

Immunrelaterade biverkningar i tarm, lever, lungor och njurar

BIVERKNINGAR I SAMBAND MED IMMUNTERAPI MOT CANCER, DEL 1

Immunterapi mot cancer har revolutionerat den onkologiska behandlingen under det senaste årtiondet. Immunkontrollpunktshämmare (»checkpointshämmare») är monoklonala antikroppar som ges intravenöst och är riktade mot inhiberande cellytereceptorer (»checkpoints») i immunförsvaret [1]. CTLA-4 uttrycks på T-celler och har en viktig roll vid reglering av T-cellsaktivering i lymfkörtlar. PD-L1 och PD-L2 finns på bland annat cancerceller, och dessa liganders bindning till PD-1 på T-celler är en mekanism som cancercellerna använder för att motverka det immunologiska svaret. Immunkontrollpunktshämmare har av det nationella rådet för nya terapier (NT-rådet) blivit godkända för behandling av flera cancerformer inklusive hudcancer, lungcancer, njurcancer, urinblåsecancer, huvud- och halscancer, Hodgkins lymfom, levercancer, tarmcancer, matstrupsancer och trippelnegativ bröstcancer (Tabell 1) [1]. Behandlingarna ges som intravenöst dropp med olika intervall beroende på regim, från varannan till var sjätte vecka. Indikationerna har blivit fler, allteftersom studier har visat goda resultat, och även olika kombinationer har godkänts, som två immunkontrollpunktshämmare tillsammans eller immunkontrollpunktshämmare i kombination med tyrosinkinashämmare eller olika cytostatika.

Eftersom verkningsmekanismen är att lätta på bromsar i immunförsvaret är biverkningarna oftast relaterade till autoimmunitet (Figur 1). Ca 90 procent

»Ca 90 procent av patienterna får immunrelaterade biverkningar, men majoriteten av dessa graderas lågt ...«

av patienterna får immunrelaterade biverkningar, men majoriteten av dessa graderas lågt enligt etablerade kriterier (Common terminology criteria for adverse events [CTCAE], version 5) (Tabell 2) [2, 3]. Biverkningar identifieras ibland enbart genom den regelbundna blodprovstagningen som rekommenderas under behandlingen. Även lindriga eller måttliga biverkningar (grad 1-2) kan kräva behandlingsåtgärd och extra uppföljning, eftersom risk finns för försämring. I vissa fall kan biverkningarna bli allvarliga (grad 3-4) och i mycket sällsynta fall till och med dödliga (grad 5). Behandling av allvarligare biverkningar inne-

Lisa Villabona, med dr, ST-läkare

Fernanda Costa Svedman, med dr, överläkare i onkologi

Braslav Jovanovic, med dr, bitr överläkare i onkologi

Birgitta Kaneteg, kontaktsjuksköterska; samtliga fyra ovan Tema cancer, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Michael Eberhardson, docent, överläkare i gastroenterologi, mag-tarmmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping; Karolinska institutet

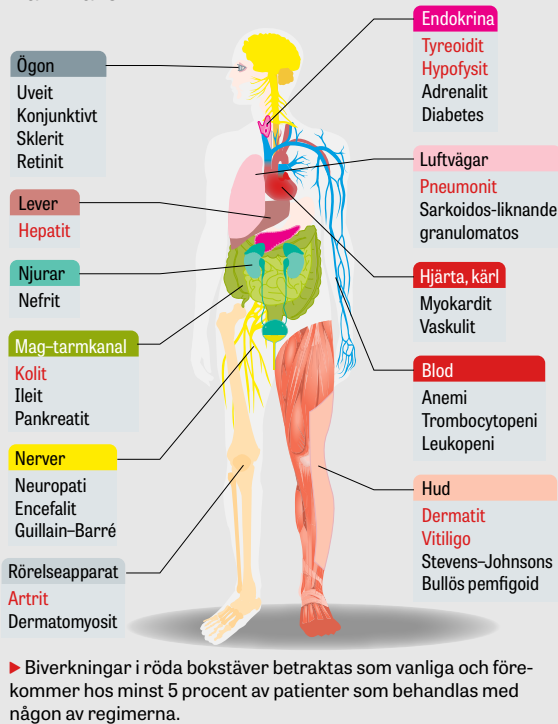
Hasan Magin, bitr överläkare i njurmedicin, Tema inflammation och åldrande, Karolinska universitetssjukhuset

