd att binjurebarkens egenproduktion av kortisol minskar och eventuellt upphör helt. Därför måste steroider trappas ned successivt så att den endogena produktionen kommer i gång. Vidare måste patienten noga observeras i stressituationer på grund av glukokortikoidernas hämmande inverkan på hypofys- eller binjurebarkfunktionen. Substitutionsbehandling ska eventuellt ges enligt beskrivningen under Generella behandlingsrekommendationer vid icke hudrelaterade biverkningar 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, till exempel inför större operationer. Endast cirka 5 % reagerar inte och resterande cirka 50 % får en subnormal respons.



## 2. Iatrogen hyperkortisolemi

De viktigaste symtomen och kliniska fynden vid iatrogen hyperkorticism är

- osteoporos
- aseptisk skelettnekros
- cushingoid fettfördelning
- hudatrofi
- striae i huden
- purpura
- psykiska symtom i form av sömnlöshet, rastlöshet, ibland eufori och hos predisponerade patienter egentliga psykoser
- dolda infektioner och aktivering av mikrobiella infektioner (särskilt tuberkulos)
- förvärrad diabetes mellitus och hypertoni
- hypokalemi
- tillväxthämning hos barn
- myopati
- posteror subkapsulär katarakt
- glaukom och efter upphörd glukokortikoidbehandling eventuellt sekundär binjurebarkssvikt.

## 3. Steroid pseudoreumatism

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

# Inför start av behandling

## Provtagningschema för blodprover

Utöver det som beskrivs nedan läggs extra provtagningar in vid behov.

### Singelbehandling varannan vecka

Tabell 1. Provtagningschema för blodprover vid singelbehandling varannan vecka

Tidpunkt	Blodprover
Inför behandlingsstart	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blodstatus: hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter</li> <li>• Elstatus: kreatinin, kalium, natrium, albumin, Ca</li> <li>• Leverprover: ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD, amylas</li> <li>• Tyroideaprover: TSH, fritt T4</li> <li>• CRP</li> <li>• B-glukos</li> </ul>
Inför varje behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elstatus: kreatinin, kalium, natrium, albumin</li> <li>• Leverprover: ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD,</li> <li>• CRP</li> <li>• B-glukos</li> </ul>
Inför varannan behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blodstatus: hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter</li> <li>• Elstatus: kreatinin, kalium, natrium, albumin, Ca</li> <li>• Leverprover: ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD, amylas</li> <li>• Tyroideaprover: TSH, fritt T4</li> <li>• CRP</li> <li>• B-glukos</li> </ul>
En gång per månad under ett halvår efter avslutad behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blodstatus: hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter, kreatinin, kalium, natrium, albumin, Ca</li> <li>• ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD</li> <li>• CRP, amylas, glukos</li> <li>• TSH, fritt T4</li> </ul>

## Singelbehandling var 3:e, 4:e eller var 6:e vecka

Tabell 2. Provtagningschema för blodprover vid singelbehandling var 3:e, 4:e eller var 6:e vecka

Tidpunkt	Blodprover
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inför behandlingsstart</li> <li>• Inför varje behandling</li> <li>• En gång per månad under ett halvår efter avslutad behandling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blodstatus: hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter</li> <li>• Elstatus: kreatinin, kalium, natrium, albumin, Ca</li> <li>• Leverprover: ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD, amylas</li> <li>• Tyroideaprover: TSH, fritt T4</li> <li>• CRP</li> <li>• B-glukos</li> </ul>

## Provtagning vid misstanke om endokrin toxicitet

- ACTH
- kortisol (med fördel kl. 8 på morgonen)
- FSH, LH, T3
- IGF-I, prolaktin
- estradiol (kvinnor)
- testosteron (män)

Vid avvikande svar på B-glukos bör även Ph/ketoner kontrolleras.

Ytterligare blodprover ska följas enligt klinisk indikation (se även anvisningar i hantering av respektive biverkan i detta dokument).

## Kombinationsimmunterapi

**Tabell 3. Provtagningschema för blodprover vid kombinationsimmunterapi**

Tidpunkt	Blodprover
Baslinjeprover	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blodstatus (hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter)</li> <li>• kreatinin, kalium, natrium, albumin, Ca</li> <li>• ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD</li> <li>• CRP, amylas, glukos</li> <li>• TSH, fritt T4</li> <li>• EKG</li> <li>• kortisol</li> </ul>
Inför varje behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blodstatus (hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter)</li> <li>• kreatinin, kalium, natrium, albumin, Ca</li> <li>• ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD</li> <li>• CRP, amylas, glukos</li> <li>• TSH, fritt T4</li> <li>• kortisol</li> </ul>
Var 3:e vecka under första 12 veckorna (kombinationsfasen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• troponin (TnT eller TnI) NT- proBNP</li> <li>• kortisol</li> </ul>
En gång per månad under ett halvår efter avslutad behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blodstatus (hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter)</li> <li>• kreatinin, kalium, natrium, albumin, Ca</li> <li>• ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD</li> <li>• CRP, amylas, glukos</li> <li>• TSH, fritt T4</li> <li>• troponin (TnT eller TnI) NT- proBNP</li> <li>• EKG</li> </ul>

### I följande situationer bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning

Patienter med nedanstående värden ska remitteras för kardiologisk bedömning. Patienter vars värden stiger men ligger under de nedanstående värdena bör kontrolleras oftare än rekommendationerna i tabell 3.

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

Vid den kardiologiska bedömningen görs ekokardiografi enligt följande riktlinjer:

- Vid normalt ekokardiogram återremitteras patienten till en onkologklinik, där täta uppföljningar bör göras under den fortsatta behandlingen.
- Vid patologiskt ekokardiogram övervägs MR-skanning av hjärtat och eventuellt myokardbiopsi.

## Behandling vid autoimmun sjukdom

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

## Vaccinering i samband med immunterapi

### Rekommendation

Vaccinering anses säkert ur ett biverkningsperspektiv vid singelbehandling med checkpointhämmare och studier har för influensavaccinering påvisat en bättre behandlingseffekt. Vidare medför immuniseringen en minskad risk för behandlingsavbrott på grund av infektion. Dessa patienter rekommenderas influensavaccinering.

