

Onkologische Schwerpunktpraxis Tiergarten

Immuncheckpoint-Inhibitoren – Management von Nebenwirkungen

Dr. Jobst v. Einem

einem@onkologie-tiergarten.de

Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Onkologie Tiergarten

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

Servier, Daiichi Sankyo

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

KEINE

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

KEINE

5. Honorare

Novartis, Daiichi Sankyo

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

Forschungstiftung Gastroenterologie

7. Andere finanzielle Beziehungen

KEINE

8. Immaterielle Interessenkonflikte

Mitgliedschaft AIO, ESMO, ASCO, DGHO, DGIM

Seit Jahren entstehen jedes Jahr multiple neue Indikationen für eine Therapie mit Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICI) ...

- Anti-PD1-Antikörper:
 - Cemiplimab, Nivolumab, Pembrolizumab
- Anti-PD-L1-Antikörper:
 - Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab
- Anti-CTLA4-Antikörper:
 - Ipilimumab, Tremelimumab
- Anti-LAG3-Antikörper:
 - Relatlimab

In 2019 waren
40% aller “Krebspatienten“ in den USA
geeignet eine Therapie mit ICI zu erhalten*

Evidenz für das Management von immun-vermittelten Nebenwirkungen (irAE)...

- aus Fallberichten
- aus Fallserien
- aus systematischen Übersichtsarbeiten
- wenige nicht-randomisierte prospektive Studien

ASCO Guidelines (2021):

- „Guideline development involved a systematic literature review and an informal consensus process. The systematic review focused on evidence published from 2017 through 2021.“
- „Because of the paucity of high-quality evidence, recommendations are based on expert consensus.“

