

# Diabetesketoacidosis kan utlösas av behandling med PD-1-hämmare

## PATIENT INSJUKNADE AKUT I KETOACIDOS EFTER BEHANDLING MED NIVOLUMAB FÖR MALIGNT MELANOM

**Samuel From**, ST-läkare, internmedicin  
 ● samuel.from@capiostgoran.se

**Mikael Lehtihet**, docent, överläkare, endokrinologi

**Mats Wistrand**, överläkare/sektionschef, akutkliniken; samtliga Capio St Görans sjukhus, Stockholm

**Under livets gång** kommer många att utveckla cancer; däremot har mortaliteten över tid generellt gått ned, till stor del på grund av förbättrade behandlingsmöjligheter. Immunkontrollpunktshämmare är ett av de modernare behandlingsalternativen mot cancer. Dessa mediciner ökar överlevnaden vid flertalet cancersorter. De förväntas användas i allt större utsträckning och på fler indikationer [1].

Flera immunkontrollpunktshämmare har identifierats, bland annat CTLA-4 (cytotoxiskt T-lymfocytantigen 4), PD-1 (programmerad celldödsreceptor 1) samt PD-L1 (liganden för PD-1) [2].

### »Betaceller i pankreas uttrycker PD-L1, och när man startar behandling med PD-1-hämmare fungerar således inte PD-1-PD-L1-signaleringsen ...«

PD-1-receptorn uttrycks på ytan av aktiva T-celler, och när PD-1 binder till PD-L1 genereras en inhibitorisk signal som reglerar T-cellsaktivitet och dämpar immunsvaret. Genom att hämma PD-1 kan man således återställa funktionen och på så vis behandla tumörer som själva uttrycker PD-L1 och utlösa celldöd. Som en biverkan kan dock autoreaktiva T-celler överleva och orsaka cytotoxiska biverkningar [2]. Några vanliga biverkningar utgörs således av hudutslag av varierande karaktär, klåda, pneumonit eller kolutbild med bland annat neutrofila kryptabscesser och epitelial cellapoptos [3, 4]. Vissa studier har visat på bättre behandlings svar om patienterna drabbas av lindrigare immunrelaterade biverkningar såsom hudutslag.

Patienter kan även drabbas av endokrinologiska biverkningar [5]; bland annat har man sett hypofysiter, tyreoiditer samt diabetes typ 1 [4, 6, 7]. Utveckling av snabbt påkommen insulinkrävande diabetes är en sällsynt, om än känd, biverkan. Incidensen av denna har noterats vara runt 1 procent [8].

Det verkar också finnas en koppling mellan PD-1 och diabetes även utan behandling, då en studie påvisat minskat PD-1-uttryck i T-celler hos personer med typ 1-diabetes jämfört med friska individer [9].

Betaceller i pankreas uttrycker PD-L1, och när man startar behandling med PD-1-hämmare fungerar således inte PD-1-PD-L1-signaleringsen och hämning av autoreaktiva T-celler sker ej. Autoreaktiva T-celler kan då förstöra betacellerna och orsaka insulinkrävande diabetes [4, 7] (Figur 1). Insulinkrävande diabetes verkar även vara vanligare vid behandling med PD-1-hämmare än med immunkontrollpunktshämmare av typen anti-CTLA-4 [10]. Insulinkrävande diabetes är en sällsynt biverkan, där tidigare studier visat en incidens på 0,6-1,9 procent [7, 11].

Nivolumab är en av dessa immunkontrollpunktshämmare. Det är en IgG4-monoklonal antikropp som binder till PD-1-receptorn och hämmar dess effekt. Detta leder till ett förstärkt T-cellssvar och ger en antitumoral effekt. Nivolumab är för närvarande indicerat som behandling av avancerat melanom hos vuxna. Indikation föreligger även vid bland annat icke-småcellig lungcancer, pleuramesoteliom, Hodgkinlymfom samt vissa gastrointestinala maligniteter. Studier har visat god effekt på malignt melanom, där man sett ökad återfallsfri överlevnad [12, 13].

Vi beskriver ett fall där en patient med metastaserat malignt melanom uppvisar diabetesrelaterad ketoacidosis kort tid efter nivolumabbehandling.

### Fallbeskrivning

En 72-årig man med hypertoni, obstruktivt sömnapné syndrom behandlat med CPAP (kontinuerligt positivt luftvägstryck) samt metastaserat malignt melanom med pågående immunterapi kom till akutmottagningen med ambulans på grund av illamående och sänkt allmäntillstånd. Patienten hade före det akuta insjuknande varit i gott skick, vital samt aktiv. Patienten hade stabila vitalparameter med saturation 98

### HUVUDBUDSKAP

- Diabetisk ketoacidosis drabbar ca 1 procent av patienterna som behandlas med PD-1-hämmare.
- Insjuknandet är oftast akut, och regelbunden provtagning fångar inte upp alla patienter med PD-1-hämmande behandling som insjuknar i ketoacidosis.
- Det är i nuläget oklart om patientutbildning tillsammans med möjlighet att själv kunna mäta blodsocker i hemmet kan reducera insjuknandet i diabetisk ketoacidosis.