Under och 6 månader efter behandling med ipilimumab bör vaccinering undvikas (förutom covid 19-vacciner). Vaccinering rekommenderas enligt samma riktlinjer som för övriga befolkningen (Socialstyrelsens riktlinjer) vid behandling med övriga checkpointhämmare.

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

Ett vaccin innehåller delar av sjukdomsframkallande mikroorganismer. Det tillverkas ofta av något av följande:

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

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

## Effekten av immunterapi

Den immunreaktion som induceras vid influensavaccination har enligt de studier som gjorts av patienter som fått checkpointhämmare inte någon inverkan på effekten av 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 av grad 3–4-biverkningar är högre för patienter som influensavaccinerades i samband

med PD-1-hämmarbehandling. Samtidigt är slutsatsen av en något större studie (knappt 130 patienter varav drygt 40 vaccinerade) som publicerades i november 2018 att influensavaccinering är säker för dessa patienter. Vidare indikerar en nyligen publicerad studie med cirka 300 patienter en bättre behandlingseffekt och ingen ökad biverkningsrisk vid influensavaccinering.

REMISSVERSION

# Hantering av biverkningar

Vid en bedömning av eventuella biverkningar, utred eventuell icke-immunrelaterade orsaker (andra läkemedel, infektion och så vidare) och sätt in relevant behandling.

## Hudtoxicitet

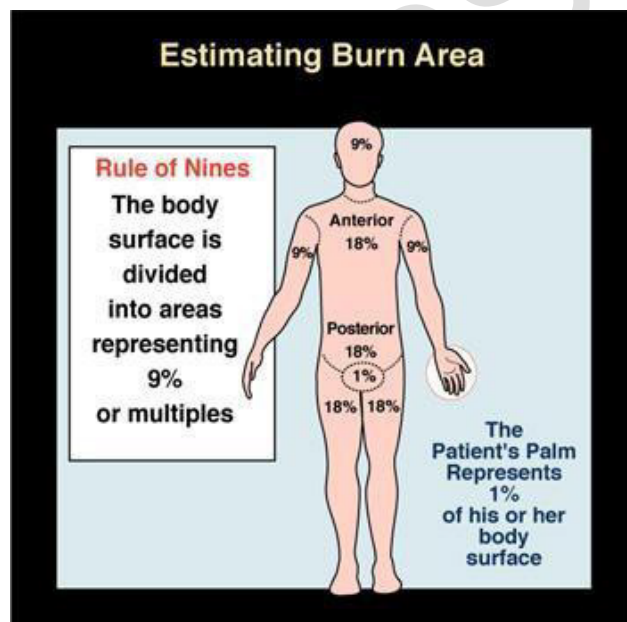
Hudtoxicitet är en av de vanligaste biverkningarna vid immunterapi. Tidigt multidisciplinärt omhändertagande kan skraddarsy hudbehandlingen, så att patienten bättre tolererar immunterapi. Vitiligo-liknande utslag kan vara ett tidigt tecken på respons.

Inflammatoriska hudreaktioner kan utvecklas, såsom erytem, eksem eller hudutslag med generaliserad klåda och nässelfeber (urtikaria). Dessutom är det känt att autoimmuna hudsjukdomar, speciellt psoriasis och rosacea, kan förvärras under immunbehandlingen.

Graderingen av hudbiverkningar beror på typen av biverkning. Den vanligaste hudbiverkningen är utslag som här anges som procent av drabbad hud. Gränsen mellan grad 1 och 2 går vid 10 % av hudytan och gränsen mellan grad 2 och 3 går 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.

### Figur 2. 9-regeln

Bilden kommer att ersättas med en motsvarande bild på svenska inför publiceringen av stöddokumentet.



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. Symtomen kan vara outhärdliga för patienten och prompt behandling vara 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, alltså ”severe cutaneous adverse reactions” (SCAR) (framför allt TEN, SJS, DRESS) (grad 4), krävs skyndsamt diagnostik, handläggning och inläggning på sjukhus. Ofta behövs hudbiopsi för att bekräfta diagnosen.

## Bedömning och omvårdnad

**Tabell 4. Bedömning och omvårdnad vid hudtoxicitet**

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mår patienten dåligt?</li> <li>• Synliga utslag?</li> <li>• Hudförändringar och dess utseende?</li> <li>• Kliar patienten på huden under samtalet?</li> <li>• Synliga avpigmenterade hudområden?</li> <li>• Sår i munnen?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Har patienten klåda med eller utan utslag?</li> <li>• Har patienten utslag med eller utan klåda?</li> <li>• Påverkar symtomen ADL?</li> <li>• Kan patienten sova trots symtom?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finns anamnes på tidigare hudproblem, exempelvis sår eller hudinflammationer, såsom psoriasis eller rosacea?</li> <li>• Bedöm utbredningen av hudförändringen i procent.</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifiera riskpatient inför start, exempelvis torr hud eller anamnes på tidigare hudinflammationer.</li> <li>• Rekommendera varsam tvättning med oparfumerad tvål eller duscholja och att smörja huden med mjukgörande vid klåda.</li> <li>• &lt; 30 % ge råd om hydrokortisonkräm 2 gånger per dag på utsatta områden</li> <li>• &gt; 30 % eller klåda eller dålig effekt av hydrokortison – kontakta läkare</li> <li>• Orala antihistaminer är bra vid klåda.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Omfattande utslag &gt; 50 % av kroppsytan.</li> <li>• Engagemang i munnen.</li> <li>• Stevens-Johnson syndrom.</li> </ul>

## Gradering och behandling

Tabell 5. Gradering och behandling vid exantem (med eller utan klåda)