Gliederung

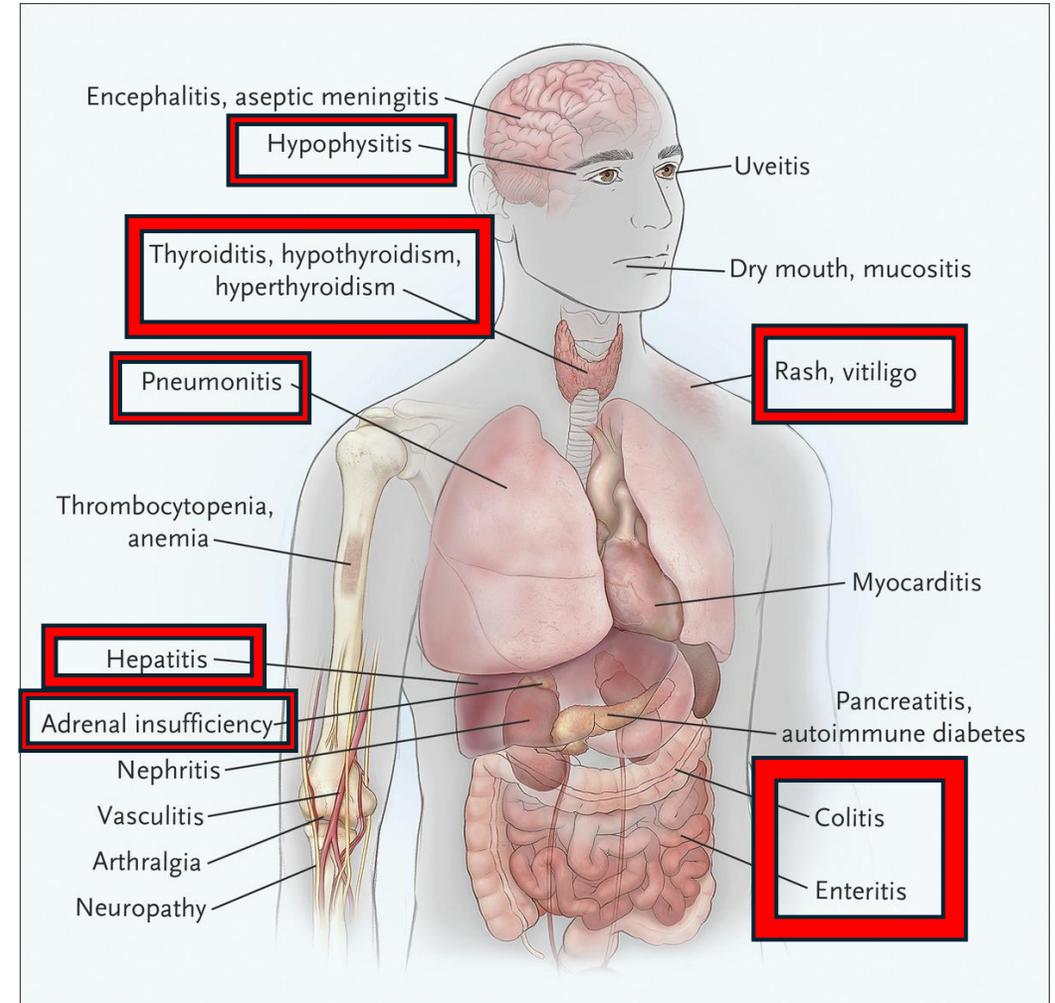
1. Prävention von irAE

2. Was tun bei „Verdacht auf..... irAE“

- Diagnostik
- Therapie
- Re Exposition

3. Beispiele

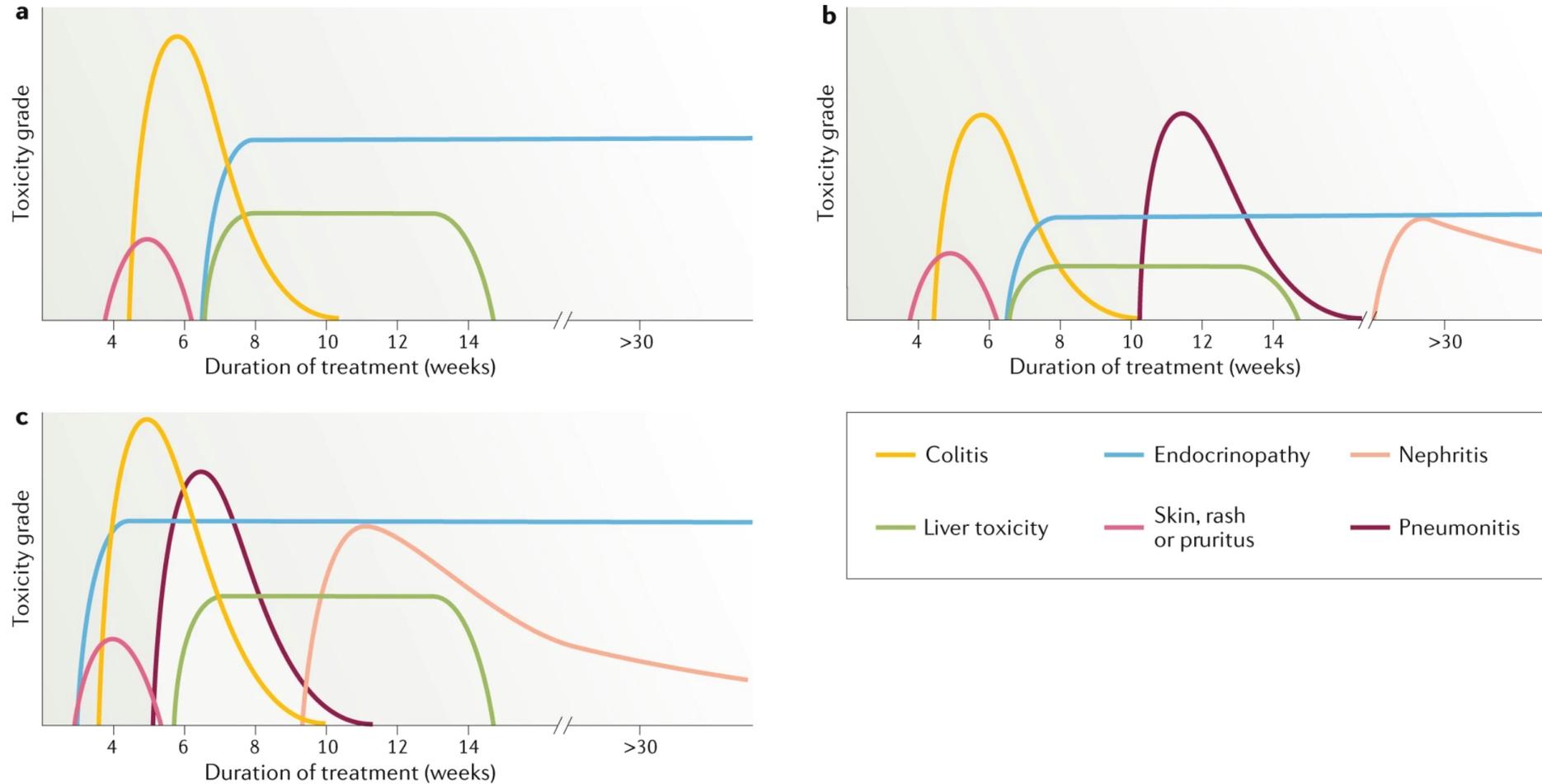
- Gastrointestinale irAE
- Renale irAE



1. Prävention von irAE

- Kinetik
- Diagnostik vor Einleitung
- Monitoring
- Risikosituationen
 - vorbestehende Autoimmunerkrankung
 - Organ- oder Stammzelltransplantation
 - Organdysfunktionen
 - Kombinationstherapien

Kinetik der irAE



a) Ipilimumab // b) PD1 oder PD-L1 // c) Ipilimumab + PD1

Diagnostik vor Therapieeinleitung

Anamnese	<ul style="list-style-type: none">• Allg. Anamnese• Fokus auf Vorerkrankungen (z.B. Autoimmunerkrankungen, Endokrinopathien, Infektionskrankheiten, Neuropathien, Organ-spezifische Erkrankungen)
Labor	<ul style="list-style-type: none">• Differentialblutbild,• Elektrolyte, Blutglukose, HbA1c, Kreatinin, GFR,• Bilirubin, AST, ALT, γGT, AP• CRP, CK, hochsensitives Troponin,• TSH, fT4, Cortisol
Apparative Diagnostik	<ul style="list-style-type: none">• EKG• Ggf. Lungenfunktionsdiagnostik und TTE bei respiratorischer Symptomatik, Vorerkrankung und/oder reduzierter SpO₂

Monitoring

Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Übersicht der Organsysteme • Abfrage möglicher neuer Symptome • Allgemeinzustand, Vitalparameter
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild • Elektrolyte und Blutglukose • Kreatinin, GFR • Bilirubin, AST, ALT, γGT, AP • CRP • CK, hochsensitives Troponin • Min. alle 4 Wochen: TSH, fT4
Apparative Diagnostik	Bedarfs- und Symptomorientiert

1. Prävention von irAE

- Risikosituationen
 - vorbestehende Autoimmunerkrankung
 - Organ- oder Stammzelltransplantation
 - Organdysfunktionen
 - Kombinationstherapien

Detaillierte Aufklärung + interdisziplinäres Betreuungsteam vor Einleitung der ICI-Therapie aufstellen

Autoimmunerkrankung

- war häufig Ausschlusskriterium in den Zulassungsstudien
- sehr limitierte Datenlage
 - 40 – 50% d. Pat. entwickeln einen Schub Ihrer Erkrankung
 - Rolle der aktive Autoimmunerkrankung bei ICI-Therapieeinleitung ist ungeklärt
 - CTLA4-basierte Therapie führt häufiger und zu schwerwiegenderen irAE
- zumeist gut behandelbar – nur 12 – 21% der Fälle mussten ICI dauerhaft absetzen
- Zumeist Kortison ausreichend
- Einsatz von Immunsuppression, - Modulation bei 20 – 50%

Glukokortikoid und/oder immunsuppressive Therapie vor Start ICI-Therapie reduzieren!