## FALLBESKRIVNING

procent på luft, andningsfrekvens 20/min, blodtryck 112/64 mm Hg, puls 97/min samt temperatur 35,7 °C. I status noterades patienten ha sluddrigt tal och vara trött och tagen, men adekvat och fullt orienterad. För laboratoriesvar, se Tabell 1.

Patienten insjuknade akut med diabetes, uttalad ketoacidosis och sekundär akut njurfunktionspåverkan. Patientens handlades enligt lokalt vårdprogram för diabetisk ketoacidosis. Efter insulininfusionsbehandling i 32 timmar var acidosen hävd och patienten fick insulin i 4-dosregim. Kreatinivån normaliserades successivt under vårdtiden. Provtagning visade negativa GAD- och IA2-antikroppar. HbA<sub>1c</sub> vid återbesök var 65 mmol/mol. Tyvärr togs ej C-peptid under vårdtiden.

Patienten hade 11 dagar tidigare fått åttonde dosen av nivolumab, en PD-1-hämmare. Tidigare blodsockervärden vid månatliga kontroller hade varit normala. Patientens hade insjuknat snabbt, hade ingen känd hereditet för diabetes samt hade negativa autoantikroppar. Sammantaget bedömdes detta som insjuknande i diabetes med ketoacidosis orsakad av nivolumab i av-

**»Patienten hade 11 dagar tidigare fått åttonde dosen av nivolumab, en PD-1-hämmare.«**

saknad av andra rimligare förklaringar.

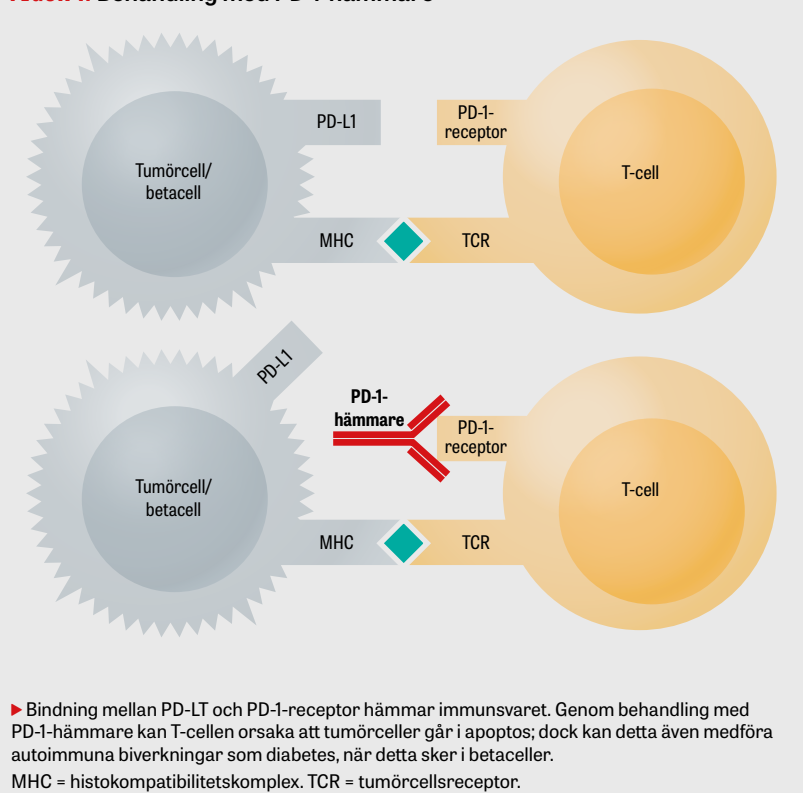
Patienten är ett år efter insjuknandet fortsatt insulinkrävande. Nivolumab sattes ut i samband med ketoacidosen. Behandlingsregimen ändrades till en kombination av BRAF- och MEK-hämmare (dabrafenib och trametinib), läkemedel som blockerar ett kinas som bidrar till att driva tumörutveckling vid malignt melanom med BRAF-mutation.

### Diskussion

Endokrina biverkningar är inte ovanliga vid behandling med immunkontrollpunktshämmare. Diabetes är en känd, men sällsynt biverkan. Insjuknandet sker ofta akut, vilket stöds av att C-peptidnivån är låg och HbA<sub>1c</sub> ofta måttligt lågt vid debuten [4]. Autoantikroppar förekommer hos ca 50 procent av patienterna som får diabetes vid behandling med immunkontrollpunktshämmare, jämfört med 85 procent av patienterna med vanlig diabetes typ 1 [4, 8]. De patienter som är positiva för GAD-antikroppar tycks dock ha en tendens att utveckla diabetes tidigare vid PD-1-hämmar-behandling än de som är negativa [8, 14]. Även om majoriteten (76 procent) debuterar med ketoacidosis, har de med positiva antikroppar förutom tidigare debut även ökad risk för ketoacidosis [8].