Grad enligt CTCAE	Klinisk bild	Utredning	Terapi	Checkpoint-hämmare
Grad 1	< 10 % av kroppsytan	Klinisk diagnos	<p>Topikal Grupp III–IV kortikosteroid:</p> <p>För III: <u>Mometasonfuroat</u> (Elocon®/Ovixan®), <u>betametason</u> (Betnovat®).</p> <p>För IV: <u>klobetasol-17-propionat</u> (Dermovat®)</p> <p>Ansikte Grupp I–II: Hydrokortison (Mildison®, Locoid®).</p> <p>Pröva lågsederande antihistaminer: Cetirizin (Zyrlex®) 10 mg 1 tablett dagligen.</p>	Fortsatt behandling
Grad 2	10–30 % av kroppsytan	Klinisk diagnos	<p>Topikal Grupp III–IV kortikosteroid:</p> <p>För III: <u>Mometasonfuroat</u> (Elocon®/Ovixan®), <u>betametason</u> (Betnovat®)</p> <p>För IV: <u>Klobetasol-17-propionat</u> (Dermovat®)</p> <p>Ansikte Grupp I–II: Hydrokortison (Mildison®, Locoid®).</p> <p>Pröva lågsederande antihistaminer: Cetirizin (Zyrlex®) 10 mg 1 tablett dagligen.</p>	Fortsatt behandling

Grad 2 Progre- dierande	10–30 % av kroppsytan men otillräcklig behandlings- effekt eller ökande utbredning.	Klinisk diagnos Överväg dermatolog- konsult och foto- dokumentation samt biopsi.	Topikal Grupp III–IV kortikosteroid: För III: <u>Mometasonfuroat</u> (Elocon®/Ovixan®), betametason (Betnovat®) För IV: <u>Klobetasol-17- propionat</u> (Dermovat®) Ansikte Grupp I–II: Hydrokortison (Mildison®, Locoid®). Pröva lågsederande antihistaminer: Cetirizin (Zyrlex®) 10 mg 1 tabl dagl). Ställningstagande till systemisk kortikosteroid (Prednisolon 0,5–1 mg/kg/dag) tills ≤ grad 1, uttrappas långsamt över 4–6 veckor.	Fortsatt behandling om inte systemisk kortisonbehandling sätts in
Grad 3	> 30 %	Klinisk diagnos Dermatolog- konsult rekommenderas liksom foto- dokumentation samt biopsi.	Topikal Grupp III–IV kortikosteroid: För III: <u>Mometasonfuroat</u> (Elocon®/Ovixan®), betametason (Betnovat®) För IV: <u>Klobetasol-17- propionat</u> (Dermovat®) Ansikte Grupp III: Hydrokortison (Mildison®, Locoid®). Pröva lågsederande antihistaminer: Cetirizin (Zyrlex®) 10 mg 1 tabl dagl). Systemisk korticosteroid. (Prednisolon 0,5–1 mg/kg/dag) tills ≤ grad 1, uttrappas långsamt över 4–6 veckor.	Behandlingsuppehåll tills ≤ grad 1.

Tabell 6. Gradering och behandling vid klåda (med eller utan utslag)

Grad enligt CTCAE	Klinisk bild	Utredning	Terapi	Checkpoint-hämmare
Grad 1	Mild och/eller lokaliserad	Klinisk diagnos	Mjukgörande kräm: Karbamid (Fenuril® m.fl.). Topikal kortikosteroid Grupp III–IV (Mometasonfuroat, betametason, klobetasol-17- propionat). Ansikte: Grupp I–II (Hydrokortison). Lågsederande antihistaminer (cetirizin 10 mg tablett dagligen)	Fortsatt behandling
Grad 2	Intensiv och/eller utbredd: excoriationer, papler, krustor/ vätskning. Begränsning i ADL.	Klinisk diagnos Överväg dermatolog-konsult	Mjukgörande kräm: Karbamid (Fenuril® m.fl.). Topikal kortikosteroid Grupp III–IV (Mometasonfuroat, betametason, klobetasol-17- propionat). Ansikte: Grupp I–II (Hydrokortison). Lågsederande antihistaminer (cetirizin 10 mg tablett dagligen) 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. Dermatolog-konsult rekommenderas	Mjukgörande kräm: Karbamid (Fenuril® m.fl.). Topikal kortikosteroid Grupp III–IV (Mometasonfuroat, betametason, klobetasol-17- propionat). Ansikte: Grupp I–II (Hydrokortison). Lågsederande antihistaminer (cetirizin 10 mg tablett dagligen) Systemiskt kortikosteroider. (prednisolon 0,5–1 mg/kg/dag) trappas ut över 2 veckor. GABA-antagonist.	Behandlingsuppehåll tills ≤ grad 1.
--------	---	---	---	-------------------------------------

**Tabell 7. Gradering och behandling vid potentiellt livshotande toxiska hud- och slemhinnereaktioner**

Exantem grad 4 enligt CTCAE	Klinisk bild	Utredning	Terapi	Checkpoint-hämmare
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, symtom kring kroppsöppningar och slemhinnor etc.	Akut dermatolog-konsult, multidisciplinär handläggning, foto-dokumentation, biopsi. Monitorera.	Skyndsam handläggning, Multidisciplinär handläggning. Inläggning, riktad terapi*. Ställningstagande till i.v. kortikosteroider (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.

## Gastrointestinal toxicitet

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.

### Bedömning och omvårdnad

Tabell 8. Bedömning och omvårdnad vid gastrointestinal toxicitet

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ser patienten svag ut?</li> <li>• Har patienten gått ner i vikt?</li> <li>• Verkar patienten uttorkad?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ökad frekvens av tarmtömningar jämfört med innan behandling?</li> <li>• Vattentunna diarréer?</li> <li>• Mörka/blodiga avföringar?</li> <li>• Buksmärta/kramper i magen?</li> <li>• Illamående/kräkningar?</li> <li>• Gasighet?</li> <li>• Minskad aptit?</li> <li>• Trötthet?</li> <li>• Feber?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blodprovssvar</li> <li>• Infektion eller immunbiverkan</li> <li>• Tecken på tarmperforation</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gradera och dokumentera antal tarmtömningar</li> <li>• Tidig identifiering och utvärdering av symtom</li> <li>• Snabb kontroll av blodprover och boka läkarbesök</li> <li>• Daglig telefonkontakt</li> <li>• Ge råd om extra vätska, gärna i form av vätskeersättning</li> <li>• Ge kostråd att undvika fiberrik mat, okokta frukter/grönsaker, fett, mejeriprodukter, koffein, alkohol och socker. Kostråd om laktosfria produkter.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förändringar i magtarmfunktionen</li> <li>• Minskad aptit</li> <li>• Illamående</li> <li>• Avföringskonsistens går från lös till vattentunn</li> <li>• Buksmärta</li> <li>• Feber</li> </ul>