Tison A, 2022 Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases

Panhaleux, M. et al. 2022, Anti-programmed death ligand 1 immunotherapies in cancer patients with pre-existing systemic sclerosis: A postmarketed phase IV safety assessment study

Haanen j et al, 2020 Annal Onc, Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy

Schneider et al. 2021, Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Organ- oder Stammzelltransplantation

- Abstoßung solider Organtransplantate und Auslösung einer GvHD denkbar
- Keine prospektiven Daten vorhanden
- Retrospektive Fallserien zeigen erhöhtes Risiko innerhalb der ersten Wochen nach Start einer ICI Therapie
 - meisten Daten liegen für Z.n. allogener SZT vor

Ist möglich, wenn...

- interdisziplinäre Einzelfallabwägung
- unter engmaschiger Funktionskontrolle des transplantierten Organs / GvHD

Ijaz A 2019 Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation

Murakami N, et al. 2020, A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant

Koehler N et al, 2021 The Role of Immune Checkpoint Molecules for Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

Schneider et al. 2021, Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Organdysfunktionen

- aktuell besteht KEINE Anwendungsbeschränkung bei relevanten Organdysfunktionen
- Schweregrad eines irAEs kann sich erhöhen

Kombinationstherapien

- verstärktes Auftreten höhergradiger irAEs möglich
- Kombination Strahlentherapie und ICI
 - Verstärkung strahlentherapie-assoziiierter Nebenwirkungen denkbar, aber Meta-Analyse zeigte keine zusätzl. Toxizität
- Kombination Immunmodulator und ICI
 - letale Nebenwirkungen bei Lenalidomid/Pomalidomid in Kombination mit Pembrolizumab
- Kombination TKI mit ICI
 - Pneumonitis Inzidenz (25,7 % vs. 4,6 % mit TKI -Monotherapie)

Sha M et al, 2020 Radiother Oncol, Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: A systematic review and meta-analysis

Mateos M et al, 2019 Lancet Haematology Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial

Usmani S 2019 Lancet Haematology, Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naive multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial

Oshima Y, 2019 Jama Oncol, EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer

Gliederung

1. Prävention von irAE
2. **Was tun bei „Verdacht auf..... irAE“**
 - **Diagnostik**
 - **Therapie**
 - **Re Exposition**
3. Beispiele
 - Gastrointestinale irAE
 - Renale irAE

Was tun bei „Verdacht auf..... irAE“

- **Diagnostik**

Allgemein	<ul style="list-style-type: none">• Anamnese, zeitlichem Zusammenhang von ICI-Therapie und möglichen irAE-Symptomen??• Ausschluss infektiöser Ursache• Ausschluss Tumorprogress als Ursache DD Pseudoprogress• Ausschluss Verschlechterung einer vorbestehenden Begleiterkrankung als Ursache• Evaluation von Begleitmedikation und möglichen anderen Noxen
Körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none">• Orientierende klinische Untersuchung inklusive orientierende neurologische Untersuchung und Untersuchung der Haut• Bestimmung von Gewicht und Vitalparametern inkl. SpO2
Labordiagnostik	<ul style="list-style-type: none">• Differenzialblutbild• Elektrolyte und Blutglukose• Kreatinin, GFR• Bilirubin, AST, ALT, yGT, AP• CRP• CK, hochsensitives Troponin• TSH, fT4, Cortisol

Was tun bei „Verdacht auf..... irAE“

- **Graduierung**

!!Frühzeitiger interdisziplinärer Austausch!!

CTCAE - Grad	
<p>1</p> <p>Mild. Asymptomatisch oder geringe Symptome, kein Interventionsbedarf</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fortführung der ICI-Therapie unter engmaschiger Laborwert- und/oder Symptomkontrolle • Cave bei kardialer, neurologischer und selten hämatologischer Tox
<p>2</p> <p>Moderat. Geringe Symptome, Interventionsbedarf, Einschränkung von Alltagstätigkeiten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der ICI-Therapie • Therapie mit Glukokortikoiden in Äquivalenzdosis von Prednison 0,5 - 1 mg/kg KG (Körpergewicht) • Bei Persistenz \geq 72h oder Verschlechterung \rightarrow Ergänzung um zusätzliche Immunsuppression • Bei Besserung auf \leq G1 Dosisreduktion Glukokortikoid und Absetzen über 4 Wochen • Ambulante Versorgung meist möglich
<p>3</p> <p>Schwer. Medizinisch relevant, ggf. Hospitalisierung erforderlich, deutliche Einschränkung von Alltagstätigkeiten</p>	<p>s.o. PLUS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide in Äquivalenzdosis von Prednison 1 - 2 mg/kg KG, initial eher intravenös z.B. Methylprednisolon • Bei Symptomreduktion auf \leqG1, Reduktion und Absetzen Glukokortikoid innerhalb von 4 - 6 Wochen • Meist Hospitalisierung
<p>4</p> <p>Lebensbedrohlich. Dringender Interventionsbedarf</p>	<p>s.o. PLUS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon in einer Dosierung von 2 mg/kg KG oder Äquivalenzdosis

Therapiegrundsätze ESMO

To minimise the occurrence of CS-induced AEs, the following general guidance is proposed²:

