

Kategori: []	Gyldig fra/til: 09.10.2025/09.10.2027
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Fellesdokumenter/Pasientbehandling	Versjon: 6.00
Godkjenner: Asa Karlsdottir	Retningslinje
Dok. ansvarlig: Cornelia Schuster	Dok.id: D17333

Innhold

1) Generelt.....	2
2) Definisjon av blodprøver anbefalt i veilederen.....	2
3) Hepatitt.....	3
4) Kolitt.....	4
5) Nefritt.....	5
6) Pneumonitt.....	6
7) Hud.....	7
8) Kløe uten utslett.....	8
9) Endokrine bivirkninger.....	8
10) Andre irAEs.....	9
11) Dosering av sekundære immunsuppressiva.....	9
12) Nedtrapping av steroider.....	10
13) Profylakse ved immunsuppressiv.....	11
14) Annet ved behandling av irAEs.....	11
15) Viktige koder for immunterapi-relaterte.....	12
Eksterne referanser.....	13

1) Generelt

- Veiledende, anbefalte tiltak for utvalgte irAEs basert på ESMO og ASCO guidelines, spesielt for vakt situasjoner. Det anbefales å bruke original guidelines i tillegg og for irAEs som ikke er anført i veilederen.

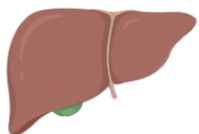
[ESMO](#) guidelines¹; [ASCO](#) guidelines²

- Start behandling ved usikkerhet om steroider er indisert på vakt. Indikasjon kan revurderes sammen med lege som har kompetanse i håndtering av irAEs.
- Gradering av irAEs iht CTCAEs bør journalføres, minimum ved baseline, ved forverring og når man legger til annen immunsuppressive medikamenter.
- For spesifikke spørsmål om enkeltpasienter, ta kontakt med bakvakt innen relevant spesialitet.
- **G2 irAEs:** Sjekkpunkthemmer bør vanligvis pauseres. Vurder oppstart prednisolone 0,5- 1mg/kg/d.
- **G3 irAEs:** Sjekkpunkthemmer pauseres. Vurder oppstart prednisolone 1-2mg/kg/d.
- **G4 irAEs:** Sjekkpunkthemmer seponeres permanent. Oppstart prednisolone 1-2 mg/kg/d. Samarbeid med spesialister i relevant fagområdet.
- Ved dermatologiske og endokrinologiske tilstander kan immunterapi ofte kontinueres når symptomer er under kontroll med lokal behandling eller hormon substitusjon.

2) Definisjon av blodprøver anbefalt i veilederen

- FS (full status) + PD1 pakke: Hematologi med diff, krea, ALP, bili, yGT, ALAT, ASAT, LD, CRP, Na, K, kalsium, Mg, Albumin, Glukose, fT4, TSH. Anbefales før hver behandling og ved innleggelse pga bivirkninger.
- Endokrinologisk toksisitet: S-TSH, S-fT4, S-kortisol, P-ACTH, P-Renin konsentrasjon, S- Aldosteron, S- LH, S-FSH
- Autoimmune hepato-bilære tilstander (leverprøver II ved HUS): TSH, fT4,LD, haptoglobin, kolesterol, triglyserid, ferritin, transferrinmetning, IgG, IgA, IgM, ANA anti nuleære AS (ANA IgG, Sm IgG, RNP IgG, SS-A IgG, SS-B IgG, Jo1 IgG, Scl-70 IgG, Centromer IgG, dsDNA IgG, Anti-kromatin, Ribosomal P IgG, Sm RNP IgG), MPO-ANCA IgG, Anti-proteinase3, Aktin IgG, Anti-liver-kidney microsome antigen 1, Mitokondrie IgG, CMV IgG, CMV IgM, EBV EBNA IgG, Hep A (IgM og IgG), Hep B (HBsAg og anti-HBs) og Hep C (HCV antistoff)

3) Hepatitt



Hepatitt

BL: Baseline; bruk BL i tilfelle forhøyet før oppstart. I så fall må årsak være avklart og risiko ved immunterapi være vurdert.