Gustav Ullenhag, överläkare i onkologi, professor i cancerimmunoterapi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lennart Blomqvist, professor, överläkare i radiologi, Funktion medicinsk bild, Karolinska universitetssjukhuset

Hildur Helgadottir, med dr, överläkare i onkologi, Tema cancer, Karolinska universitetssjukhuset
● hildur.helgadottir@sl.se

FIGUR 1. Översikt över de organ som kan drabbas av immunrelaterade biverkningar i samband med onkologisk behandling med immunkontrollpunktshämmare



fattar oftast i första hand kortikosteroider, intravenöst eller peroralt, och vid behov andra immunhämmande läkemedel, som TNF-alfa-hämmare (infliximab).

HUVUDBUDSKAP

- Immunterapi med immunkontrollpunktshämmare har revolutionerat den onkologiska behandlingen under det senaste årtiondet.
- Immunrelaterade biverkningar är vanliga och kan uppstå i så gott som alla kroppens organ. Biverkningarna kan vara allvarliga, och de skiljer sig mycket från dem som förekommer vid traditionella onkologiska behandlingar. På relativt kort tid har vården fått ställa om för att kunna ta hand om immunterapibehandlade patienter på bästa sätt.
- I två artiklar ges en översikt över de vanligast förekommande immunrelaterade biverkningarna. I denna, den första delen, är fokus på biverkningar som kan uppstå i mag-tarmkanalen, lungor och njurar.

TABELL 1. Översikt över immunkontrollpunktshämmare och deras indikationer

Antikropp	Produktnamn	Måltavla	Indikationer i följande tumörer*
● Ipilimumab	Yervoy	CTLA-4	Melanom, njurcancer, lungcancer
● Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	Melanom, lungcancer, Hodgkins lymfom, blåscancer, huvud- och halscancer, tjock- och ändtarmscancer
● Nivolumab	Opdivo	PD-1	Melanom, lungcancer, njurcancer, Hodgkins lymfom, huvud- och halscancer, matstrupscancer
● Cemiplimab	Libtayo	PD-1	Skivepitelcancer i huden
● Atezolizumab	Tecentriq	PD-L1	Blåscancer, lungcancer, bröstcancer, levercellscancer
● Avelumab	Bavencio	PD-L1	Merkelcellscancer, njurcancer, blåscancer
● Durvalumab	Imfinzi	PD-L1	Lungcancer

*Avser indikationer där rådet för nya terapier (NT-rådet) lämnat en positiv rekommendation

Kunskap om immunrelaterade biverkningar är nödvändig för alla inom vårdkedjan som kan tänkas möta immunterapibehandlade patienter. Eftersom allt fler patienter med olika diagnoser behandlas och biverkningarna kan uppstå i så gott som alla kroppens organ (Figur 1), är det många olika specialiteter som berörs.

I två artiklar ges en översikt över de vanligaste immunrelaterade biverkningarna. I denna, den första delen, är fokus på biverkningar som kan uppstå i gastrointestinala organ, lungor och njurar, medan den andra delen är inriktad på dermatologiska, endokrinologiska och reumatologiska biverkningar.

Syftet med dessa artiklar är att ge en överblick över immunrelaterade biverkningar och beskriva typiska sjukdomsförlopp och handläggandet av de vanligaste biverkningarna. Handläggningarna som beskrivs följer rekommendationer från European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society for Clinical Oncology (ASCO) samt svenska riktlinjer som finns tillgängliga på webbplatsen för Regionala cancercentrum (RCC) [4-6].