## Gradering och behandling

Tabell 9. Gradering och behandling vid gastrointestintal toxicitet

Grad enligt CTCAE	Hantering	Uppföljning
<p>Grad 1:</p> <p>Ökat antal avföring: &lt; 4 gånger/dag</p> <p>Kolit: inga symtom</p>	<p>Symtomatisk behandling: Loperamid 2 mg (Dosering enligt FASS). Fortsätt med checkpointhämmare.</p>	<p>Täta kliniska kontroller</p> <p>Instruera patienten att söka läkare om symtomen förvärras.</p>
<p>Grad 2:</p> <p>Ökat antal avföring: 4–6 gånger/dag</p> <p>Kolit: buksmärtor, blod i avföringen</p>	<p>Klinisk bedömning.</p> <p>Loperamid och vid bristande effekt inom 2 dagar eller försämring av grad 1 som behandlats med Loperamid: prednisolon övergång till steroid med medelhög dos 0,5–1 mg/kg dagligen. Gör uppehåll i behandlingen med checkpointhämmare.</p>	<p>Toxicitet grad 0–1: återuppta behandling med checkpointhämmare</p> <p>Gör uppehåll med checkpointhämmare till toxicitet grad 1.</p> <p>Vid effekt: Stegvis utsättning av prednisolon under 4–6 veckor</p> <p>Vid försämring eller bristande effekt av steroiden, behandla som grad 3–4.</p>
<p>Grad 3–4:</p> <p>Ökat antal avföring mer än 6 gånger/dag, inkontinens, i.v. vätska &gt; 24 h, allmänpåverkan</p> <p>Kolit: feber, svår bukvärk, ileus.</p> <p>Misstänkt perforation.</p>	<p>Avbryt behandlingen med checkpointhämmare.</p> <p>Akut inläggning och utredning med tanke på infliximab-behandling.</p> <p>Bedöm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>allmäntillstånd</li> <li>blodprover: hematologi med differentialräkning, CRP, elektrolyter och levervärden</li> <li>faecesodling avseende tarmpatogener och Clostridium difficile</li> <li>kalprotektin i feces</li> <li>övertäg DT-undersökning vid misstanke om perforation.</li> <li>högdos-steroid i.v. metylprednisolon (1 mg/kg x 1)</li> <li>övertäg endoskopi med biopsi och efterföljande infliximab (5 mg/kg).</li> </ul> <p>Vid intolerans/utebliven effekt av infliximab kan vedolizumab (Entyvio®) 300 mg i.v. övervägas.</p> <p>Observera att det kan dröja flera veckor innan vedolizumabeffekt ses.</p>	<p>Övergå till peroralt prednisolon 1 mg/kg x 1 vid effekt av i.v. steroid. Vid toxicitet grad 1 trappas prednisolon ut under 4–6 veckor.</p> <p>Om symtomen kvarstår dag 3 eller recidiverar under nedtrappningen, behandling av gastroenterolog med sigmoidoskopi och infliximab 5 mg/kg.</p> <p>Efter infliximab, snabb nedtrappning av prednisolon till 25 mg dagligen, därefter stegvis utsättning under 1–2 veckor.</p>



#### **Före högdosbehandling med prednisolon**

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

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

#### **Uppföljning efter infliximab**

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

REMISSVERSION

## Endokrina biverkningar

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.

Symtom på endokrina biverkningar kan vara:

- **trötthet** (TSH/ACTH) samt tecken på **akut binjurebarkinsufficiens** (magsmärtor, kräkningar, diarré, feber, hypotoni, hyponatremi och eventuellt hypoglykemi)
- impotens, menstruationsbortfall och nedsatt libido
- muskelsvaghet (FSH, LH, testosteron/estradiol).

I mycket sällsynta fall ses chiasmakompression med bitemporal hemianopsi, förlamning av ögonmuskulaturen eller diabetes insipidus.

## Hypofyspåverkan

Det är särskilt viktigt att identifiera behandlingsinducerad hypofyspåverkan, eftersom snabbt insatt steroidbehandling kan vara livsviktigt.

Klassiskt ses kraftig huvudvärk lokaliserad bakom ögonen som symtom på hypofyspåverkan. På grund av komorbiditet och andra biverkningar relaterade till den onkologiska behandlingen är det lika ofta blodprovstagning som patientens symtom som leder till diagnosen hypofysit.

**Bedömning och omvårdnad****Tabell 10. Bedömning och omvårdnad vid hypofyspåverkan**

<b>Observera</b>	Verkar patienten trött? Verkar patienten allmänpåverkad?
<b>Fråga</b>	Har energinivån ändrats i kroppen? Är patienten matt/kraftlös? Huvudvärk bakom ögonen? Förvirring? Illamående/kräkning? Synstörningar? Ändrad personlighet? Feber? Impotens? Menstruationsbortfall?
<b>Bedöm</b>	Låga hormoner som produceras av hypofysen (ACTH, TSH, FSH, LH, GH, prolaktin)? Kortisolvärdet.
<b>Omvårdnad</b>	Kontroll av tyreoideprover, kortisol och elektrolyter inför varje behandling. Informera om att hormoner kan behövas resten av livet pga permanent biverkan.
<b>Röd flagga</b>	Symtom på binjurebarksinsufficiens. Livshotande tillstånd om hypofysitbehandlingen försenas.

Tabell 11. Symtom och behandling

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

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

På grund av dygnsvariationen och att denna analys inte kan göras akut på alla sjukhus måste vi i många fall ordinera kortison med utgångspunkt i en klinisk bedömning, kombinerat med bedömning av tidigare värden för S-kortisol. Tänk på att kortisol stiger vid stress och infektioner. Ge akt på nytillkomna symtom och trender i eventuellt tidigare kortisolvärden.

## Sköldkörtelpåverkan

Flera av tyreoidens funktioner kan påverkas av behandling med checkpointhämmare.

### Hypotyreos

Hypotyreos är vanligare med PD-1-hämmare än med CTLA4-hämmare och är sällan allvarligt. Det kan vara relevant att börja behandlingen med T4 (till exempel levotyroxin) så snart man ser sjunkande FT4-värden och stigande TSH i blodet. Diskutera vid behov detta med lokal endokrinolog.

