

Αυτοάνοσες εκδηλώσεις της ανοσοθεραπείας

Αργυρώ Ρέπα
Επιμελήτρια Β
Ρευματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ
Χανιά 10/11/2018



Περιγραμματα

- Τι είναι η ανοσοθεραπεία
- Ποιες είναι οι αυτοάνοσες εκδηλώσεις της ανοσοθεραπείας;
- Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία
 - Υπάρχουν διαφορές από τα ρευματολογικά νοσήματα;
- Θεραπεία
- Ερωτήματα
 - Η ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος είναι αντένδειξη για τη χορήγηση ανοσοθεραπείας;
 - Η θεραπεία των ρευματολογικών εκδηλώσεων επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας;
 - Είναι ασφαλής η συγχορήγηση DMARDs/bDMARDs με την ανοσοθεραπεία;

Ανοσοθεραπεία

Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)

- Ενεργοποίηση της αυτοανοσίας
 - Μπλοκάρει τους αυτορυθμιστικούς μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος
 - ενεργοποίηση των T-κυττάρων
- Αποτελεσματική στην καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων
- Αύξηση της επιβίωσης σε ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου
- Αυτοάνοσες παρενέργειες

Immune Checkpoint–Blocking Antibodies

Drug	Target
Ipilimumab	CTLA-4
Nivolumab	PD-1
Pembrolizumab	PD-1
Atezolizumab	PD-L1
Avelumab	PD-L1
Durvalumab	PD-L1

- CTLA4 : cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4
- PD-1: programmed cell death protein 1
- PD-L1: programmed cell death ligand 1

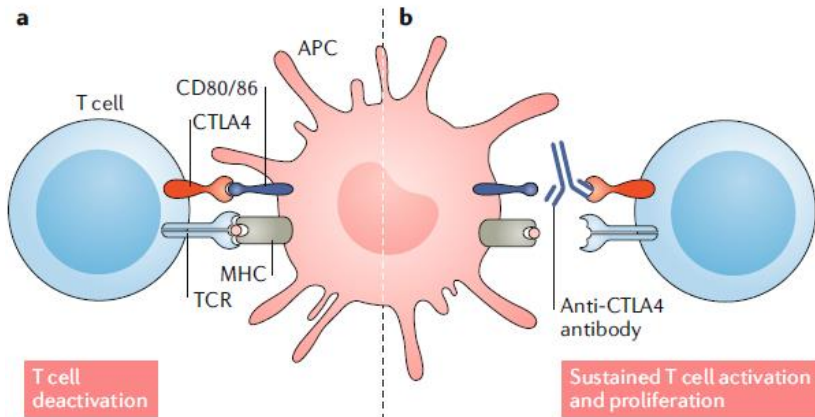
Ενδείξεις ανοσοθεραπείας

Table 1 | FDA-approved checkpoint inhibitors for cancer immunotherapy

Therapeutic	Molecular target	Indication	Year of FDA approval ¹¹⁰
Nivolumab	PD-1	Melanoma	2013
		NSCLC	2014
		Renal cell carcinoma	2015
		Hodgkin lymphoma	2016
		Head and neck cancer	2016
		Urothelial carcinoma	2017
		Hepatocellular carcinoma	2017
		Microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer	2017
Pembrolizumab	PD-1	Melanoma	2014
		NSCLC	2015
		Hodgkin lymphoma	2017
		Urothelial carcinoma	2017
		Head and neck cancer	2017
		PD-L1 ⁺ gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma	2017
		Microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient solid tumours	2017
Atezolizumab	PD-L1	Urothelial carcinoma	2016
		NSCLC	2016
Durvalumab	PD-L1	Urothelial carcinoma	2017
Avelumab	PD-L1	Merkel cell carcinoma	2017
		Urothelial carcinoma	2017
Ipilimumab	CTLA4	Melanoma	2011
		Melanoma in combination with nivolumab	2014

CTLA4, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1.