I faktarutorna återfinns beskrivande förlopp för tre olika immunrelaterade biverkningar.

FAKTA 1. Immunterapirelaterad tarmbiverkan

En patient som erhöll PD-1- och CTLA-4-hämmare fick, efter 3 månaders behandling, nyttillkomna diarrébesvär. Initialt var det inte mer än ca 2-3 diarréer per dygn och inget blod i avföringen.

Patienten rapporterade sina symtom till onkologmottagningen och instruerades att ta loperamid. Han blev dock inte bättre, och efter 1 vecka fick han söka akut med ca 6 diarréer per dygn. Han hade då även krampliknande buksmärtor, synligt blod i avföringen och hade gått ned ett par kilogram i vikt. Vitala parametrar var stabila, men blodprov visade lätt sänkning i hemoglobin och natrium och lätt stegring i kreatinin. Biverkan bedömdes som grad 3-biverkan och han lades in med intravenöst kortison (metylprednisolon 1 mg/kg × 1) och fick vätskedropp.

Efter 2 dagar hade symtomen mestadels gått tillbaka och han gick över till peroral kortisonbehandling. Efter 3 dagars vårdtid skrevs han hem med ett nedtrappnings-schema där kortisonbehandlingen skulle vara i totalt 4 veckor. Han hade veckovisa telefonuppföljningar med mottagningen och kunde trappa ned kortisonet utan att få några bakslag. Eftersom biverkan bedömdes som grad 3, så avslutade han immunterapin.

Gastroenterologiska biverkningar

Gastrointestinala biverkningar (Fakta 1), i synnerhet diarré, är en av de vanligaste biverkningarna av immunkontrollpunktshämmare och ses hos ca 25-50 procent av patienterna (Tabell 2) [3]. Symtomen är ofta lindriga men kan bli allvarliga, och om de förblir obehandlade kan de bli livshotande på grund av svår kolit med blödningar och till och med tarmperforation. Ofta ses anemi, stegrat CRP och lågt albumin. Vidare kan kalprotektin och antineutrofila cytoplasmiska antikroppar i avföringen vara förhöjda. Prov för Clostridium difficile bör tas, då det är den vanligaste differentialdiagnosen. Dessutom bör gastrointestinal metastasering uteslutas. Behandlingen baseras på biverkningsgraden. Grad 1-2 med ≤6 extra avföringar/dygn behandlas symtomatiskt med till exempel loperamid och ökat vätskeintag. Om symtomen persisterar rekommenderas prednisolon 0,5-1 mg/kg × 1 med

TABELL 2. Frekvens av biverkningar i samband med olika regimer av immunkontrollpunktshämmare*

Organ	Symtom/tillstånd	Frekvens, procent av patienter med biverkan (frekvens med grad 3-4-biverkan)		
		PD1-hämmare Nivolumab	CTLA-4-hämmare Ipilimumab	CTLA-4- och PD-1-hämmare Ipilimumab och nivolumab
● Tarm		23 (4)	38 (12)	48 (15)
	Diarré	22 (3)	34 (6)	45 (10)
● Lever		8 (3)	7 (2)	33 (20)
	Stegrat ALAT	4 (1)	4 (1)	17 (6)
	Stegrat ASAT	4 (1)	4 (2)	19 (9)
● Lungor		2 (<1)	2 (<1)	8 (1)
	Pneumonit	2 (<1)	2 (<1)	7 (1)
● Njurar		2 (1)	3 (<1)	7 (2)
	Stegrat kreatinin	1 (<1)	2 (0)	4 (<1)

*Baseras på [3].