Prednisolon behövs inte vid lindriga till måttliga symtom och behandlingen med checkpointhämmare kan då fortsätta samtidigt med substitutionsbehandling.

Hypotyreos är som regel icke reversibel vid behandling med checkpointhämmare. Den uppkommer således normalt i efterförloppet av en hyperthyreotisk fas, det vill säga som hypothyreot fas i en thyroidit.

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 symtom eller påverkan på perifera hormoner (T3/T4). Dessa förändringar ska inte behandlas utan endast följas upp.

**Tabell 12. Typ av hypotyreos**

Typ av hypotyreos	TSH	T4
Hypofysär hypotyreos	Lågt-normalt (< 10)	Lågt
Primär hypotyreos	Högt	Lågt
Subklinisk primär hypotyreos	Högt	Normalt

### Hypertyreos

Ingen behandling behövs vid lindrig, icke symtomgivande thyroidit. Vid lindriga till måttliga symtom 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 behandling med checkpointhämmare.

**Tabell 13. Typ av hypertyreos**

Typ av hypertyreos	TSH	T4
Hypertyreoid fas vid thyroidit	Lågt	Högt (T4 > T3)
Graves sjukdom	Lågt	Högt

**Bedömning och omvårdnad****Tabell 14. Bedömning och omvårdnad vid misstänkt thyroidit**

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkar patienten i dåligt allmäntillstånd?</li> <li>• Viktförändring upp eller ner?</li> <li>• Förändringar i hårkvalitet?</li> <li>• Fryser eller svettas patienten?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förändringar i aptiten?</li> <li>• Intolerans mot köld eller värme?</li> <li>• Hjärtklappning?</li> <li>• Ökad trötthet?</li> <li>• Förstoppning eller diarré?</li> <li>• Torr eller fet hud?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollera om provtagningsanvisning för sköldkörteln, TSH, T3 och T4, följts.</li> <li>• Föreligger primär hypertyreos (lågt TSH + högt T4)?*</li> <li>• Bedöm levaxinbehandling i relation till blodprovsvaren.</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informera att hypothyreos oftast är en livslång biverkning.</li> <li>• Anamnes på sköldkörtelsjukdom ökar inte risken.</li> <li>• Kontakta läkaren för eventuell dosjustering om patienten inte mår bra trots bra tyreoideräddningar.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svällande sköldkörtel kan komprimera luftvägarna.</li> </ul>

\* Kan ibland vara övergående hypertyreos (lågt TSH + högt T4) som följs av långvarig hypothyreos.

**Utredning och behandling av misstänkt thyroidit***Primär utredning av endokrina biverkningar*

Vid den primära utredningen av endokrinopater tas följande blodprover *innan* eventuell prednisolonbehandling inleds:

- LH, FSH och ACTH (kortikotropin)
- fritt T3, fritt T4 och TSH
- kortisol och testosteron/estradiol.

Diagnosen ställs vanligen baserat på blodproverna men MR-undersökning av hypofysen kan ändå vara av värde och då framför allt för att utesluta annan orsak till hypofyspåverkan (såsom metastas) och som vägledning att vid större tumörer låta patienten genomgå en synfältsundersökning även om patienten inte upplever synpåverkan.

*Vidare utredning vid onormala fynd*

Vidare utredning görs akut genom kontakt med specialist i endokrinologi.



### *Akut binjurebarksinsufficiens på grund av hypofysit (sekundär binjurebarksinsufficiens)*

Symtom: Bland annat gastrointestinala besvär, hypotoni, hyponatremi.

Diagnosen kan ställas med ett ATCH-test (Synachtentest). Tolkningen ska göras av specialist eftersom ett Synachtentest kan vara normalt om bristen inte funnits så länge (det måste gå minst 2 veckor av ACTH-brist innan binjuren atrofierar och man kan få ett defekt svar). Ett S-kortisol klockan 8 kan vara diagnostiskt för binjurebarksinsufficiens särskilt om S-kortisol ligger  $< 100$  nmol/l (ännu säkrare vid  $< 50$  nmol/l) i synnerhet i kombination med symtom 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 av hypofysit*

Om endokrinologisk bakjour inte är tillgänglig utan dröjsmål eller om situationen är mycket allvarlig ges hydrokortison intravenöst 1 mg/kg och vätska intravenöst. Substitutionsbehandling med hydrokortison sätts in i samråd med endokrinolog. Vid hypofysit grad 3–4 inleds prednisolonbehandling samtidigt med substitutionsbehandlingen och består av 0,5 mg/kg prednisolon dagligen i en vecka. Därefter kan nedtrappning påbörjas med 12,5 mg var 5–7 dag de första veckorna följt av en långsammare nedtrappning.

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

## Diabetes

### **Rekommendation**

Snar kontakt med diabetolog/internmedicinare bör tas vid påtagligt förhöjd blodsockernivå och vid tecken på ketoacidosis är det särskilt bråttom.

Diabetes typ 1 är en autoimmun komplikation som kan uppkomma där diabetesketocidos kan vara livshotande. Därför ingår B-glukos i kontrollschemat och vid avvikande värden bör PH/Ketoner kontrolleras. Diabetes kan också uppkomma sekundärt till kortisonbehandling och är då baserad på ökad insulinresistent diabetes typ 2.

**Bedömning och omvårdnad****Tabell 15. Bedömning och omvårdnad vid misstänkt diabetes**

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ser patienten trött ut?</li> <li>• Ser patienten dehydrerad ut?</li> <li>• Luktas andedräkten sött?</li> <li>• Är patienten takykard?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kissar patienten ofta?</li> <li>• Ökad törst?</li> <li>• Ökad hunger?</li> <li>• Ökad trötthet?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finns symtom på diabetes?</li> <li>• Blodsockernivå</li> <li>• Andra immunrelaterade biverkningar</li> <li>• Infektion</li> <li>• Medvetandepåverkan (i allvarliga fall)</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informera patienten om att diabetes troligen blir permanent.</li> <li>• Följ ofta blodsockernivån, om andedräkten luktar sött eller andra symtom på diabetes.</li> <li>• Kräver ofta insulinbehandling.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medvetandepåverkan (hyperglykemi, men även hypoglykemi)</li> </ul>