- The lowest effective CS dose should be prescribed for the shortest possible duration, which, in general will be several weeks for grade ≥ 3 irAEs, including tapering
- CS therapy tapering or discontinuation only on medical advice
- Lifestyle adaptations to minimise the risk of CS-induced AEs

lacking. Several CS-sparing immune-modulating agents have been used in severe or CS-refractory irAEs, including:

- Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs):
 - Tumour necrosis factor (TNF)- α inhibitors (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab)
 - Gut-specific immunosuppressants (vedolizumab)
 - Anti-B-cell cluster of differentiation (CD)20 monoclonal antibodies (rituximab, obinutuzumab, ocrelizumab)
 - Anti-interleukin (IL) 6 receptor (IL-6R) therapies (tocilizumab, sarilumab)
 - Anti-IL-4R α therapy (dupilumab)
 - Anti-IL-17A therapies (secukinumab, ixekizumab, brodalumab)^{3,4}
 - Anti-IL-23 α antibody (guselkumab)⁵
 - Anti-IL-12 and IL-23 therapy (ustekinumab)⁵
 - Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4; abatacept)⁶
 - Anti-CD52 (alemtuzumab)⁷
 - Anti-thymocyte globulin therapy⁸
- Conventional synthetic (cs)DMARDs, including mycophenolate mofetil (MMF), calcineurin inhibitors, cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, sulfasalazine and hydroxychloroquine
- Targeted synthetic DMARDs, including Janus kinase inhibitors such as tofacitinib and baricitinib
- Other immunomodulators such as intravenous immunoglobulin (IVIG)

Therapiegrundsätze ASCO

It is recommended that clinicians manage toxicities as follows:

- Patient and family caregivers should receive timely and up-to-date education about immunotherapies, their mechanism of action, and the clinical profile of possible irAEs before initiating therapy and throughout treatment and survivorship.
- There should be a high level of suspicion that new symptoms are treatment-related.
- In general, ICPi therapy should be continued with close monitoring for grade 1 toxicities, except for some neurologic, hematologic, and cardiac toxicities.
- Consider holding ICPis for most grade 2 toxicities and resume when symptoms and/or laboratory values revert \leq grade 1. Corticosteroids (initial dose of 0.5-1 mg/kg/d of prednisone or equivalent) may be administered.
- Hold ICPis for grade 3 toxicities and initiate high-dose corticosteroids (prednisone 1-2 mg/kg/d or equivalent). Corticosteroids should be tapered over the course of at least 4-6 weeks. If symptoms do not improve with 48-72 hours of high-dose steroid, infliximab may be offered for some toxicities.
- When symptoms and/or laboratory values revert \leq grade 1, rechallenging with ICPis may be offered; however, caution is advised, especially in those patients with early-onset irAEs. Dose adjustments are not recommended. Rechallenge with PD-1/PD-L1 monotherapy may be offered in patients with toxicity from combined therapy with a CTLA-4 antagonist once recovered to \leq grade 1.
- In general, grade 4 toxicities warrant permanent discontinuation of ICPis, except for endocrinopathies that have been controlled by hormone replacement.

All recommendations in this guideline are consensus based with benefits outweighing harms.

Therapie - Kortison

- Keine Daten für Auswahl des initialen Glukokortikoids
- Internationale Leitlinien empfehlen
 - Prednison/Prednisolon oder Methylprednisolon
- Dauer der höherdosierten Behandlung und Dosisreduktion (Tapering) richten sich nach Art und Schweregrad des irAE, der initialen Glukokortikoiddosis sowie der Kinetik des irAE-Ansprechens.

Therapie - Kortison

Wirkstoff	Prednison	Prednisolon	Dexamethason	Hydrocortison	Methylprednisolon
Relative glucocorticoide Potenz	4	4	30	1	5
Relative mineralocorticoide Potenz	0,6	0,6	0	1	0
Äquivalenzdosis	5 mg	5 mg	0,75 mg	20 mg	4 mg
Cushing Schwellendosis	7,5 mg	7,5 mg	1 mg	30 mg	6 mg

Therapie – Kortison – Dosisreduktion / Tapering

Zeitraum	<ul style="list-style-type: none">• Dosisreduktion über 4 – 6 Wochen• Regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolle, CAVE: Verschlechterung/Wiederauftreten von irAE frühzeitig bemerken – sind nicht selten!!
Intervall	<ul style="list-style-type: none">• Dosisreduktion um 10 mg Prednisonäquivalent alle 3 – 7 Tage, sofern keine Verschlechterung eintritt• Ab Dosis von 10 mg Prednisonäquivalent/d, weiter Reduktion um 5 mg alle 3 – 7 Tage• Ggf. Wechsel auf Hydrocortison in physiologischer Dosierung (10 mg morgens, 5 mg nachmittags) bei Reduktion Prednisonäquivalent auf <5 mg/d
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none">• Nach initialer i.v-Therapie Dosisreduktion über ≥ 4 Wochen

Vermeidung und Reduktion von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen

<p>Vor Start Glukokortikoid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung über Nebenwirkungen inkl. Info: diese Behandlung nicht ohne ärztliche Rücksprache abrupt abzusetzen • Relevante aktive Infektionserkrankungen? • Optimierung möglicher Co-Morbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Katarakt, Glaukom, aktive Infektionen oder Osteoporose
<p>Während Glukokortikoid Therapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nikotinkarenz, reduzierter Alkoholkonsum, moderates Krafttraining und Kalzium (1200 mg/d) sowie Vitamin D (800-2000 IU/d), anraten • Regelmäßige Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen • Evaluation der Begleitmedikation, ggf. Ulkusprophylaxe einleiten • Individuell: regelmäßige Bestimmung von Blutdruck, Gewicht, Blutzucker, Blutbild, Elektrolyten, Leberfunktion, Kreatinin und CK
<p>Glukokortikoid ≥ 20 mg/d für ≥ 4 Wochen oder ≥ 30 mg/d für 3 Wochen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumocystis jirovecii pneumoniae (PJP) Prophylaxe durchführen • Herpes zoster Prophylaxe für Patient*innen mit z.B. Herpes zoster Reaktivierung
<p>(Geplante) längerfristige Glukokortikoidtherapie >3 Monate</p>	<p>Osteoporoseprophylaxe und -screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochendichtemessung vor Therapiestart • Prophylaktische Verabreichung von Vitamin D und Kalzium • Moderates Krafttraining • Regelmäßige Verlaufskontrollen und ggf. spezifische Osteoporosetherapie
<p>Sonstiges</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Durchführung einer längerfristigen Glukokortikoidtherapie > 5 mg Prednisonäquivalent • Evaluation Glukokortikoid-sparender Alternativmedikation bei Scheitern der zeitgerechten (vollständigen) Reduktion der Glukokortikoidtherapie

ICI Re-Exposition nach irAE

- Entscheidung sehr organspezifisch
 - Orientierend ICI-Fortführung möglich
 - nach Auftreten eines irAE **Grades** ≤ 2 bei Erholung auf Grad ≤ 1
+
 - Reduktion auf ≤ 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag
 - Bei irAE-Grad ≥ 3 ist Risiko erneuter, höhergradiger irAE erhöht

ICI Re-Exposition nach irAE

- Datenlage = nur retrospektive Untersuchungen.
- Sicherheit:
 - Risiko eines erneuten Auftretens eines irAE bei Re-Exposition
 - liegt in der Literatur bei 14,8 % bis 71,4 %
 - Rate höhergradiger sekundärer irAE (Grad ≥ 3) lag in einer Metaanalyse bei 11,7 %
 - primäre und sekundäre irAE waren überwiegend gleich, neue irAE sind möglich

Gobbini E, Clin Lung Cancer 2020, Immune Checkpoint Inhibitors Rechallenge Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients

Mouri A, Cancer Chemother Pharmacol 2019, Clinical difference between discontinuation and retreatment with nivolumab after immune-related adverse events in patients with lung cancer

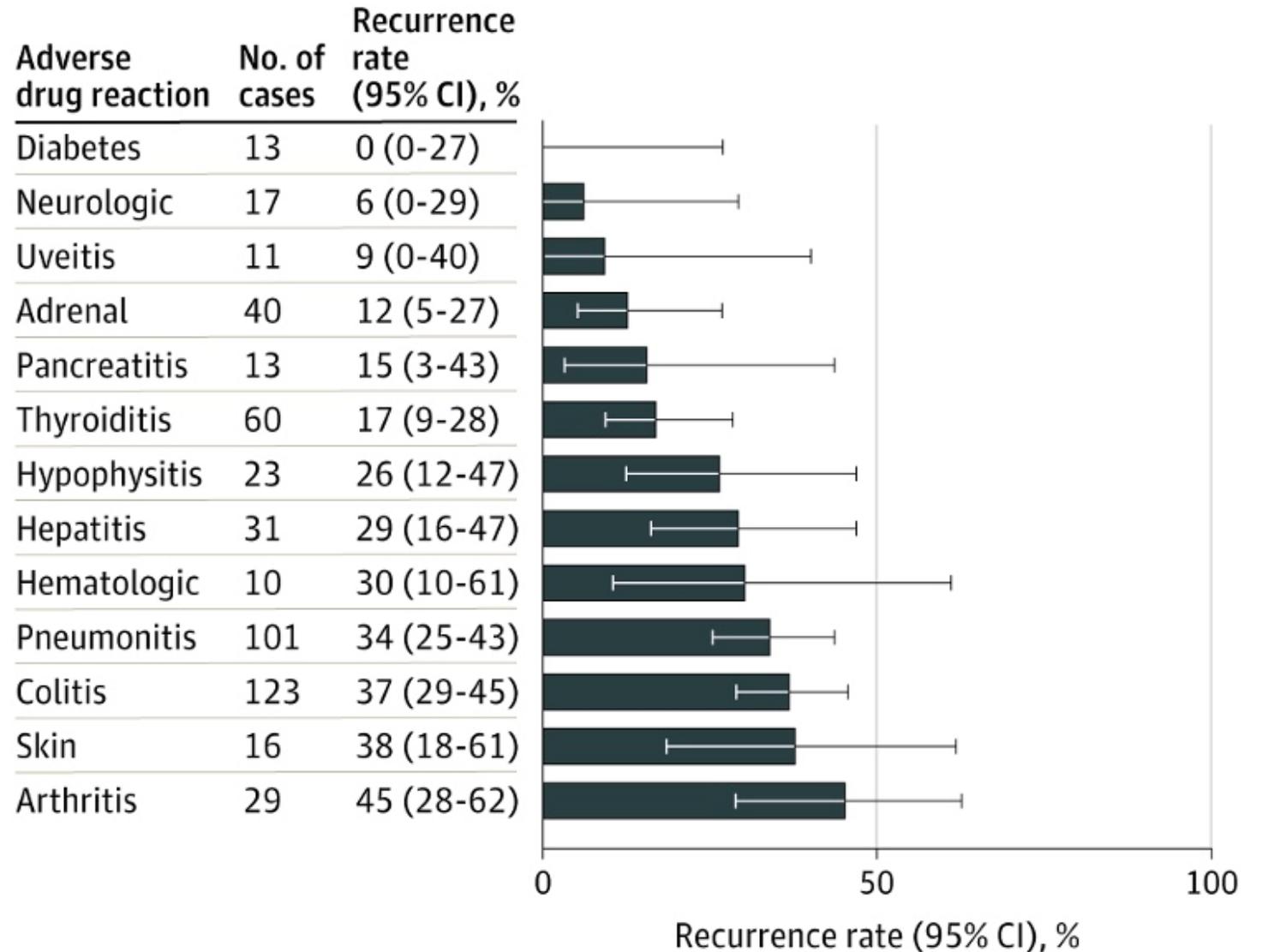
Zhao Q Front Immunol. 2021, Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis

Schneider et al. 2021, Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Haanen, Obeid et al 2022, Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

ICI Re-Exposition nach irAE - große retrospektiven Analyse mit 24 079 irAE

- in 28,8 % der Fälle ein ursprüngliches irAE nach ICI-Fortführung erneut auf.