UNL: Upper normal limit.

	Grad 1 immunterapi fortsettes	Grad 2 immunterapi pauseres	Grad 3 immunterapi pauseres, vurder restart Pd(L)-1 monoterapi	Grad 4 immunterapi seponeres permanent
ALAT/ASAT	> ULN/BL - 3x ULN/BL	> 3 - 5x ULN/BL	> 5 - 20x ULN/BL	> 20x ULN/BL
Menn	ALAT 70-210 ASAT 45-135	ALAT 210-350 ASAT 135-225	ALAT 350-1400 ASAT 225-900	ALAT>1400 ASAT >900
Kvinner	ALAT 45-135 ASAT 35-105	ALAT 135-225 ASAT 105-175	ALAT 225-900 ASAT 175-700	ALAT>900 ASAT>700

Utredning: Anamese inklusive: - Alkohol - Levertoksiske medikamenter - Smertestillende - Kosttilskudd - Blodprøver (FS+ PD1*) Tiltak: Kontroll transaminaser inkl. bilirubin etter 1 uke	Utredning: - Anamese og blodprøver som G1 - Hepatitt serologi, EBV, CMV Tiltak: - Start Prednisolon 1mg/kg/d - Kontroller transaminaser inkl. bilirubin minst hver 3. dag	Utredning: - Anamese som G1 - Blodprøver som G2 + INR - Autoimmune hepato-bilære tilstander (leverprøver II ved HUS) Tiltak: - Vurder innleggelse - Start Prednisolon 2mg/kg/d - Kontroller transaminaser inkl. bilirubin daglig, evt INR	Utredning: - Anamese som G1 - Blodprøver: som G3 - Autoimmune hepato-bilære tilstander (leverprøver II ved HUS) Tiltak: - Innleggelse - Start SoluMedrol 2mg/kg/d i.v. - Henvi hepatolog - Kontroller transaminaser inkl. bilirubin og INR daglig
Ved manglende effekt: Behandle som G2 Ved forverring: Behandle iht gradering	Ved forverring eller manglende effekt etter 72h: - Øk til Prednisolon 2mg/kg/d - Autoimmune hepato-bilære tilstander (leverprøver II ved HUS) - Henvi hepatolog hvis ingen effekt	Ved forverring eller manglende effekt etter 72h: - Bytt til SoluMedrol 125/250mg x1/d i.v. - Henvi hepatolog	Ved forverring eller manglende effekt etter 72h: Legg til CellCept 1000mg x 2/d, kan økes til 1500mg x2/d

* Se "Definisjon for blodprøver"

Ved manglende effekt etter økning i steroid dose: Legg til CellCept 1000mg x 2/d

Ved manglende effekt/forverring etter tillegg av CellCept: Legg til Prograf 0,2mg/kg p.o. fordelt på 2 doser per dag

