**Medikamentell behandling nyrekreft- generell oversikt -pasientinformasjon**

Medikamentell behandling av nyrekreft er fortrinnsvis aktuelt ved sykdom som har gitt spredning og regnes som uhelbredelig, men en del pasienter lever i flere år med sykdommen under behandling. Immunterapi er og godkjent (har markedsføringstillatelse) som tilleggsbehandling etter kirurgi for nyrekreft med høy / intermediær risiko for tilbakefall, men refunderes foreløpig ikke av det offentlige på den indikasjonen.

Det skilles mellom den vanligste typen nyrekreft (klarcellet) og andre varianter (ikke klarcellet) i forhold til behandlingsvalg, men de fleste store studier (medikamentutprøvninger) er gjort med klarcellet nyrekreft og behandlingsanbefalinger er derfor ofte påvirket av resultatene av disse studiene.

**Situasjoner hvor medikamentell behandling er aktuelt ved nyrekreft:**

1. Sykdommen oppdages/debuterer med spredning (metastastisk sykdom)
2. Tilbakefall med spredning (metastatisk sykdom) etter tidligere operasjon med fjerning av nyren med svulsten eller reseksjon (fjerning av svulsten i nyren).
3. Tilleggsbehandling etter kirurgi (fjerning av primærtumor i nyre) med høy/middels risiko for tilbakefall

**Ad punkt 1 og 2:**

Før behandling igangsettes ved nyrekreft med spredning er det nødvendig å risikostratifisere (dele pasienter inn i grupper) med hensyn til prognose. Hvilken risiko/prognosegruppe man tilhører har betydning for behandlingsvalg. Denne vurderingen gjøres av lege som vurderer hvilken medikamentell behandling som er aktuell for den enkelte pasient. I noen tilfeller kan være aktuelt å observere tilstanden ubehandlet (hos enkelte pasienter i god prognosegruppe).

I intermediær prognosegruppe eller dårlig prognosegruppe vil man vanligvis anbefale oppstart medisinsk onkologisk behandling umiddelbart (vanligvis innen uker etter at utredningen er fullført). Som sammenligningsgrunnlag for å vurdere effekten av behandlingen brukes som oftest regelmessige billeddundersøkelser CT (ComputerTomografi) eller i noen tilfeller MR (Magnet Resonans Tomografi) eller PET CT (Positron Emisjons Tomografi – CT).

Hyppigere tas blodprøver og klinisk undersøkelse for å følge med på eventuelle bi-virkninger av behandlingen som kan oppstå underveis. Når behandling er igangsatt vil man vanligvis

fortsette med denne til effekten av behandlingen avtar / slutter å virke (sykdomsprogresjon) eller til det oppstår uakseptable bivirkninger. De fleste som mottar slik behandling vil oppleve å bytte behandling opptil flere ganger som følge av dette – og det kan være aktuelt med behandlingspauser i kortere eller lengre perioder – alt avhengig av sykdomsutviklingen og grad av bivirkninger. Noen ganger vil dosen måtte justeres (reduseres) slik at graden av bivirkninger er på et nivå som er akseptabelt.

Som første behandlingslinje (1. behandlingsalternativ) ved klarcellet nyrekreft med spredning er det etter dagens standard stort sett alltid anbefalt å gi kombinasjonsbehandling da det har vist å være mer effektivt og bedrer overlevelsen i forhold til behandling med enkeltmedikament (monoterapi).

Hvilken kombinasjonsbehandling som er aktuelt for den enkelte pasient avhenger av flere faktorer; bl.a. hvilken prognosegruppe sykdommen tilhører og eventuelle tilleggs sykdommer hos den enkelte pasient.

**Det er to hovedprinsipper med kombinasjonsbehandling:**

1. To immunterapimedikamenter (sjekkpunkthemmere) (Ipilimumab (Yervoy) – CTLA 4 hemmer og Nivolumab (Opdivo) – PD-1 hemmer - 4 kurer med kombinasjonen (med 3 ukers intervall) og deretter vedlikehold med Nivolumab. (Denne kombinasjonen kun aktuell for intermediær og dårlig prognosegruppe).
2. Ett immunterapimedikament (sjekkpunkthemmer) PD-1 hemmer – enten Nivolumab (Opdivo) eller Pembrolizumab (Keytruda) kombinert med en TKI (Tyrosinkinasehemmer (signalveishemmer)) (tablettbehandling) – enten Aksitinib (Inlyta), Cabozantinib (Cabometyx) eller Lenvatinib (Kisplyx). De aktuelle kombinasjonene er Cabozantinib og Nivolumab eller Aksitinib og Pembrolizumab eller Lenvatinib og Pembrolizumab.