ICI Re-Exposition nach irAE

- in 28,8 % der Fälle ein ursprüngliches irAE nach ICI-Fortführung erneut auf.
 - Colitis (relatives Risiko (RR): 1,77), Hepatitis (RR: 3,38) und Pneumonitis (RR: 2,26)
- endokrine Nebenwirkungen der Nebenniere geringeres Risiko (RR: 0,33)

Table 2. Factors Associated With the Recurrence of the Same Immune-Related Adverse Event

Initial irAE	No. (%)		Reporting OR (95% CI)	
	Recurrence after ICI rechallenge (n = 130)	No recurrence after ICI rechallenge (n = 322)	Univariate analysis	Multivariate analysis
ICI				
Anti-PD-1 or anti-PD-L1 alone	105 (80.8)	265 (82.3)	0.9 (0.54-1.52)	NA
Anti-CTLA-4 alone	7 (5.4)	15 (4.7)	1.16 (0.46-2.93)	3.5 (1.05-11.64)
Combination therapy	18 (13.8)	42 (13.0)	1.07 (0.59-1.94)	NA
Type of initial irAE^a				
Adrenal	5 (3.8)	35 (10.9)	0.33 (0.13-0.86)	NA
Arthritis	13 (10.0)	16 (5.0)	2.12 (0.99-4.55)	NA
Colitis	47 (36.2)	78 (24.2)	1.77 (1.14-2.75)	2.99 (1.60-5.59)
Diabetes	0	13 (4.0)	NA	NA
Hematological	3 (2.3)	7 (2.2)	1.06 (0.27-4.18)	NA
Hepatitis	11 (8.5)	22 (6.8)	1.26 (0.59-2.68)	3.38 (1.31-8.74)
Hypophysitis	6 (4.6)	17 (5.3)	0.87 (0.33-2.25)	NA
Mucositis	2 (1.5)	3 (0.9)	1.66 (0.27-10.06)	NA
Myocarditis	0	3 (0.9)	NA	NA
Myositis	2 (1.5)	7 (2.2)	0.7 (0.14-3.43)	NA
Nephritis	4 (3.1)	4 (1.2)	2.52 (0.62-10.25)	4.92 (0.94-25.64)
Neurological	3 (2.3)	16 (5.0)	0.45 (0.13-1.58)	NA
Pancreatitis	3 (2.3)	11 (3.4)	0.67 (0.18-2.43)	NA
Pneumonitis	36 (27.7)	67 (20.8)	1.46 (0.91-2.33)	2.26 (1.18-4.32)
Skin	6 (4.6)	10 (3.1)	1.51 (0.54-4.24)	3.21 (0.81-12.75)
Thyroiditis	11 (8.5)	50 (15.5)	0.5 (0.25-1.00)	0.37 (0.12-1.16)
Uveitis	1 (0.8)	10 (3.1)	0.24 (0.03-1.91)	NA
Vasculitis	1 (0.8)	0	NA	NA
Initial irAE				
Serious	118 (90.8)	297 (92.2)	0.83 (0.40-1.70)	NA
Fatal	8 (6.2)	13 (4.0)	1.56 (0.63-3.85)	NA

Abbreviations: CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; ICI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse event; NA, not applicable; OR, odds ratio; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand 1.

^a A case can have multiple initial irAEs; counts of initial irAEs exceeded the number of cases. Adjustment variables were age, sex, ICI regimen, type of initial irAE, case seriousness, and follow-up status.

ICI Re-Exposition nach irAE

- vermehrtes Auftreten irAEs
 - nach anti-CTLA4-Monotherapie oder ICI-Kombinationstherapie
 - Abhängig von Art und Schwere der Tox
 - bei kurzem Intervall zw. Start ICI Therapie und irAE

ICI Re-Exposition nach irAE – Strategien

- Deeskalation
 - Kombinationstherapie → Monotherapie
- ICI Klassenwechsel
 - CTLA4 → PD1/PD-L1
 - PD1/PD-L1 ~~→~~ CTLA4