## Levertoxicitet

### Bedömning och omvårdnad

Tabell 16. Bedömning och omvårdnad vid levertoxicitet

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ser patienten trött ut?</li> <li>• Är huden/ögonvitorna gula?</li> <li>• Har patienten ascites?</li> <li>• Bedöm patientens allmäntillstånd enligt ECOG/WHO.</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Har energinivån i kroppen ändrats?</li> <li>• Har avföringen fått ljusare färg?</li> <li>• Är urinen mörkare i färgen?</li> <li>• Finns buksmärta framför allt under höger revbensbåge?</li> <li>• Fås lättare blåmärken eller lättblödande slemhinnor?</li> <li>• Feber?</li> <li>• Ökad svettning?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Är levervärdena förhöjda?</li> <li>• Andra orsaker till patientens symtom såsom infektion, läkemedelspåverkan eller misstänkt sjukdomsprogress.</li> <li>• Förvirring eller personlighetsförändring.</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tänk på att hepatit ofta är asymtomatisk.</li> <li>• Kolla att levervärden är ok innan administrering av immunterapin.</li> <li>• Tidig identifiering via blodprover och utvärdering av symtom.</li> <li>• Snabb kontroll av blodprover och boka läkarbesök.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kraftig buksmärta</li> <li>• Ascites</li> <li>• Somnolens</li> <li>• Gulsot</li> <li>• Personlighetsförändring</li> </ul>

## Gradering och behandling

En algoritm (se tabell 18 nedan) för utredning och behandling av hepatit har utvecklats till patienter som vid baslinjen har normalt ASAT ( $\leq 2,5$  x övre normalområdet).

**Tabell 17. Gradering av levertoxicitet**

Grad enligt CTCAE	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	-

**Tabell 18. Bedömning och behandling vid levertoxicitet**

Bedömning	Hantering	Uppföljning
INR < 1,3 och baslinje-ASAT/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/bilirubin:  Ökning från grad 0 till $\geq$ grad 2 eller från grad 1 till $\geq$ 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 dagligen) om patienten inte blir bättre trots uppehåll. Prednisolon trappas ut under 3–4 veckor. Fortsatt behandling med checkpointhämmare ska bedömas av specialist.
ASAT > 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 > 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 symtomen kvarstår i 2 dagar, förvärras eller recidiverar: Mykofenolatmofetil 1 gram 2 ggr/dag.

Om patienten utvecklar levertoxicitet är det viktigt att övervaka leverfunktionen med INR eftersom det är det bästa sättet att mäta detta. Till exempel kanske en hepatit för en patient med stor tumörbörda i levern inte signalerar lika tydligt med transaminasförhöjning som med förhöjt INR. Ibland är förhöjt bilirubin enda tecknet på kolestas.

REMISSVERSION

## Lungtoxicitet

Lungtoxicitet/pneumonit är en mindre vanlig biverkning. Vid nya eller förvärrade pulmonella symtom görs DT thorax och utvidgat lungfunktionstest.

### Bedömning och omvårdnad

**Tabell 19. Bedömning och omvårdnad vid lungtoxicitet**

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkar patienten påverkad?</li> <li>• Var det svårt att gå från väntrummet till behandlingsrummet?</li> <li>• Är patienten snabbandad?</li> <li>• Har patienten andnöd?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Har patienten upplevt förändringar med andningen?</li> <li>• Ny andnöd vid ansträngning?</li> <li>• Nyttillkommen hosta eller försämring av befintlig hosta?</li> <li>• Begränsar symtomen ADL?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Låg syremättnad i förhållande till tidigare värden?</li> <li>• Har patienten haft andra immunrelaterade biverkningar?</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifiera riskpatienter inför start, exempelvis astma, KOL, hjärtproblematik.</li> <li>• Informera patienter att omgående ringa vid symtom från andningsvägarna.</li> <li>• Vid kortisonbehandling behöver den pågå under minst en månad.</li> <li>• Kontroll av blodsocker vid höga doser kortison.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plötslig debut av symtom från lungorna (kan innebära risk för lungemboli).</li> <li>• Andnöd i vila/uttalad lufthunger vid ansträngning.</li> <li>• Påverkad syremättnad.</li> </ul>

## Gradering och behandling

Tabell 20. Gradering och behandling vid lungtoxicitet

Grad enligt CTCAE	Klinisk bild	Hantering	Uppföljning
Grad 1	Asymtomatisk, endast radiologiska förändringar.	Behandling med checkpointhämmare kan oftast fortsätta, med ökad uppmärksamhet.	Upprepad radiologisk undersökning. Fortsätt monitoreringen tills förändringarna försvunnit. Återuppta checkpointhämmare när eventuell prednisolonbehandling avslutats.
Grad 2	Lätta eller måttliga symtom eller försämring jämfört med baslinjen.	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 dagligen. Stabil: fortsatt kontroll.
Grad 3–4	Svåra, nya symtom eller markant försämring jämfört med baslinjen. Potentiellt livshotande.	Avbryt behandlingen med checkpointhämmare. Överväg antibiotika och ge metyl-prednisolon (1–2 mg/kg) dagligen. Överväg bronkoskopi och lung-biopsi 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.

## Ögonbiverkningar

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

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

Patienter med ögonbiverkningar ska alltid remitteras till ögonläkare.

## Bedömning och omvårdnad

Tabell 21. Bedömning och omvårdnad vid ögontoxicitet

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Har patienten röda ögon?</li> <li>• Svullnad vid ögonen?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ökad ljuskänslighet?</li> <li>• Dimsyn?</li> <li>• Torra ögon?</li> <li>• Smärtor eller sveda i ögonen?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finns det tidigare besvär med gråstarr eller andra ögonsjukdomar?</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidig identifiering av ögonbiverkningar och rapportering till ansvarig läkare.</li> <li>• Vid sveda och torra ögon rekommenderas smörjande ögondroppar som finns att köpa på apotek .</li> </ul>

## Gradering och behandling

Tabell 22. Gradering och behandling vid ögontoxicitet

Grad enligt CTCAE	Hantering	Uppföljning
Grad 1	Undersökning av ögonläkare och behandling i dennes regi.	Symtomen förbättras: Fortsätt behandlingen med checkpointhämmare. Symtomen kvarstår eller recidiverar: Överväg att stoppa behandlingen.
Grad 2–4	Gör uppehåll i behandlingen med checkpointhämmare. Undersökning av oftalmolog och behandling i samråd med denne. Börja med prednisolon 0,5 mg/kg dagligen. Lokala behandlingar kan komma i fråga.	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.