CTLA4 checkpoint inhibition



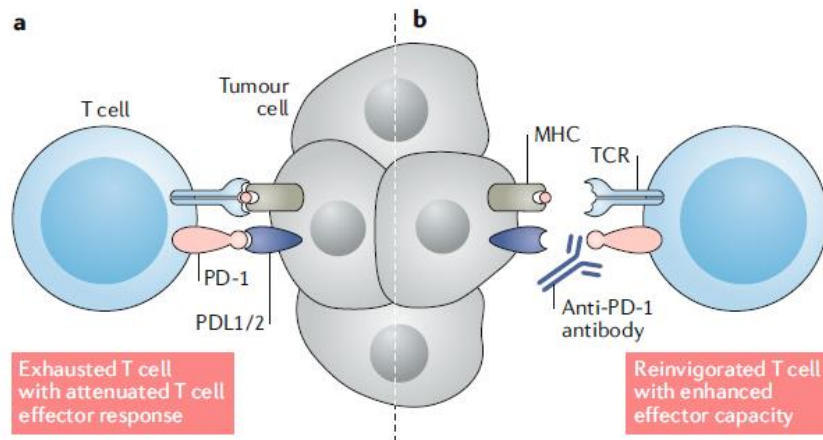
- Ενεργοποίηση T-cells (λεμφοκύτταρα)
 - Παρουσίαση του αντιγόνου
 - 2ο σήμα -> σύνδεση του CD28 με CD80 ή 86
- Η ενεργοποίηση των T-cells
 - Αύξηση την έκφραση του CTLA4 στην επιφάνεια των

➤ anti-CTLA4 checkpoint inhibitor

➤ Αύξηση της ενεργοποίησης των T-κυττάρων.

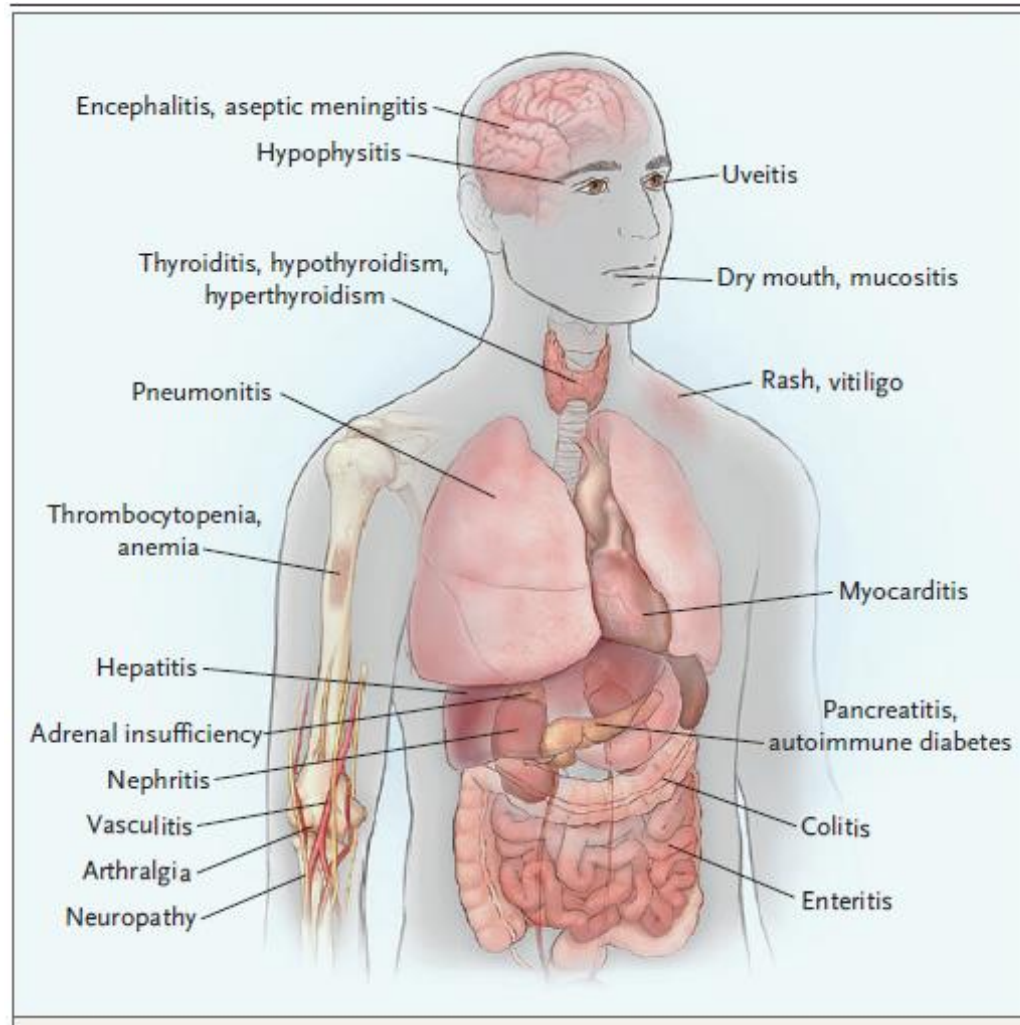
και
συνεπώς
συνγγένεια από ότι το CD28 -
> απενεργοποίηση των T-
κυττάρων