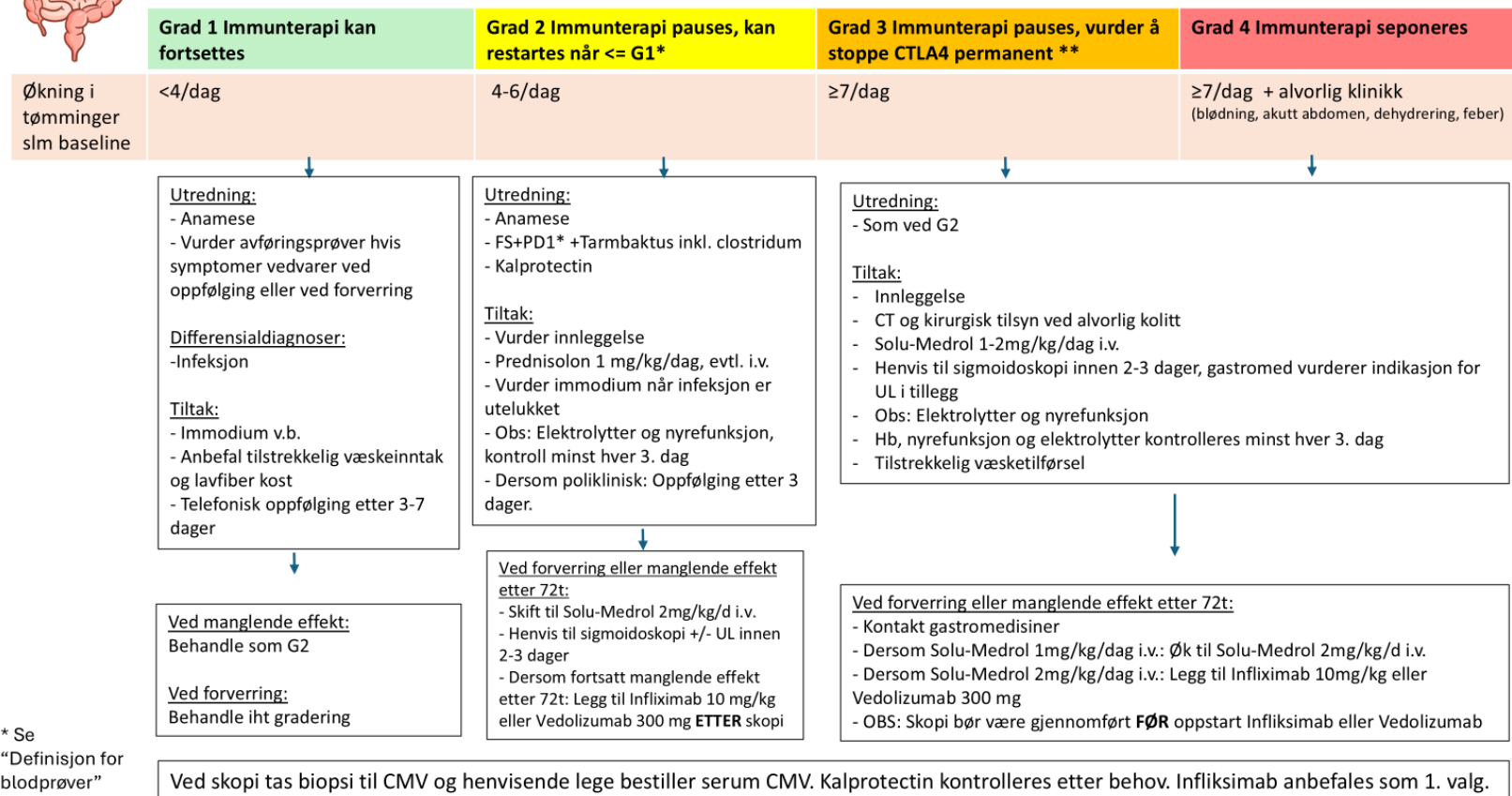
4) Kolitt



Kolitt

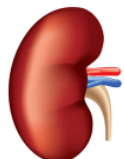
*Vurder å seponere CTLA4 og restarte PD(L)-1 monoterapi

** Vurder restart PD(L1)-1 monoterapi når <= G1



* Se
"Definisjon for
blodprøver"