Noen ganger – hos pasienter som ikke kan få eller ikke tåler immunterapi vil behandling med enkeltmedikament være aktuelt i 1. linje (som 1. behandlingsalternativ) – Da som oftest Tyrosinkinase hemmer (signalveishemmer). I slike tilfeller brukes som oftest Sunitinib (Sutent) eller Pazopanib (Votrient).

Videre behandling etter sykdomsprogresjon (2. og 3. linjes behandling) vil dels avhenge av hvilken behandling som ble gitt i 1. linje (og 2.linje), effekten/bivirkninger av den og også

andre sykdommer hos den enkelte pasient. Noen pasienter får behandling med mer enn 3 linjers behandling, men etter 2 og 3. linjes behandling er behandlingsanbefalingene mer usikre.

**Ad punkt 3:**

Det er dokumentasjon på at flere typer medikamentell behandling som tillegg til kirurgi reduserer risiko for tilbakefall ved nyrekreft etter operasjon. Spesielt aktuelt er det for immunterapi med medikamentet pembrolizumab (Keytruda) gitt som iv. infusjon hver 3. uke i ett år. Dette medikamentet har fått markedsføringstillatelse på denne indikasjonen i USA/EU og Norge, men foreløpig ikke refundert av de offentlige helseforetakene.

Det er foreløpig heller ikke tatt inn i de Norske retningslinjer (anbefalinger) for behandling av nyrekreft. Bakgrunnen for dette er at dataene for totaloverlevelse ikke har lang nok oppfølgingstid til at man kan vise en sikker effekt på dette måleparameteret.

**Bivirkninger av behandling:**

For bivirkninger av immunterapi og håndtering av disse vises det til egne skriv. (dokumenter: immunterapi i kreftbehandling- pasientinformasjon, PD-1 og PD-L1 hemmer -pasientinformasjon).

For bivirkninger av Tyrosinkinasehemmere (signalveishemmere) er disse dels overlappende med bivirkninger fra immunterapi i noen grad (dvs. begge behandlingsmetodene kan gi bivirkninger som ligner hverandre og det kan være vanskelig å avgjøre hvilket medikament som er ansvarlig – eks. diare, stoffskifteproblemer, hudutslett osv.) – Det viktigste er at du gir beskjed til legen / sykepleier som er ansvarlig for oppfølging og behandling slik at man kan gjøre tiltak for å minimere risikoen for at bivirkninger skal utvikle seg til å bli farlige eller at man kan gjøre justeringer slik at man slipper lengre opphold i behandlingen.

Som hovedprinsipp er bivirkningene av TKI behandlingen doseavhengig – dvs. jo høyere dose – jo mer uttalte bivirkninger. Derfor vil dosejustering / pause ofte gjøre at bivirkningene reduseres. Disse legemidlene omsettes (metaboliseres) forskjellig fra individ til individ og derfor vil ofte en dose som har god effekt og tolereres godt hos en pasient ikke være mulig å bruke for en annen pasient – og dosen må derfor individualiseres.

Man begynner gjerne med fast dose og justerer etter hvert som man ser hvilke og i hvilken grad bivirkninger utvikler seg.

De forskjellige medikamentene (Signalveishemmere) som brukes enten som enkeltmedikament eller i kombinasjon med immunterapi er listet nedenfor:

Aksitinib (Inlyta)

Cabozantinib (Cabo.metyx)

Sunitinib (Sutent)

Pazopanib (Votient)

Lenvatinib ( Kisplyx)

Sorafeninb (Nexavar)

Tivozanib (Fotivda)

Everolimus (Afinitor) mTor hemmer

Denne gruppen medikamenter har ofte sammenfallende / overlappende bivirkninger

(klasse effekt):

Grad av bivirkninger er doseavhengig.

* Lavt stoffskifte (en sjelden gang høyt).
* Blodtrykksstigning.
* Tap av proteiner (eggehvitestoffer i urin) / Nyreskade.
* Benmargspåvirkning – redusert produksjon av hvite/røde blodceller og blodplater- som i sin tur kan gi økt risiko for infeksjon/blødning.
* Såre munnslimhinner/smaksendring.
* Redusert appetitt.
* Endret stemme/ svak stemme.
* Løsere avføring / diare /kvalme/ brekninger.
* Hudbivirkninger: Typisk hånd/fot syndrom – tørr hud/blemmer/sår.
* Leverpåvirkning.
* Bukspyttkjertelbetennelse.
* Blødningsrisiko / redusert sårtilheling/fisteldannelse (OBS: kirurgiske inngrep bør planlegges).
* Tann/kjeve problemer (obs. behandling må stoppes i forbindelse med planlagt tannbehandling som tanntrekking/rotfylling osv.).
* Sekundær polycytemi (høyt antall røde blodceller).
* Økt risiko for blodpropp.
* Hjerte/karsykdom/ Bl.a. hjerteinfarkt/hjertesvikt.
* Håravfall (sjeldent).
* Slapphet/redusert almentilstand/fatigue.