nedtrappning på 2-4 veckor. Vid grad 3-4-biverkning med ≥ 7 extra avföringar/dygn, eller oavsett antal diarréer om blod i avföring förekommer, rekommenderas 1-2 mg/kg metylprednisolon $\times 1$ intravenöst. Koloskopi rekommenderas om patienten inte svarar på kortisonbehandlingen. Vid en koloskopi bör biopsi tas, och ofta ses rodnad, erosioner och ulcerationer. Då sigmoideum ofta är involverad kan det räcka med sigmoideoskopi för att ställa diagnos; dock kan situationen underskattas om enbart sigmoideum undersöks. Det kan finnas vissa likheter med inflammatorisk tarmsjukdom, men histologiskt skiljer sig den immunterapiinducerade koliten, där det ofta förekommer intraepiteliala lymfocyter samt infiltration av neutrofila granulocyter som bildar abscessliknande kryptor. Patienter med grad 3-4-biverkning läggs in för vätske- och nutritionsstöd och handläggs lämpligen av onkolog och gastroenterolog. Om patienten inte förbättras inom 72 timmar bör ytterligare till exempel TNF-alfa-hämmare övervägas. Integrinhämmare (vedolizumab) har också visat effekt, men evidensen är begränsad.

Hepatit, som initialt ofta är asymtomatisk med stigande transaminaser med eller utan bilirubinstegring,

»Hepatit, som initialt ofta är asymtomatisk ... förekommer hos uppemot en tredjedel av patienterna ...«

ring, förekommer hos uppemot en tredjedel av patienterna (Tabell 2). Om patienten utvecklar hepatit bör differentialdiagnoser som infektioner och alkohol- eller läkemedelsutlöst hepatit uteslutas; dock ska behandlingen inte försenas i väntan på utredning. Vid grad 2-transaminasstegring ($3-5 \times$ utgångsvärdet) rekommenderas prednisolon 0,5 mg/kg $\times 1$. När man ser att situationen vänder är det lämpligt att kontrollera transaminaser veckovis. Vid grad 3-4-transaminasstegring (>5 -faldig ökning jämfört med övre referensvärdet), bilirubinstegring och påverkan på INR rekommenderas 1 mg/kg metylprednisolon intravenöst med dagliga leverprov. Symtomgivande pankreatit är en ovanlig biverkning av immunkontrollpunktshämmare, men asymtomatiska stegringar i pankreasamylas och -lipas förekommer. Vid samtidiga symtom som buksmärta, lös avföring och aptitnedsättning bör onkolog och/eller gastroenterolog kontaktas för bedömning.

Lungbiverkningar

Immunrelaterade lungbiverkningar (Fakta 2) tillhör inte de vanligaste biverkningarna (Tabell 2) [3].

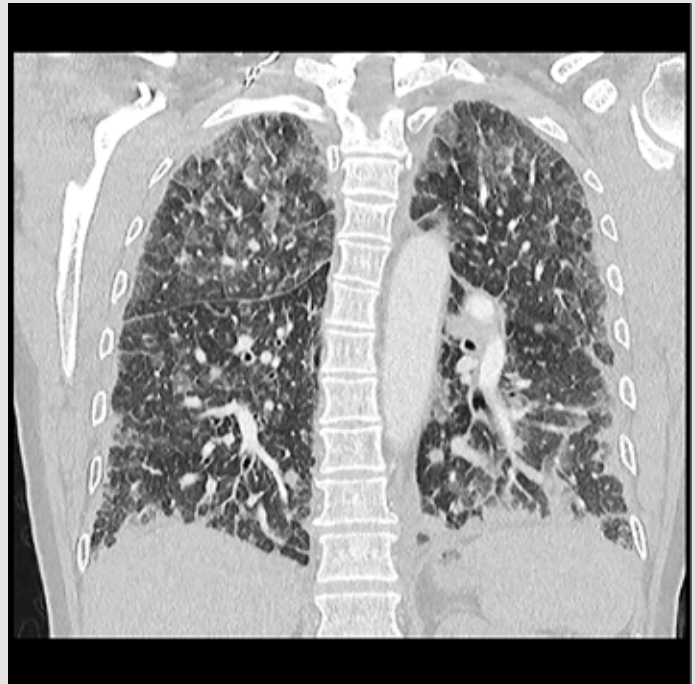
Typiskt ses nytillkomna spridda infiltrat som kan uppvisa opaka förändringar (»ground-glass«). Fynden kan likna det som ses vid en covid-19-infektion och har i vissa fall varit en diagnostisk utmaning under pandemin. Ett speciellt radiologiskt fynd är en sarkoidosliknande reaktion som manifesterar sig, utöver lunginfiltrat, med lymfadenopati i mediastinum och