## 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 cirka 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.

### Bedömning och omvårdnad

Tabell 23. Bedömning och omvårdnad vid myokardit

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkar patienten trött?</li> <li>• Verkar patienten allmänpåverkad?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Har patienten bröstsmärtor?</li> <li>• Har patienten muskelsmärter?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG</li> <li>• Blodprover: Kreatininkinas MB (CK-MB), Troponin (TnT eller TnI)</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tänk på att symtomen kan vara ospecifika/diffusa.</li> <li>• Tidig identifiering av symtom och läkarkontakt.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovanlig muskelbiverkning, men kan vara livshotande.</li> </ul>

### Gradering och behandling

Tabell 24. Gradering av myokardit

Grad enligt CTCAE	Myokardit
1	Asymtomatisk med avvikande biokemi (till exempel TnI/TnT-ökning från baslinjen)
2	Symtomatisk: med avvikande biokemi (till exempel TnI/TnT-ökning från baslinjen)
3	Svåra symtom i vila: begränsar ADL-aktiviteter
4	Livshotande: kraftig kardiell påverkan, indikation för akut intervention

Tabell 25. Behandling vid myokardit

Grad enligt CTCAE	Hantering	Uppföljning
Grad 1	Gör uppehåll i behandlingen med checkpointhämmare. Kardiologisk bedömning och utredning.	
Grad 2	Vid grad 1 som inte förbättras och vid grad 2 används peroral steroid, prednisolon 1–2 mg/kg dagligen. Behandling med prednisolon i kardiologisk eller onkologisk regi beroende på behovet av telemetri.	Vid förbättring: bedömning av specialtläkare avseende möjlighet för fortsatt immunterapi, eventuellt som monoterapi. Symtomen kvarstår eller recidiverar: avbryt kombinerad immunterapi.
Grad 3	Kardiologisk bedömning och utredning (se avsnittet I följande situationer bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning). Vid grad 3–4 används metylprednisolon 1–2 mg/kg i.v. Behandlingen bör ges i kardiologisk regi eftersom telemetri krävs under förloppet. Överväg tillägg av infliximab om prednisolon inte har effekt.	Vid förbättring till grad 1: stegvis utsättning av prednisolon under 4–6 veckor.

## Neuropatiska biverkningar

Neuropatiska biverkningar är mycket sällsynta men kan vara särskilt allvarliga.

### Bedömning och omvårdnad

Tabell 26. Bedömning och omvårdnad vid neuropatiska biverkningar

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkar patienten svag?</li> <li>• Mår patienten dåligt?</li> <li>• Förändrad rörelseförmåga?</li> <li>• Om patienten är muskelsvag kan andningsbesvär uppstå.</li> <li>• Förvirring/Personlighetsförändring?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Är patienten muskelsvag i ena sidan eller båda sidorna?</li> <li>• Ny eller försämrad smärta, domningar eller stickningar?</li> <li>• Har patienten svårt att gå eller behöver stödja sig mot något för att kunna gå eller stå upp?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finns det motoriska/sensoriska nedsättningar?</li> <li>• Har patienten diabetes sedan tidigare?</li> <li>• Har patienten metastaser i ryggraden eller på andra ställen som kan ge symtom?</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jämför patientens symtom med baseline-status.</li> <li>• Tidig identifiering och utvärdering av symtom.</li> <li>• Snabb kontroll av blodprover och boka läkarbesök.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symtom på Guillain–Barré syndrom.</li> <li>• Symtom på Myastenia gravis.</li> </ul>

## Gradering och behandling

Vid misstanke om neuropatiska biverkningar bör neurolog konsulteras. Utredning görs med hjälp av neurolog och omfattar neurologisk undersökning, undersökning av spinalvätska, MR-skanning av cerebrum + eventuellt hela centrala nervsystemet, dessutom EMG vid perifera neuropatier. Behandling initieras av onkolog.

**Tabell 27. Gradering och behandling vid neuropatiska biverkningar**

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

## Njurtoxicitet

För njurcancerpatienter bör särskilt beaktas att dessa ofta är nefrektomerade, det vill säga att extra uppmärksamhet på denna eventuella biverkan krävs.

### Bedömning och omvårdnad

**Tabell 28. Bedömning och omvårdnad vid njurtoxicitet**

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mår patienten dåligt?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Har miktionen förändrats?</li> <li>• Ändringar i urinens färg?</li> <li>• Hur ofta kissar patienten?</li> <li>• Hur stort är vätskeintaget?</li> <li>• Andra symtom som illamående, huvudvärk, lungödem?</li> <li>• Symtom på urinvägsinfektion?</li> <li>• Nya läkemedel som kan påverka njurfunktionen?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Är kreatinivärdet förhöjt?</li> <li>• Sjukdom som sitter i buken eller lilla bäckenet som kan orsaka symtomen?</li> <li>• Andra immunrelaterade biverkningar?</li> </ul>

### Gradering och behandling

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

**Tabell 29. Gradering av njurtoxicitet**

<b>Grad enligt CTCAE</b>	<b>Kreatinin</b>
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

Om autoimmun etiologi övervägs ska njurspecialist konsulteras.

Tabell 30. Behandling vid njurtoxicitet

Grad enligt CTCAE	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 dagligen. Monitorera S-kreatinin var 2–3 dag.	Återuppta checkpointhämmare vid grad 0–1. <b>Vid försämring eller ingen förbättring inom 1 vecka:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsultera njurspecialist och överväg njurbiopsi.</li> <li>• Gör uppehåll med eller avbryt checkpointhämmare.</li> <li>• Öka steroiddosen till metylprednisolon 2 mg/kg dagligen i.v.</li> </ul> Återuppta checkpointhämmare vid grad 0–1.
Grad 4	Avbryt behandlingen med checkpointhämmare. Konsultera njurspecialist och överväg njurbiopsi. Högdos i.v. metylprednisolon 2 mg/kg dagligen. 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.