PD-1 and/or PD-L1 checkpoint inhibition



- Αναστολή των T- κυττάρων σε περιφερικούς ιστούς (καρκινικά κύτταρα)
- PD-1 συνδέεται με το PD-L1 (πολλούς ιστούς) ή το PD-L2 (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα)

Αυτοάνοσες παρενέργειες- immune-related adverse events (irAE)



Αυτοάνοσες παρενέργειες- immune-related adverse events (irAE)

Συχνότερες

➤ Ενδοκρινείς αδένες

- Διαταραχές του θυρεοειδούς
- Δυσλειτουργία υπόφυσης/ επινεφριδίων

➤ ΓΕΣ

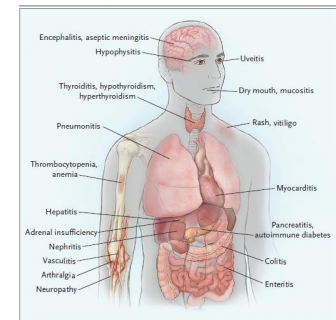
- Διάρροια
- Κολίτιδα
- Ναυτία

➤ Πνεύμονας

- Πνευμονίτιδα

➤ Δέρμα

- Εξάνθημα
- Κνησμός
- Λεύκη



Διαφορετικές εκδηλώσεις μεταξύ των διαφορετικών τάξεων ICI και των διαφορετικών τύπου καρκίνων

	CTL4 (OR)
Grade 3/4	31%
Κολίτιδα	8,7
Υποφυσίτιδα	6,5
Εξάνθημα	2,0

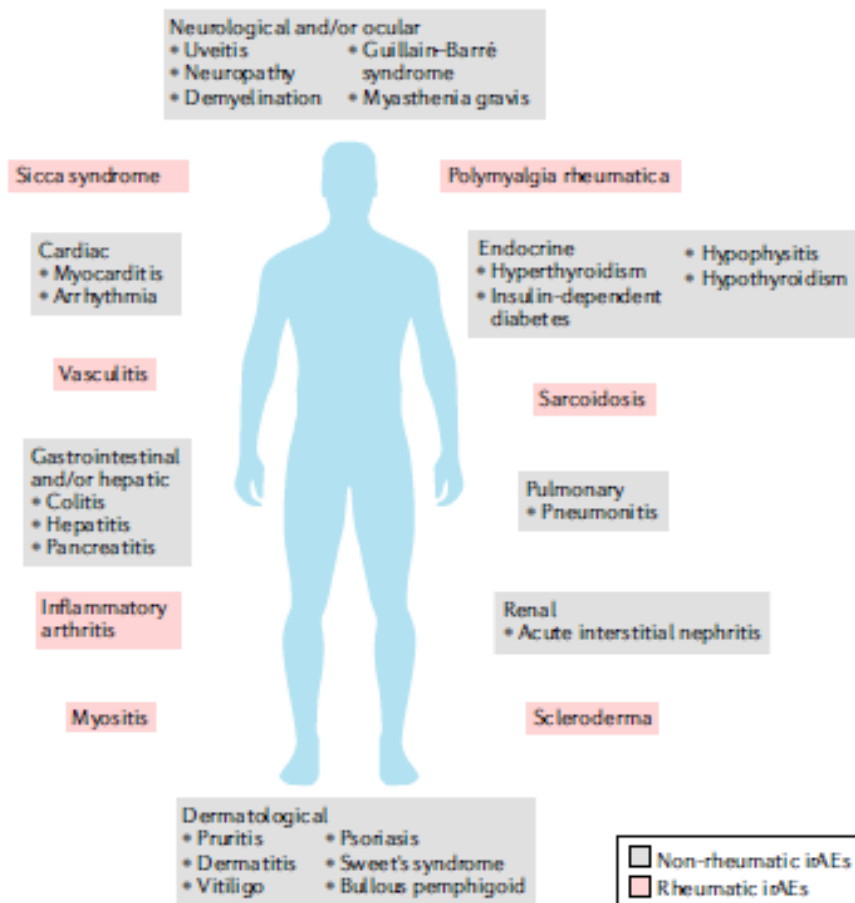
Διαφορετικές εκδηλώσεις μεταξύ των διαφορετικών τάξεων ICI και των διαφορετικών τύπου καρκίνων