Med tanke på allvarligheten i akut insjuknande i diabetes finns rekommendationer att följa blodsocker inför läkemedelsadministration under pågående behandling med immunkontrollpunktshämmare [15, 16]. Diabetes utlöst av behandling med PD-1-hämmare har tendens att debutera fort, och vissa menar att

**FIGUR 1. Behandling med PD-1-hämmare**



**TABELL 1. Patientens laboratoriesvar vid ankomst till sjukhus**

	Värden	Referensintervall
<b>Venös blodgas</b>		
pH	6,98	7,35-7,45
pCO <sub>2</sub> (kPa)	2,2	
Basöverskott	-27,8	-3-+3
Hb (mmol/l)	117	134-170
Na (mmol/l)	127	137-145
Kalium (mmol/l)	6,0	3,5-4,4
Klorid (mmol/l)	89	100-110
Laktat (mmol/l)	5,3	0,5-2,2
Ca-jon, fri (mmol/l)	1,07	1,15-1,35
<b>Övriga</b>		
Standardbikarbonat (mmol/l)	7	22-27
B-glukos (mmol/l)	70	4,2-6,0
CRP (mg/l)	<4	<5
Kreatinin (µmol/l)	262	60-105
LPK (10 <sup>9</sup> /l)	15,9	3,5-8,8
B-ketoner (mmol/l)	6,2	<0,6

regelbunden blodsockermätning inte hjälper till att förutsäga när diabetes kommer att debutera [7], vilket också var fallet hos vår patient. Andra rekommenderar en kombination av patientutbildning, blodsocker-

kontroller och blodsockermätare i hemmet [4].

Diabetes utlöst av immunkontrollpunktshämmare uppträder när en stor andel betaceller har förstörts, och dessa patienter blir insulinberoende tills vidare [4, 8]. Försök har gjorts med högdos kortison för att behandla biverkningen, men utan framgång [17].

## Konklusion

Immunkontrollpunktshämmare är tämligen nya preparat som används kliniskt i allt större utsträckning. Utveckling av diabetes med ketoacidosis är en sällsynt men allvarlig biverkan av PD-1-hämmare. Man har inte kunnat förutsäga när under pågående behandling patienten kan drabbas. Insjuknandet är ofta akut, och ca 75 procent insjuknar med ketoacidosis, varav ca 50 procent har ett lågt C-peptidvärde och endast en tredjedel är antikroppspositiva [18]. Då insjuknandet i stor utsträckning är akut är det viktigt att patienter

**»Då insjuknandet i stor utsträckning är akut är det viktigt att patienter informeras för att kunna känna igen symtomen ...«**

informeras för att kunna känna igen symtomen och söka akut vård vid behov. Det är även viktigt med kännedom hos vårdgivare på grund av det ökande antalet patienter som behandlas med PD-1-hämmare. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:23039*

## REFERENSER

- Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e192535.
- Youssef N, Noureldein M, Daoud G, et al. Immune checkpoint inhibitors and diabetes: mechanisms and predictors. *Diabetes Metab.* 2021;47(3):101193.
- Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, et al. Histopathologic features of colitis due to immunotherapy with anti-PD-1 antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(5):643-54.
- Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3144-54.
- Helgadottir H, Falkenius J, Eriksson H, et al. Immunorelaterade biverkningar i hud, endokrina organ och leder. Biverkningar i samband med immunterapi mot cancer, del 2. *Läkartidningen.* 2021;118:21114.
- González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist.* 2016;21(7):804-16.
- Magis Q, Gaudy-Marqueste C, Basire A, et al. Diabetes and blood glucose disorders under anti-PD-1 immunotherapy. *J Immunother.* 2018;41(5):232-40.
- Akturk HK, Kahramanoglu D, Sarwal A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019;36(9):1075-81.
- Fujisawa R, Haseda F, Tsumumi C, et al. Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD4(+) T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):452-7.
- Zeza M, Kosinski C, Mekoguem C, et al. Combined immune checkpoint inhibitor therapy with nivolumab and ipilimumab causing acute-onset type 1 diabetes mellitus following a single administration: two case reports. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):144.
- Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):173-80.
- Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1465-77.
- Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al; Dermatologic Cooperative Oncology Group. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1558-68.
- Usui Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Association of serum Anti-GAD antibody and HLA haplotypes with type 1 diabetes mellitus triggered by nivolumab in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(5):e41-3.
- 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.
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.
- Aleksova J, Lau PKH, Soldatos G, et al. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. *Case Rep.* 2016;2016:bcr201617454.
- Lin C, Li X, Qiu Y, et al. PD-1 inhibitor-associated type 1 diabetes: a case report and systematic review. *Front Public Health.* 2022;10:885001.

## SUMMARY

### Diabetes ketoacidosis caused by PD1-inhibitor: A case report

PD1 inhibitors is used as treatment for metastatic malignant melanoma among other cancer variants. Immune checkpoint inhibitors affects the control system in the immune response, which can cause autoimmune adverse effects. These adverse effects can affect any organ. The most common side effects is rash and colitis. About a third of all patients treated with PD1-inhibitors get endocrine adverse effects, most commonly thyroiditis. Among the endocrine adverse effects are insulin dependent diabetes. We present a case were a 72-year old man treated with Nivolumab debuted with ketoacidosis and insuline dependent diabetes caused by PD1-inhibitor treatment.