## Hematologisk toxicitet

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

### Bedömning och omvårdnad

Tabell 31. Bedömning och omvårdnad vid hematologisk toxicitet

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkar patienten trött?</li> <li>• Andfådd i rörelse/vila?</li> <li>• Är patienten blek?</li> <li>• Blåmärken?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber?</li> <li>• Tecken på infektion – förkylning/ruggighet?</li> <li>• Näsblod?</li> <li>• Lättblödande tandkött?</li> <li>• Tungandad?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedöm blodstatus inför varje behandling.</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vid lågt Hb kan blodtransfusion vara aktuellt, ta kontakt med läkare.</li> <li>• Mjuk tandborste bör användas vid lågt TPK, på grund av blödningsrisk.</li> <li>• Vid lågt LPK finns en ökad risk för infektion. Informera om att kontakta vården vid feber/symtom på infektion.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uttalad benmärgshämning.</li> </ul>

## Reumatologiska biverkningar

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

För mer utförlig information och råd vid reumatologiska biverkningar var god se dokumentet [Reumatologiska manifestationer som biverkan av behandling av malign sjukdom med immuncheckpoint-inhibitorer](#).

### Bedömning och omvårdnad

**Tabell 32. Bedömning och omvårdnad vid reumatologiska biverkningar**

<b>Observera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkar patienten må dåligt?</li> <li>• Är gångförmågan påverkad?</li> <li>• Tydligt svullna leder?</li> <li>• Har patienten svårt att resa sig upp och sätta sig ner?</li> </ul>
<b>Fråga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Har symtomen förvärrats?</li> <li>• Påverkar symtomen ADL?</li> <li>• Tillkomst eller försämring av trötthet och ork?</li> </ul>
<b>Bedöm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medför symtomen fallrisk?</li> <li>• Har patienten anamnes på autoimmun ledsjukdom eller andra ledbesvär?</li> </ul>
<b>Omvårdnad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informera patienten om att artralgi och artrit är de vanligaste reumatiska och muskulära symtomen av immunterapi.</li> <li>• Milda till måttliga besvär kan lindras av paracetamol, NSAID och lågdos kortison</li> <li>• Kraftiga besvär behandlas med höga doser kortison och remiss ska skrivas till reumatologen.</li> <li>• Informera patienten att besvären kan kvarstå efter avslutad behandling.</li> </ul>
<b>Röd flagga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallrisk på grund av symtom.</li> </ul>

# Bilaga 1 Patientkort

**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. Ger nyuppkommen torrhosta och andnöd.
- Diarré/kolit: biverkning i tarmarna. Ger ökat antal avföringar, ev. tillsammans med magsmärtor, blod i avföringen eller mörk och illaluktande avföring.
- Nefrit: biverkning i njurarna. Ger mörkfärgad urin, skummande urin eller mycket grumlig urin.
- Hormonrubbningar: biverkning i hormonproducerande körtlar som är svår att känna igen. Ger huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärtor bakom ögonen, synrubbningar, depression.
- Dermatit: biverkning i huden. Ger rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarigare tecken.
- Polymyalgia reumatika och artrit: biverkning i lederna. Ger smärta och stelhet i lederna.
- Neurit: biverkning i nervsystemet. Påverkar till exempel medvetandegrad samt styrka och känsel i armar och ben.

## Kontaktuppgifter

E-post till kontaktsjuksköterska:

.....

Telefonnummer till kontaktsjuksköterska dagtid:

.....

Kontakt kvällstid:

.....

**Vid uttalade, plötsliga symtom, kontakta akutmottagningen!**

## Kontaktuppgifter

E-post till kontaktsjuksköterska:

.....

Telefonnummer till kontaktsjuksköterska dagtid:

.....

Kontakt kvällstid:

.....

**Vid uttalade, plötsliga symtom,  
kontakta akutmottagningen!**

**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. Ger nyuppkommen torrhosta och andnöd.
- Diarré/kolit: biverkning i tarmarna. Ger ökat antal avföringar, eventuellt tillsammans med magsmärtor, blod i avföringen eller mörk och illaluktande avföring.
- Nefrit: biverkning i njurarna. Ger mörkfärgad urin, skummande urin eller mycket grumlig urin.
- Hormonrubbningar: biverkning i hormonproducerande körtlar som är svår att känna igen. Ger huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärtor bakom ögonen, depression, synrubbningar.
- Dermatit: biverkning i huden. Ger rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarigare tecken.
- Polymyalgia reumatika och artrit: biverkning i lederna. Ger smärta och stelhet i lederna.
- Neurit: biverkning i nervsystemet. Påverkar till exempel medvetandegrad samt styrka och känsel i armar och ben.

# Bilaga 2 Information till vårdpersonal om immunterapi från ansvarig läkare vid överlämning

## Bästa kollega

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

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

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

Det kan även förekomma biverkningar i andra organsystem: neurologiska, hematologiska, vaskulära, okulära och så vidare.

**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 behandlande klinik kontaktas tidigt.**

Kontaktuppgifter

# Bilaga 3 Fördjupande litteratur

Fördjupande litteratur om hantering av immunrelaterade biverkningar.

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.

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.

Gault et al: Cutaneous immune-related adverse events in patients with melanoma treated with checkpoint inhibitors. *British Journal of Dermatology* 185, pp263–271, 2021.

Haanen J.B, Carbone F, Robert C, et al: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and F-U. *Annals of Oncology*, 28:119-142, 2017.

Helgadottir H, Falkenius J, Eriksson H et al: Immunrelaterade biverkningar i samband med onkologisk immunterapi. Del 2: Endokrinologiska, reumatologiska och hudbiverkningar. *Läkartidningen*. 2021;118:21114.

Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al: Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine* 375:1749- 1755, 2016.

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.

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.

Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy 19(3):345-361, 2018.

Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, et al: [Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation.]. *Ugeskr Laeger* 176, 2014.

Valachis A, Rosén C, Koliadi A, et al: Significantly better survival without increased toxicity with influenza vaccination in cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*, 2021, februari; 10:1.

Villabona L, Costa Svedman F, Jovanovic B et al: Immunrelaterade biverkningar i samband med onkologisk immunterapi. Del 1: Gastrointestinala, lung- och njurbiverkningar. *Läkartidningen*. 2021;118:21114.

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.

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.

REMISSVERSIE



REMISSVERSION



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)