	CTL4 (OR)	PD-1(OR)
Grade 3/4	31%	10%

Π
Υ
Α
Λ

- Ασθενείς με μελάνωμα
 - Πιο συχνά εκδηλώσεις από ΓΕΣ/ δέρμα
 - Μικρότερη συχνότητα πνευμονίτιδας

Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη χρήση ICI



- **Επιδημιολογία**
 - Όχι γνωστή
 - Δεν καταγράφονται
 - Μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και 2 χρόνια μετά από την έναρξη της αγωγής ή και μετά τη διακοπή της
 - Αρθραλγίες : 40%
- Σπάνιες οι σοβαρές εκδηλώσεις

Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη χρήση ICI

- Φλεγμονώδη αρθρίτιδα
- Ρευματική πολυμυαλγία
- Μυοσίτιδα

- Sicca symptoms- ξηρότητα βλενογόνων
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Ηωσινοφιλική περιτονιίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Αγγειίτιδα
 - ΚΝΣ
 - Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
 - Νεφρίτιδα του λύκου
 - Δερματικός λύκος

Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη χρήση ICI

- **Φλεγμονώδη αρθρίτιδα**

- 1-5%
- Πολυαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα
- Προσβολή μικρών και μεγάλων αρθρώσεων
- Συνήθως RF/anti-CCP απουσιάζουν
- Διαφορετικής βαρύτητας
- Διαβρώσεις, ύδραρθρο, τενοντοελυτρίτιδα



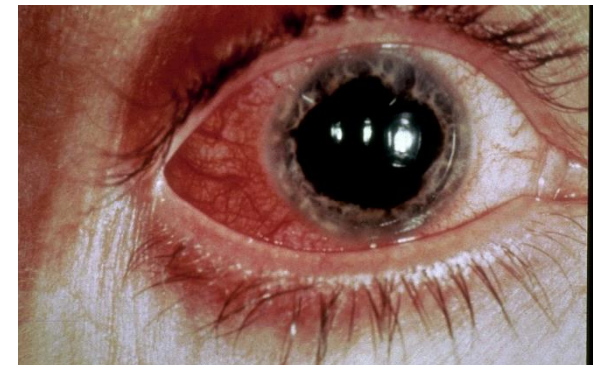
- **Εργαστηριακός έλεγχος**

- RF/anti-CCP /ANA
- ΤΚΕ, CRP
- Ακτινογραφίες, MRI, US

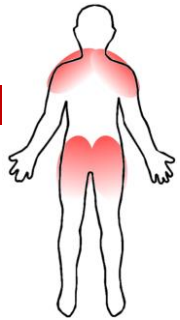


Φλεγμονώδη αρθρίτιδα

- **Αντιδραστική αρθρίτιδα**
 - Αξονική προσβολή
 - Οσφυαλγία, γλουταλγία
 - ουρηθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα
- RF/anti-CCP απουσιάζουν
- HLA B27