FAKTA 2. Immunterapirelaterad lungbiverkan

En patient som erhöll PD-1- och CTLA-4-hämmare fick, efter 1 månads behandling, nytillkomna andningssvårigheter och torrhosta utan feber eller andra infektionssymtom. Patienten tog på grund av detta kontakt med sin onkologimottagning och instruerades att söka akut.

Vid ankomst hade hon påverkad saturation och var i behov av syrgas (2 l/min). Hon blev insatt på peroralt prednisolon (1 mg/kg $\times 1$) och lades in. DT visade utbredda infiltrat förenliga med immunrelaterad pneumonit, men inga tecken på lungemboli och oförändrat vad gäller kända små lungmetastaser (Figur 2). Hon testades negativt för covid-19, och samtliga bakterieodlingar (blod, sputum, nasofarynx) utföll negativt. Redan 1 dygn efter insättande av kortison upplevde hon förbättring, och syrgas kunde sättas ut. Hon kunde skrivas ut till hemmet efter en vårdtid på 2 dygn.

Eftersom patienten varit syrgaskrävande bedömdes det som grad 3-biverkan, och hon återstartade därför ej immunterapin. Nedtrappning av kortison skedde under en 6-veckorsperiod med veckovisa uppföljningar av patientens symtom. Hon blev gradvis bättre och andningen återgick till det normala.



Figur 2. Datortomografi som visar pneumonit som biverkan av behandling med immunkontrollpunktshämmare.

ibland även i andra lokalisationer. Dessa förändringar kan även vara metabolt aktiva vid PET-DT och likna tumörer och felaktigt tolkas som sjukdomsprogress (»pseudoprogres«).

I vissa fall ses tillkomna radiologiska förändringar förenliga med pneumonit utan att patienten har några symtom (grad 1). I dessa fall kan det, beroende på bland annat omfattning av infiltrat, övervägas att göra uppehåll i immunterapin. Vid lätta eller måttliga respiratoriska symtom (grad 2) görs uppehåll i behandling, prednisolon (0,5 mg/kg $\times 1$) ges, och antibiotika och inneliggande monitorering ska övervägas. Om symtomen lättar och kortison kan trappas ned kan immunterapin återupptas. Vid svåra symtom (grad 3-4) ska patienten vårdas inneliggande för tät monitorering och behandlas med högdos kortison

motsvarande prednisolon 1-2 mg/kg × 1, med eventuellt tillägg av syrgas och antibiotika. I dessa fall rekommenderas kontakt med lungspecialist, och bronkoskopi med lungbiopsi ska övervägas. Om patienten inte svarar på kortisonbehandlingen kan TNF-alfa-hämmarbehandling bli aktuell.

Njurbiverkningar

Njurtoxicitet med stegrade kreatininvärden (Fakta 3) under behandling med immunterapi förekommer hos <5 procent av patienterna (Tabell 2) [3].

FAKTA 3. Immunterapirelaterad njurbiverkan

En patient som erhöll PD-1-hämmare fick, efter 2 månaders behandling, nyttillkommen stegring i kreatininvärdet. Detta fångades upp vid sedvanlig provtagning inför kur, då kreatinin stigit från normalt till närmare 150 µmol/l.

Eftersom njurpåverkan är ganska ovanlig vid immunterapi var man initialt osäker på om den var immunrelaterad eller relaterad till något annat, till exempel uttorkning. Beslut fattades om att skjuta på immunterapin och att rekommendera ökat vätskeintag samt att utreda med DT och nya prov om några dagar. DT visade en storleksökning av njurar samt omgivande ödematösa förändringar. Blodprov visade att kreatinin, trots ökat vätskeintag, stigit till över 200 µmol/l. Det tolkades då som nefrit, grad 2, utlöst av immunterapin.