5) Nefritt



Nefritt

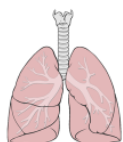
UNL: Upper normal limit;
BL: baseline

	Grad 1 Immunterapi fortsettes	Grad 2 Immunterapi pauses	Grad 3 Immunterapi seponeres	Grad 4 Immunterapi seponeres
Kreatinin	> ULN eller BL - 1.5x BL/ULN	> 1.5-3 x BL/ULN	> 3-6 x BL/ULN	> 6x BL/ULN
	Utredning: - Nefrologisk urin undersøkelse: U-stix, Albumin/kreatinin ratio - Nefrotoksiske medikamenter? - Nylig CT med i.v. kontrast? Differensialdiagnoser: UVI, dehydrering Tiltak: - Hydrering - Ukentlig kreatinin kontroll	Utredning: - Undersøkelse, anamese og differensial diagnoser som ved G1 - FS+PD1* Tiltak: - Hydrering - UL nyre - Prednisolon 0.5-1mg/kg/d - Kontroll kreatinin + elektrolytter hver 72. h	Utredning: Undersøkelse, anamese og differensial diagnoser som ved G1 Tiltak: - Innleggelse - Hydrering - UL nyre - Kontakt nefrolog (bakvakt) - Prednisolon 1-2mg/kg/d - Daglig kontroll av elektrolytter, krea, inntekt/diurese og vekt	Utredning: Undersøkelse, anamese og differensial diagnoser som ved G1 Tiltak: - Innleggelse - Hydrering - UL nyre - Kontakt nefrolog (bakvakt) - Solu-Medrol 1mg/kg/d i.v. - Daglig kontroll av elektrolytter, krea, inntekt/diurese og vekt
	Ved manglende effekt: Behandle som G2 Ved forverring: Behandle iht gradering	Ved manglende effekt: Øk prednisolon til 1-2 mg/kg/d Ved forverring: Behandle iht gradering	Ved manglende effekt eller forverring: - Skift til Solu-Medrol 1mg/kg/d i.v. - Vurder tillegg av infliximab eller cellcept	Ved manglende effekt: - Øk til Solu-Medrol 2mg/kg/d i.v. - Vurder overflytting til nefrologisk avd. og indikasjon for dialyse i samarbeid med nefrolog. - Vurder tillegg av infliximab 5 mg/kg eller CellCept 1000mg x2/d