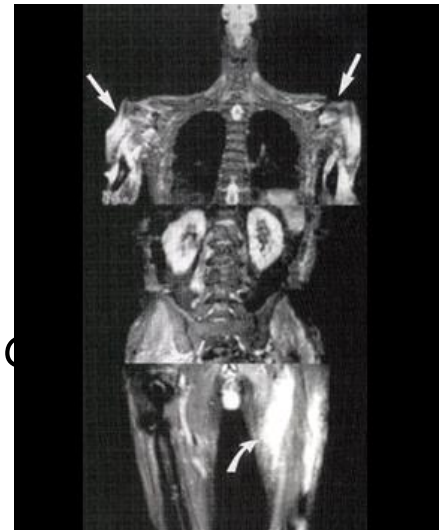
Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται τη χρήση ICI



- **Ρευματική πολυμυαλγία (ΡΠΜ)/ Κροταφική αρτηρίτιδα**
 - Πιο συχνή η ΡΠΜ
 - Άλγος στην αυχενική ωμική και πυελική ζώνη
 - Πρωινή δυσκαμψία
- **Αποκλεισμός συνύπαρξης κροταφικής αρτηρίτιδας**
 - Κροταφική κεφαλαλγία
 - Παροδική αμαύρωση
- Σπάνια θετική βιοψία κροταφικής αρτηρίας
- **Έλεγχος:**
 - RF/anti-CCP/ANA
 - CPK
 - TKE/CRP (δείκτης παρακολούθησης της ενεργότητας)

Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη χρήση ICI **Μυοσίτιδα**

- Σπάνια
- Κεντρομελική μυϊκή αδυναμία- σπάνια προσβολή περιφερικότερων μυών
- Προσβολή αναπνευστικών μυών / καρδιάς
- Σπάνια εξάνθημα τυπικό δερματομυοσίτιδας
- **Έλεγχος**
 - CPK, aldolase, AST, ALT, LDH
 - **troponin**
 - TKE/CRP
 - ANA,ENA
 - Ηλεκτρομυογράφημα/ MRI/βιοψία μυός
 - **Αντισώματα για μυασθένεια Gravis**



Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη χρήση ICI

- **Sicca συμπτώματα**
 - Anti-Ro/Anti-LA : negative
- **Συστηματικό σκληρόδερμα**
 - ελάχιστες περιπτώσεις
 - Έχει παρατηρηθεί κρίσιμη ισχαιμία σε ένα ασθενή υπο nivolumab (anti-PD-1) και ipilimumab.
- **Ηωσινοφιλική περιτονιίτιδα**
- **Σαρκοείδωση**
- **Αγγειίτιδα**
 - ΚΝΣ
 - Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
 - Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
- **Νεφρίτιδα του λύκου**
- **Δερματικός λύκος**
- **Αδιαφοροποίητο νόσημα συνδετικού ιστού**

Rheumatic irAE	Rheumatic disease comparator	Similarities to rheumatic disease	Differences from rheumatic disease
Inflammatory arthritis	RA	• Can cause erosive disease • Many patients with similar joint distribution (MCPs, PIs, wrists and knees)	• Tendon involvement more prominent early in course of disease • Early erosions • RF and CCP often negative • Not female-predominant
	SpA and PsA	• SpA features such as inflammatory back pain, enthesitis and dactylitis • Sterile urethritis and conjunctivitis with oligoarthritis (reactive arthritis-like)	• Concomitant psoriasis rarely reported • HLA-B27-positivity not reported • Early erosions
Polymyalgia rheumatica and/or GCA	Polymyalgia rheumatica and/or GCA	• Biopsy findings in GCA-like irAEs similar to the rheumatic disease comparator • Patients aged >50 years	• Patients with polymyalgia rheumatica-like disease do not always have elevated inflammatory markers • Some patients with polymyalgia rheumatica-like disease not responsive to low-dose prednisone
Inflammatory myopathy	Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotizing myopathy	• Range of creatine kinase is 10–100 IU/l (upper limit of normal) • Biopsy results are consistent with dermatomyositis, polymyositis or immune-mediated necrotizing myopathy • Can have myasthenia with myositis	• Classic dermatomyositis rash rare • Response to intravenous immunoglobulin may be less effective in irAE
Sicca syndrome	Sjogren syndrome	• Dry mouth responds to treatment with sialagogues • Dry mouth and eyes common	• anti-Ro and anti-La antibodies rare • Rare parotitis