Patienten erhöll peroralt prednisolon 0,5 mg/kg. Kreatinin sjönk snabbt till drygt 100 µmol/l och prednisolon trappades ut under 2 veckor. Patienten erhöll då en kur med PD-1-hämmare, varvid kreatinin åter steg till drygt 200 µmol/l. Patienten återinsattes på prednisolon 0,5 mg/kg × 1 och kreatinin sjönk igen. Beslut togs att ej återuppta immunterapin, och DT ett par månader senare visade att njursvullnaden gått i regress.

Patienten trappade ned sitt kortison men har efter ett halvår inte kunnat trappa ut det helt utan behöver stå kvar på prednisolon 10 mg × 1 för att inte kreatininvärdet åter ska stiga.

Vanligast är en akut tubulointerstitiell nefrit med T-cellsinfiltration av njurvävnad. Membranös nefropati har också beskrivits. Komplettering av provtagning med urinsticka, urin-albumin/kreatininkvot, radiologisk undersökning med DT eller ultraljud och i vissa fall njurbioopsi, kan vara av värde. Man bör även utesluta andra vanliga orsaker till njursvikt hos cancerpatienter, liksom intorkning, andra njurtoxiska mediciner, röntgenkontrastmedel, postrenalt hinder sekundärt till tumörväxt samt infektioner.

Behandling beror på allvarlighetsgraden av njurbiverkningar, där graderingen baseras på hur mycket kreatininvärdet har försämrats sedan behandlingsstart och även graden av proteinuri. Behandling består i de flesta fall av peroralt kortison samtidigt som man gör uppehåll i immunterapin. Intravenös kortisonbehandling och/eller insättning av andra immunsupprimerande behandlingar som TNF-alfa-hämmare eller CD20-hämmare kan vara indicerad, beroende på förloppet och biopsiresultat.

Det rekommenderas att njurmedicinare och onkolog samarbetar vid hantering av dessa biverkningar.

Konklusion

Immunrelaterade biverkningar kan förekomma i flera olika organ och vävnader. Att biverkningar identifieras och behandlas korrekt och i tid är avgörande. För detta krävs ett aktivt teamarbete mellan patienten, kontaktsjuksköterskan, den behandlande läkaren och vid behov andra specialister. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21115*

REFERENSER

- Melaiu O, Lucarini V, Giovannoni R, et al. News on immune checkpoint inhibitors as immunotherapy strategies in adult and pediatric solid tumors. *Semin Cancer Biol.* 2020;31(4):579X(20)30156-5.
- US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. 27 nov 2017. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
- Regionala cancercentrum i samverkan (RCC), Nationella regimbiblioteket. Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpoint-hämmare. Version 18/12 2018. <http://www.regimbiblioteket.se/dokument/10%20biverkningshantering%20nationellt%20dec%2018%20rent.pdf>
- Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv264-6.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. 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.* 2018;36(17):1714-68.

SUMMARY

Overview of immune-related side effects from immune checkpoint inhibitors. Part 1: Gastrointestinal, lung and kidney toxicity

In the past decade, immunotherapy with checkpoint inhibitors has revolutionized the field of oncology. Checkpoint inhibitors have been approved for several types of cancer and thousands of patients in Sweden now receive oncological immunotherapy annually. Immune-related side effects are common and can occur in almost any organ. These side effects are different from those that occur with traditional oncological treatments. The side effects are usually mild, but can be serious and even lethal. In a short time, health care providers have had to readjust to be able to handle these side effects. Early and correct diagnosis of immune-related side effects, proper management and a multidisciplinary approach is crucial. Here, we give an overview of the presentation, diagnosis and treatment of immune-related side effects, with emphasis of those occurring in gastrointestinal organs, lungs and kidneys.