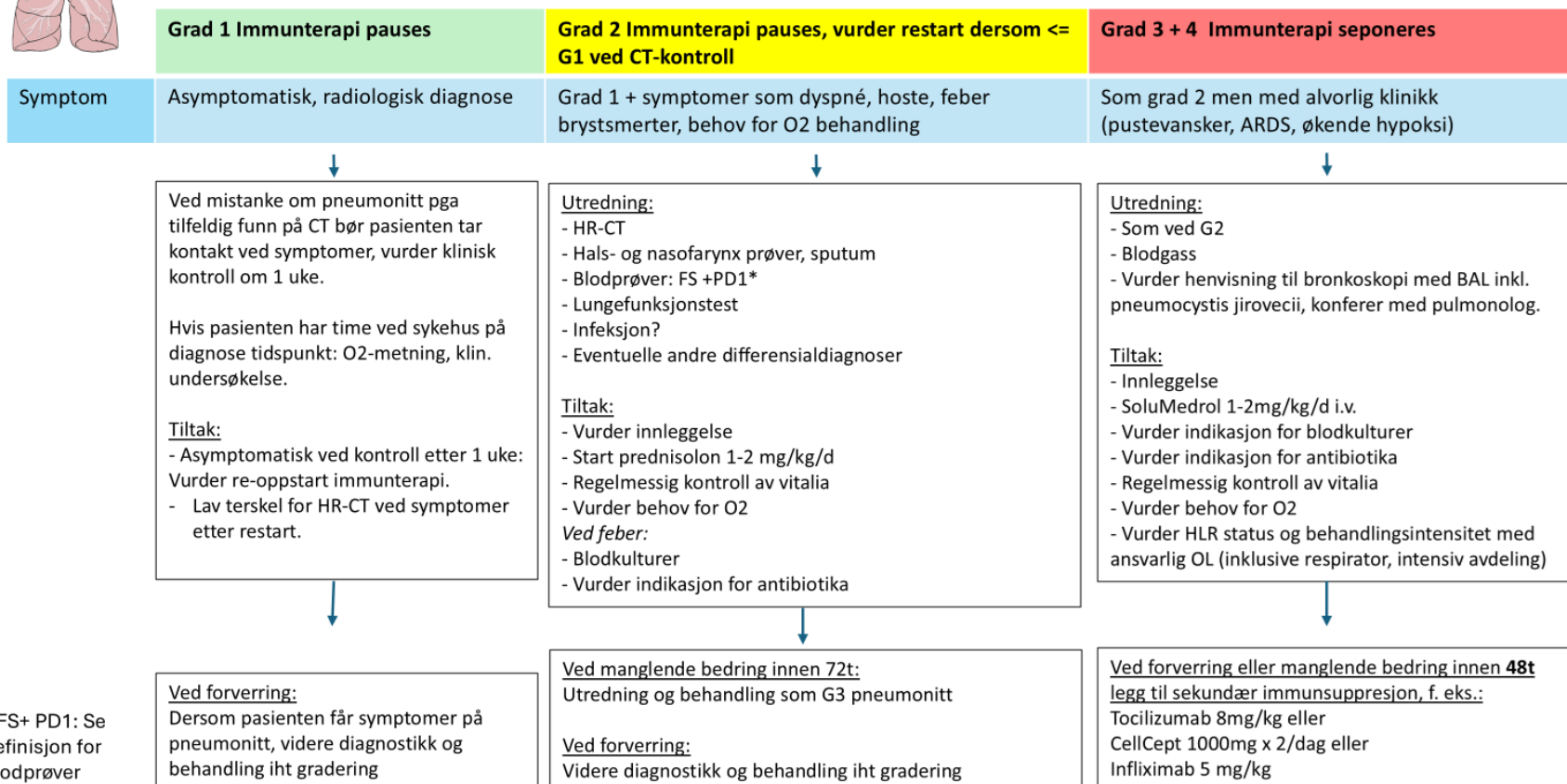
* Se definisjon for blodprøver

Ved proteinuri: Diskuter biopsi med nefrolog. Diskuter re-start av immunterapi med nefrolog v.b.

6) Pneumonitt



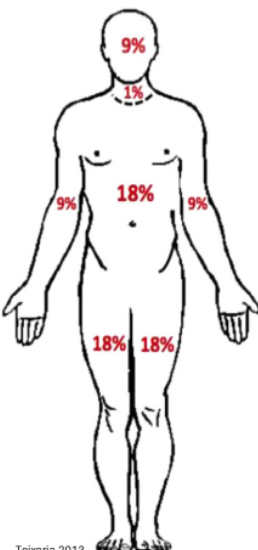
Pneumonitt



* FS+ PD1: Se definisjon for blodprøver

7) Hud

Hud

	Grad 1 immunterapi fortsettes, pauses ved blemmedannelse	Grad 2 vurder å pausere immunterapi, pauses ved blemmer	Grad 3 Immunterapi pauses	Grad 4 Immunterapi seponeres permanent
Hud Overflate	<10% +/- symptomer	10-30% +/- symptomer eller >30% uten symptomer. «Self-care» not limited.	>30% med moderate/alvorlige symptomer (sårhet/mye ubehag). Limited «self-care».	Livstruende hudsymptomer som toksisk epidermal nekrolyse/Steven-Johnsons
 Teixeria 2013	Utredning: - Anamese - Klinisk undersøkelse - Differensial diagnoser som infeksjon, medikamenter (photosensitive), underliggende hudsykdom og andre sykdommer - Ved blemmedannelse kontaktes dermatolog for biopsi Tiltak: - Lokal gr 2 steroider, Locoid 0.1%, Apolar krem/salve 1-3 x/d - Mot kløe: Cetirizin 10mg 1x/d - I tillegg anbefales fet krem (canoderm, locobase x1 daglig) - Pas. tar kontakt ved forverring	Utredning: Som ved G1 Tiltak: - Lokal gr 3 steroider, Elocon/Ovixan/Betnovat 1-2 x/d i 4 uker - Mot kløe: Cetirizin 10mg 1x/d - I tillegg anbefales fet krem, se G1 - Ukentlig oppfølging (oppmøte eller telefonisk vurderes individuelt)	Utredning: - Som ved G1 - Henvis til dermatolog, biopsi Tiltak: - Lokal gr 4 steroider, Dermovat x2/d, vurder effekt etter 3-4 d - Ved kløe: Cetirizin 10mg 1x/d - I tillegg anbefales fet krem, se G1 - Ukentlig klinisk oppfølging anbefalt - Vurder prednisolon ved uttalte plager pga hudaffeksjon	Utredning: - Som ved G1 - Kontakt dermatolog, biopsi - Kontakt brannskadeavdeling - Kartlegge systemiske komplikasjoner: Klinisk undersøkelse og blodprøver Tiltak: - Innleggelse - Start SoluMedrol 1-2mg/kg/d i.v. - Ingen lokale steroider ved i.v - Ved kløe: Cetirizin 10mg 1x/d - I tillegg anbefales fet krem, se G1 - Regelmessig kontroll av vitalia - Vurder væsketilskudd
	Ved manglende effekt: Behandle som G2 Ved forverring: Behandle iht gradering	Ved forverring eller manglende effekt: - Henvis til dermatolog, vurder biopsi - Prednisolon 0,5-1mg/kg/d	Ved forverring eller manglende effekt: - Prednisolon 0,5-1mg/kg/d - Konferer dermatolog, vurder biopsi	Ved forverring eller manglende effekt: - Vurder sekundær immunsuppressiva som infliximab eller tocilizumab