Ποιοι θα εμφανίσουν αυτοάνοσες εκδηλώσεις;

- De novo events ή λανθάνον υποκείμενο νόσημα;
- Μελέτες δεν έχουν συσχετίσει την εμφάνιση των αυτοάνοσων παρενεργειών με
 - Αντισώματα
 - HLA

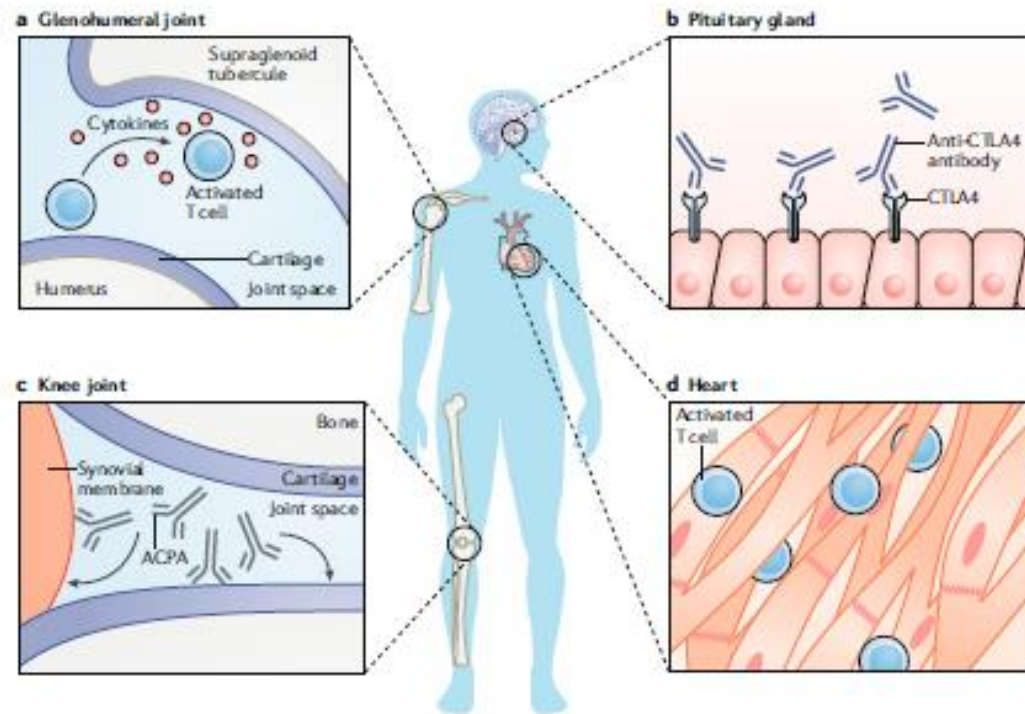


Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors



- 400 ασθενείς
- 3,5% εμφάνισαν ρευματικές εκδηλώσεις
- 85% φλεγμονώδη αρθρίτιδα
 - 1/3 προδιάθεση
 - Ψωρίαση
 - Ιριδοκυκλίτιδα
 - ACPA (+)

Παθογενετικοί μηχανισμοί



- **a)** Generalized immune activation
- **b)** Direct off-target effects of checkpoint inhibitors
- **c)** Pre-existing asymptomatic autoimmunity
- **d)** Off-target effects of T cell-mediated
 - epitope spreading resulting in autoantigen targeting