Husk å ta bilder til journalen når pasienten har fysisk oppmøte ved sykehuset.

8) Kløe uten utslett

- Ved pruritus prøves først H1 sedative antihistaminer f. eks. Atarax (maks 100mg/daglig).
- Deretter kan man forsøke gabapentin 100-3600mg/daglig eller pregabalin 150-300mg/daglig fordelt på 2 eller 3 doser
- Kontakt dermatolog ved manglende effekt

9) Endokrine bivirkninger

- Tyreoiditt, hypofysitt, diabetes mellitus, binyrebarksvikt
- Symptomer kan være diffuse
- Bestill blodprøvepakke "Endokrinologisk toksisitet" (HUS) ved mistanke
- Sjekk blodsukker x1/time de første 4 timer etter oppstart glukose insulin drypp ved mistenkt immunterapi-utløst diabetes (fare for raskt fall i blodsukker)
- Se anbefalinger fra Norsk Endokrinologisk Forening (NEF), metodebok.no/endokrinopatii ved immuno-onkologisk behandling <https://metodebok.no/emne/SkPscKQQ3> i tillegg til ESMO/ASCO anbefalinger
- Immunterapi kan vanligvis forsettes når pasienten mottar substitusjonsterapi
- Husk å registrere binyrebarksvikt som kritisk informasjon i pasientjournal

Tyreoiditt

- Utredning:
 - Høy fT4, lav TSH
 - Ofte tilfeldig funn (laborkjemisk)
 - Ingen tiltak så lenge asymptomatisk
 - Kontroll av TSH og fT4 før hver behandling
 - Immunterapi fortsettes ved asymptomatisk forløp
 - OBS: Utvikling av hypotyreose etter initial tyreoiditt, ofte indikasjon for substitusjon av tyreoidhormon
- Tiltak ved symptomatisk tyreoiditt:
 - Pauser immunterapi
 - Blodprøver inkl. TRAS og anti-TPO
 - EKG
 - Vurder indikasjon for propranolol, væske

10) Andre irAEs

- Vær spesielt oppmerksom på 3-M irAE som sjelden bivirkning med høy letalitet
 - Myositt
 - Myastenia gravis
 - Myokarditt
- Nevrologiske bivirkninger kan være uspesifikk, det er derfor viktig å tenke tanken ved motoriske, sensoriske eller kognitive symptomer. Tidlig behandling iht retningslinjer er avgjørende.
- Følg gjeldende ESMO- og ASCO-retningslinjer for behandling av tilstander som ikke er spesifikt beskrevet i denne veilederen.

11) Dosering av sekundære immunsuppressiva

Infliximab: 5mg/kg, kan gis hver 14. dag. Ved manglende effekt etter 1. dose, kan det gis 10mg/kg neste gang. Skjema i Cytodose (HUS). Ved kolitt gis 10 mg/kg fra 1. dose, runde opp til nærmeste 100 mg.

Vedolizumab: 300 mg i.v. gis hver 14. dag. Ved behov for langvarig bruk, kan man i samråd med gastromedisiner vurdere overgang til s.c. hos pasienter med kolitt

CellCept: 1000 mg x2/dag, kan økes til 1500 mg x2/dag v.b. Trenger ikke medikamentspeil.