Θεραπεία

- Συνεργασία ειδικοτήτων
- Πόσο σοβαρή είναι η κλινική εικόνα
 - Κλινικό σύνδρομο
 - Όργανο στόχος
- Θα συνεχίσει ο ασθενής την ανοσοθεραπεία;
 - Παρενέργειες- συγχορήγηση
- Υπάρχουν συνοσηρότητες;
- **Παρακολούθηση και μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας**

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brissell, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. Ernstoff, Jennifer M. Gardner, Pamela Ginex, Sigrun Hallmeyer, Jennifer Holter Chakrabarty, Natasha B. Leighl, Jennifer S. Mammen, David F. McDermott, Aung Naing, Loretta J. Nastoupil, Tanyanika Phillips, Laura D. Porter, Igor Puzanov, Cristina A. Reichner, Bianca D. Santomasso, Carole Seigel, Alexander Spira, Maria E. Suarez-Almazor, Yinghong Wang, Jeffrey S. Weber, Jedd D. Wolchok, and John A. Thompson in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network

Γενικές συστάσεις

- Ιστορικό
- Κλινική εξέταση
- **Παραπομπή σε Ρευματολόγο**
 - Grade 2/3
 - Φλεγμονώδη αρθρίτιδα
 - αν συμπτώματα > 4 εβδομάδες
- **Θεραπεία**
 - ΜΣΑΦ
 - Κορτικοστεροειδή
 - DMARDS/ bDMARDS

Φλεγμονώδη αρθρίτιδα- Θεραπεία

Grading	Management
All grades	Clinicians should follow reports of new joint pain to determine whether inflammatory arthritis is present; question whether symptom new since receiving ICPI
G1: Mild pain with inflammation on therapy, no joint swelling	Cautious ICPI
G2: Moderate pain with inflammation on therapy, joint swelling	Consider DMARD
G3-4: Severe pain with inflammation on therapy, joint swelling, disabling; limiting self-care ADL	Initiate oral prednisone 0.5-1 mg/kg If failure of improvement after 4 weeks or worsening in meantime, consider synthetic or biologic DMARD Synthetic: methotrexate, leflunomide Biologic: consider anticytokine therapy such as TNF- α or IL-6 receptor inhibitors. (Note: As caution, IL-6 inhibition can cause intestinal perforation; while this is extremely rare, it should not be used in patients with colitis.) Test for viral hepatitis B, C, and latent/active TB test prior to DMARD treatment Referral to rheumatology.

- Έγκαιρη διάγνωση για αποφυγή διαβρώσεων
- Έναρξη DMARD νωρίς- ανάγκη για μακροχρόνια αγωγή
- Ενδοαρθρική θεραπεία για ολιγοαρθρίτιδα

Μυοσίτιδα

Grading	Management
G1: Mild weakness with or without pain	Continue ICPI If CK is elevated and patient has muscle weakness, may offer oral corticosteroids, and treat as G2 Offer analgesia with acetaminophen or NSAIDs if there are no contraindications
G2: Moderate weakness with or without pain, limiting age-appropriate instrumental ADL	Hold ICPI temporarily and may resume upon symptom control, if CK is normal and prednisone dose < 10 mg; if worsens, treat as per G3 NSAIDs as needed Referral to rheumatologist or neurologist If CK is elevated three times or more, initiate prednisone or equivalent at 0.5-1 mg/kg <u>May require permanent discontinuation of ICPI in most patients with G2 symptoms and objective findings (elevated enzymes, abnormal EMG, abnormal muscle MRI or biopsy)</u>
G3-4: Severe weakness with or without pain, limiting self-care ADL	<u>Hold ICPI until G1 or less while off immune suppression and permanently discontinue if any evidence of myocardial involvement</u> Consider hospitalization for severe weakness Referral to rheumatologist or neurologist Initiate prednisone 1 mg/kg or equivalent. Consider 1-2 mg/kg of methylprednisolone IV or higher-dose bolus if severe compromise (weakness severely limiting mobility, cardiac, respiratory, dysphagia) Consider plasmapheresis Consider IVIG therapy Consider other immunosuppressant therapy, such as methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil, if symptoms and CK levels do not improve or worsen after 4-6 weeks; rituximab is used in primary myositis but caution is advised given its long biologic duration

Ρευματική πολυμυαλγία

Grading	Management
G1: Mild stiffness and pain	Continue ICPI Initiate analgesia with acetaminophen and/or NSAIDs if there are no contraindications
G2: Moderate stiffness and pain, limiting age-appropriate instrumental ADL	Consider holding ICPI and resuming upon symptom control, prednisolone < 10 mg; if worsens, treat as per G3 Initiate prednisone 20 mg/d or equivalent; if symptoms improve, start to taper dose after 3-4 weeks If no improvement or need for higher dosages after 4 weeks, escalate to G3 Consider referral to rheumatology
G3-4: Severe stiffness and pain, limiting self-care ADL	Hold ICPI and may resume, in consultation with rheumatology, if recover to G1 or less; however, note that cases of toxicity returning upon rechallenge have been reported. Referral to rheumatology Should initiate prednisone 20 mg/d or equivalent. If no improvement or need for higher dosages for prolonged time, may offer a corticosteroid-sparing agent such as methotrexate or IL-6 inhibition with tocilizumab (Note: As caution, IL-6 inhibition can cause intestinal perforation; while this is extremely rare, it should not be used in patients with colitis or GI metastases). Consider admission for pain control

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. Ernstoff, Jennifer M. Gardner, Pamela Ginex, Sigrun Hallmeyer, Jennifer Holter Chakrabarty, Natasha B. Leighl, Jennifer S. Mammen, David F. McDermott, Aung Naing, Loretta J. Nastoupil, Tanyanika Phillips, Laura D. Porter, Igor Puzanov, Cristina A. Reichner, Bianca D. Santomasso, Carole Seigel, Alexander Spina, Maria E. Suarez-Almazor, Yinghong Wang, Jeffrey S. Weber, Jedd D. Wolchok, and John A. Thompson in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network

➤ **All recommendations are expert consensus based, with benefits outweighing harms, and strength of recommendations are moderate**

Πότε διακόπτουμε τους ICI

- $\geq$ grade 3 : προσωρινή ή μόνιμη διακοπή ανοσοθεραπείας
- Επιθυμία του ασθενούς να μη χάσει το όφελος από την ανοσοθεραπεία
- Επαναχορήγηση ανοσοθεραπείας μετά από διακοπή για σοβαρή μυοσίτιδα σε 2 ασθενείς ήταν καλά ανεκτή χωρίς υποτροπή της μυοσίτιδας

• **Ann Rheum Dis Month 2018**

Είναι αντένδειξη προϋπάρχον αυτοάνοσο νόσημα για τη λήψη ICI;

- 75%
 - έξαρση του υποκείμενου νοσήματος
 - Οποιαδήποτε irAEs
 - Ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή εμφάνισαν λιγότερες irAEs
 - Κορτικοστεροειδή /ανοσοκατασταλτικά για τη θεραπεία
 - Οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκε να διακόψουν τη θεραπεία με ICI

Ερωτήματα

- Η συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή /DMARDs είναι ασφαλής;
 - Καλά ανεκτή
 - Άγνωστη η μακροχρόνια συγχορήγηση
- Επηρεάζει την απάντηση του καρκίνου η θεραπεία για τις ρευματολογικές εκδηλώσεις;

Συμπεράσματα

- ✓ Η ανοσοθεραπεία αυξάνει την επιβίωση των ασθενών με κακοήθεια
- ✓ Η τροποποίηση της απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος έχει οδηγήσει σε αυτοάνοσες εκδηλώσεις που συσχετίζονται με την ανοσοθεραπεία
- ✓ Οι ρευματολογικές εκδηλώσεις δεν είναι συχνές αλλά μπορεί να εμφανιστούν και μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας

Συμπεράσματα

- Θεραπεία με τη συνεργασία ρευματολόγου και ογκολόγου
- Ερωτήματα να απαντηθούν
 - Ασφάλεια συγχορήγησης cDMARD/bDMARDs με ανοσοθεραπεία
 - Επίδραση της ανοσοτροποποιητικής αγωγής στην απάντηση στη θεραπεία