Prograf: 0,2mg/kg/d fordelt på 2 doser. Medikamentfastende speil tas på dag 3 og 8, deretter ved dosejustering eller bivirkninger.

Tocilizumab: Tocilizumab 8mg/kg hver 4. uke (Felleskatalogen)

- Alle sekundære immunspressiva kan seponeres uten nedtrapping.
- Seponer sekundære immunspressiva 2 uker etter steroider er seponert.
- OBS: Bivirkninger fra sekundære immunsuppressiva, sjekk felleskatalogen for medikament spesifikke anbefalinger.

12) Nedtrapping av steroider

- Generelt anbefaler både ASCO og ESMO retningslinjer nedtrapping av steroider over 4 til 6 (8) uker ved bedring av immunterapi-relaterte bivirkninger til $\leq$ G1 (2).
- Dette er et forslag til nedtrapping. I hvert tilfelle bør det tas høyde for høyeste grad av bivirkning og tid til respons på steroider samt maks. dose steroider som var nødvendig å få kontroll på bivirkning.
- Hos pasienter som har behov for SoluMedrol i.v. kan man ved signifikant bedring av symptomer vurdere å:
 - Trappe ned SoluMedrol i.v. fra 2 mg/kg/d til 1 mg/kg/d etter 72 timer
 - Skifte fra SoluMedrol i.v. 1 mg/kg/d til 1 mg/kg/d prednisolon p.o. etter 72 timer
- Nedtrapping av høye doser prednisolon ved signifikant bedring av symptomer etter 72 timer:
 - Ved 2mg/kg prednisolon kan man vurdere å trappe ned til 1 mg/kg
 - Ved doser > 60mg/d kan man trappe ned 20 mg/uke så lenge bivirkning er i bedring.
- Fra og med 60mg/d trappes ned med 10 mg hver 5-7 dag.
- Fra og med 10 mg prednisolon vurderes nedtrapping med 2,5 mg hver 3-5 dag
- Vær oppmerksom på symptomer på binyrebarksvikt under nedtrapping, spesielt ved prednisolon $\leq$ 5 mg/d, for håndtering⁴
- Rutinemessig måling av morgenkortisol er ikke nødvendig hvis pasienten ikke har symptomer på binyrebarksvikt under nedtrapping av steroider.
- Veiledende anbefalinger basert på ESMO/ASCO for utvalgte bivirkninger:
- **ESMO Hepatitt G2:** Nedtrapping over 2 uker startes når bedring til G1 er oppnådd.
- **ASCO Hepatitt G2:** Nedtrapping over 4 uker startes når bedring til G1 er oppnådd.
- **ESMO Hepatitt G3-4:** Nedtrapping over 4 uker startes når bedring til G2 er oppnådd.
- **ASCO Hepatitt G3-4:** Nedtrapping over 4-6 uker når bedring til G1 er oppnådd.
- **ESMO Kolitt G2-4:** Nedtrapping over 4-8 uker startes ved respons, tidligst etter 72t
- **ASCO Kolitt G2-4:** Nedtrapping over 4-6 uker når bedring til G1 er oppnådd.
- **ESMO Pneumonitt:** Nedtrapping startes når symptomer er tilbake til baseline. Ved G2 pneumonitt: nedtrapping over 4- 6 uker, ved G3-4 pneumonitt: nedtrapping over 6-8 uker
- **ASCO Pneumonitt:** Nedtrapping over 4-6 uker når bedring til G1 er oppnådd.

13) Profylakse ved immunsuppressiv behandling

- **PPIs:** Gis samtidig med steroider, vurder i.v. administrasjon ved behov for høye steroider doser og kolitt. Ved bruk > 8 uker anbefales halvering hver uke inntil laveste mulige dose før seponering⁵. PPIs bør vurderes å seponere ved < 20 mg prednisolon.
- **Pneumocystis jirovecii profylakse:**
 - Sulfametoksazol/trimetoprim p.o. 400/80 mg x 1/d
 - Vurder oppstart etter 2-4 uker med steroid behandling
 - Se retningslinjer for alternativer ved allergi mot Sulfa⁶
 - OBS: Bactrim kan gi økning i transaminaser
 - Behandling gis til steroider/immunsuppressiva er avsluttet
- **Osteoporose profylakse:**
 - Calcigran forte x1 daglig for pasienter > 40 år, startes ved oppstart steroider⁷.
 - Brukes minst 1 mnd etter steroider ble seponert.
 - Vurder beintetthetsmåling for risiko pasienter.

14) Annet ved behandling av irAEs

- Prednisolon og SoluMedrol kan gis som engangsdose, helst om morgenen
- Vurder blodsukker døgn profil ved behov for steroider $\geq 0,5\text{mg/kg/dag}$
- OBS: Steroider kan skjule sepsis
- Oppfordre til fysisk aktivitet, vurder fysioterapi for eldre pasienter for å motvirke muskelsvinn under steroid behandling
- Restart immunterapi kan vurderes når prednisolon dose er $\leq 10\text{ mg/d}$
- Ta evaluerings undersøkelser selv om immunterapi pauseres og ved alvorlige bivirkninger for å tilpasse behandlingsintensitet av irAEs ved sykdomsprogress

15) Viktige koder for immunterapi-relaterte bivirkninger

- Bivirkning eller tilstand kodes først, deretter tilleggs kode for årsak som legemiddelbivirkning.
- Overordnet kode: Y4n - Terapeutisk legemiddel eller biologisk substans i terapeutisk dose som årsak til bivirkning eller annen uønsket virkning
- Merk: For kjente legemidler skal ATC-kode oppgis i tillegg til årsakskoden Y4n

Koder for ulike immunterapi-relaterte bivirkninger:

Hud:

L27.0 – Generalisert medikamentutløst utslett

L27.1 - Lokalisert hudreaksjon som skyldes legemiddel

Gastrointestinal traktus: K52.1 Toksisk gastroenteritt eller kolitt

Lever:

K71.1 Toksisk leversykdom med levernekrose

K71.2 Toksisk leversykdom med akutt hepatitt ved leversvikt (akutt/kronisk) som skyldes legemiddel

Pankreas: K85.3 Legemiddelutløst akutt pankreatitt

Thyroidea:

E06.4 Legemiddelutløst tyreoiditt

E03.2 Hypotyreose som skyldes legemiddel eller annet eksogent stoff

Hypofyse: E23.1 Legemiddelutløst hypopituitarisme, legg til kode for affisert akse

Binyre: E27.3 Legemiddelutløst binyrebarkinsuffisiens

Lunge: J70.2 Akutt legemiddelutløst interstitiell lungesykdom

Nervesystem: G62.0 Legemiddelutløst polyneuropati

Muskulatur: G72.0 Legemiddelutløst myopati

Hjerte: I40.9 Uspesifisert akutt myokarditt

Kapittelstruktur

Helse Bergen HF/Fellesdokumenter/Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Kreft

Eksterne referanser

1. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, J. Haanen et al, Annals of Oncology 2022 ([ESMO](#))
2. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update, B. J Schneider et al, Journal of Oncology 2021([ASCO](#))
3. Metodebok: Endokrinopati ved immune-onkologisk behandling ([Metodebok](#))
4. European Society of endocrinology and endocrine society joint clinical guideline, F Beuschlein et al J of clinical endocrinology & metabolism 2024 ([PubMed](#))
5. Legemiddelhandboka - nedtrapping for legemidler ([Legemiddelhandboka](#))
6. Helsedirektoratet: Antibiotika i sykehus – kap 17 ([Helsedirektoratet](#))
7. metodebok.no ([Metodebok](#))

Kilder (I tillegg til referanser på enkelte sider)

1. Pneumonitis in Patients Treated with Anti–Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J. Naidoo et al, JCO 2016 ([PubMed](#))
2. Accelerating the Evolution of Immune-Related Enterocolitis Management. D. M. Faleck et al, JCO April 2023 ([PubMed](#))