1. Prävention von irAE

2. Was tun bei „Verdacht auf..... irAE“

- Diagnostik
- Therapie
- Re Exposition

3. Beispiele

- **Gastrointestinale irAE**
- **Renale irAE**

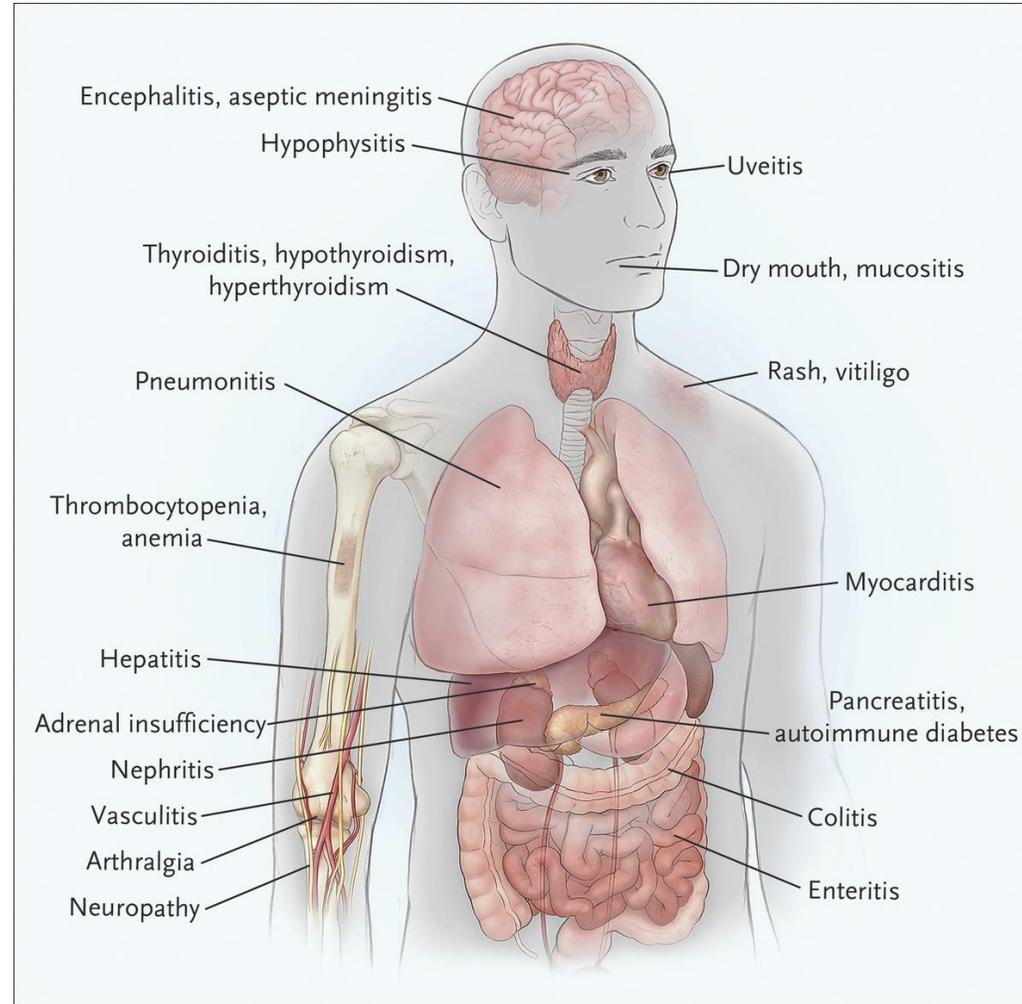


**Wenn Mayday,
dann Checkliste**

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

J. Haanen^{1†}, M. Obeid^{2,3,4†}, L. Spain^{5,6,7}, F. Carbonnel^{8,9}, Y. Wang¹⁰, C. Robert^{11,12}, A. R. Lyon^{13,14}, W. Wick^{15,16}, M. Kostine¹⁷, S. Peters⁴, K. Jordan^{18,19} & J. Larkin²⁰, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

¹Division of Medical Oncology, Netherlands Cancer Institute (NKI), Amsterdam, The Netherlands; ²Immunology and Allergy Service, CHUV, Lausanne; ³Lausanne Center for Immuno-oncology Toxicities (LCIT), CHUV, Lausanne; ⁴Department of Oncology, CHUV, Lausanne, Switzerland; ⁵Medical Oncology Department, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne; ⁶Department of Medical Oncology, Eastern Health, Melbourne; ⁷Monash University Eastern Health Clinical School, Box Hill, Australia; ⁸Gastroenterology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Universitaire Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre; ⁹Université Paris Saclay 11, Le Kremlin-Bicêtre, France; ¹⁰Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA; ¹¹Department of Medicine, Gustave Roussy Cancer Centre, Villejuif; ¹²Paris-Saclay University, Villejuif, France; ¹³Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, London; ¹⁴National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK; ¹⁵Neurology Clinic and National Centre for Tumour Diseases, University Hospital Heidelberg, Heidelberg; ¹⁶DKTK and Clinical Cooperation Unit NeuroOncology, DKFZ, Heidelberg, Germany; ¹⁷Department of Rheumatology, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; ¹⁸Department of Haematology, Oncology and Palliative Medicine, Ernst von Bergmann Hospital Potsdam, Potsdam; ¹⁹Department of Haematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany; ²⁰Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK



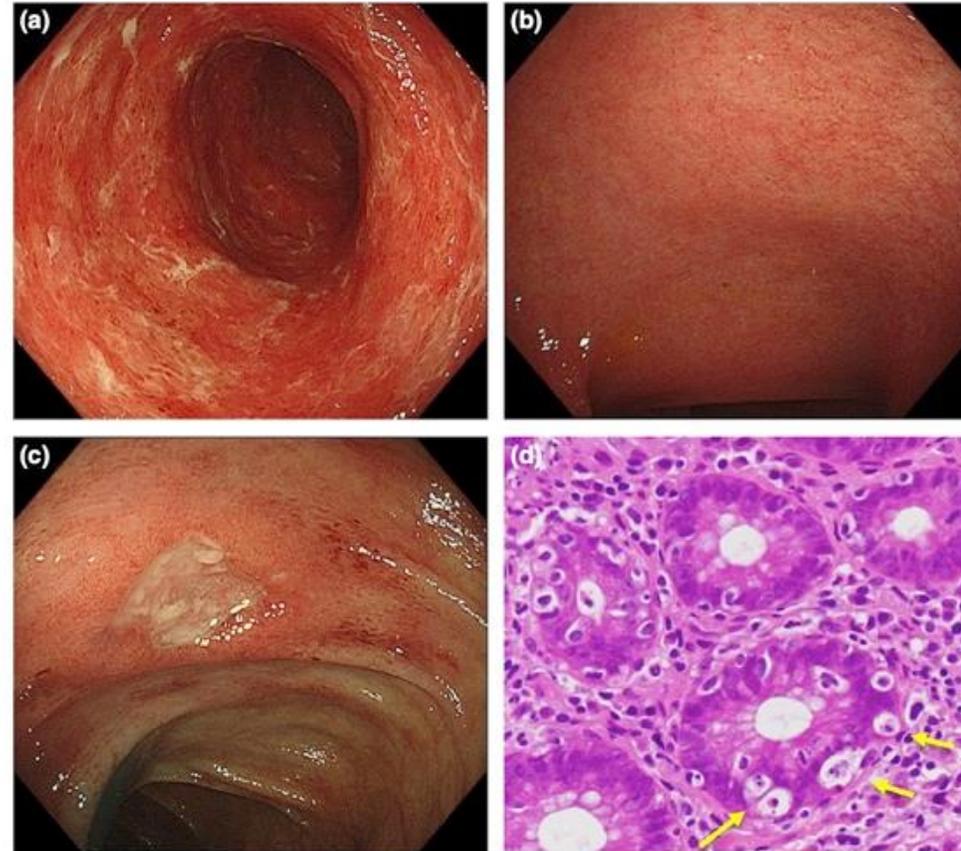
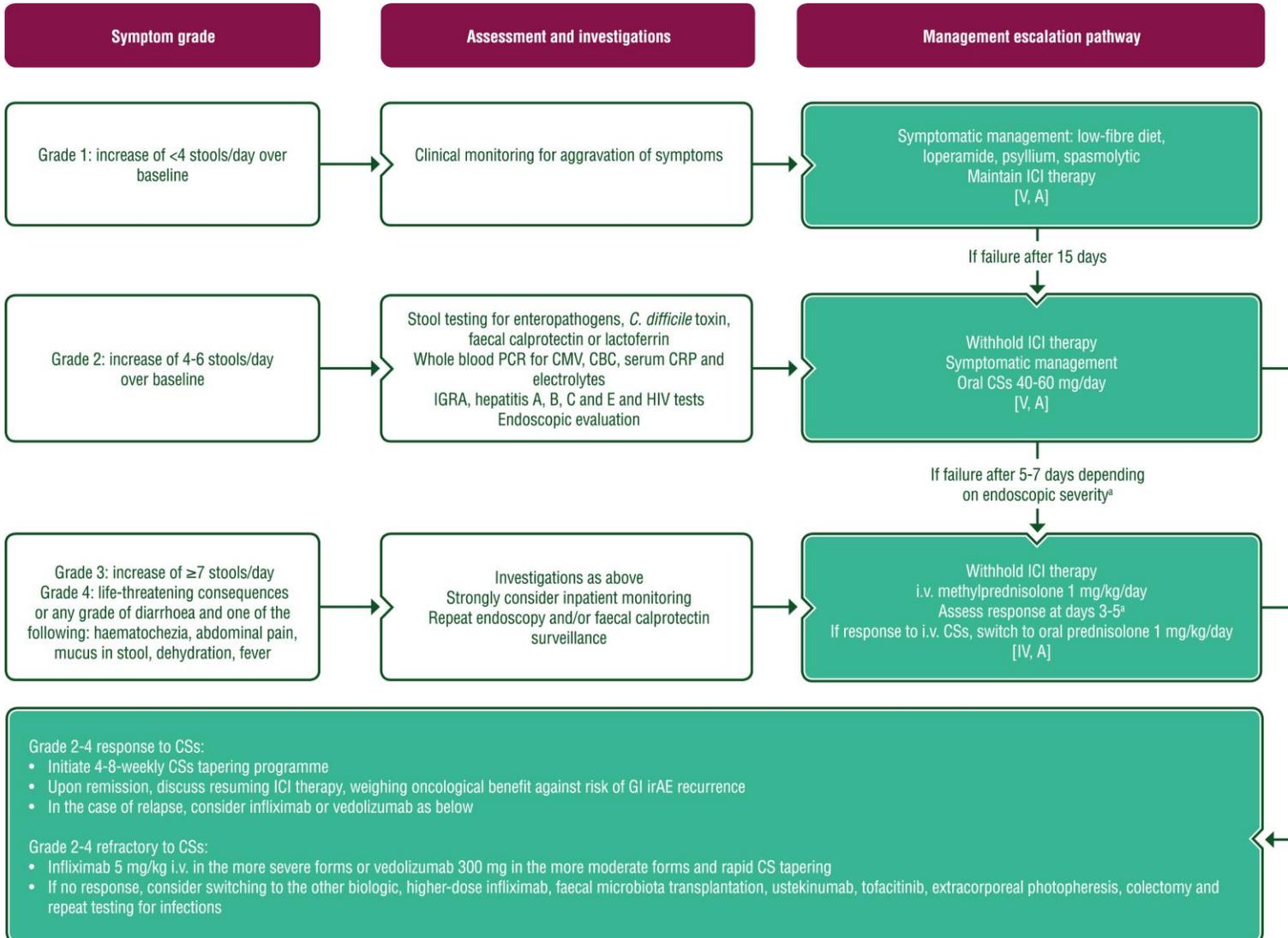


Figure 1 Colonoscopic and histological images in patients with immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea. (a) Case 2: Colonoscopic image shows friable erythematous, edematous mucosa with increased mucous exudate, and loss of normal vascularity in the sigmoid colon. (b) Case 4: Colonoscopic image showing loss of normal vascularity in the transverse colon. (c) Case 6: Colonoscopic image shows erythematous, edematous mucosa, loss of normal vascularity and an ulcer in the transverse colon. (d) Case 7: Histological image of biopsy specimen from the rectum showing apoptotic cells (arrows) in the crypt epithelium.

Gastrointestinale irAE - ESMO



Gastrointestinale irAE

ASCO

TABLE 2. GI Toxicities

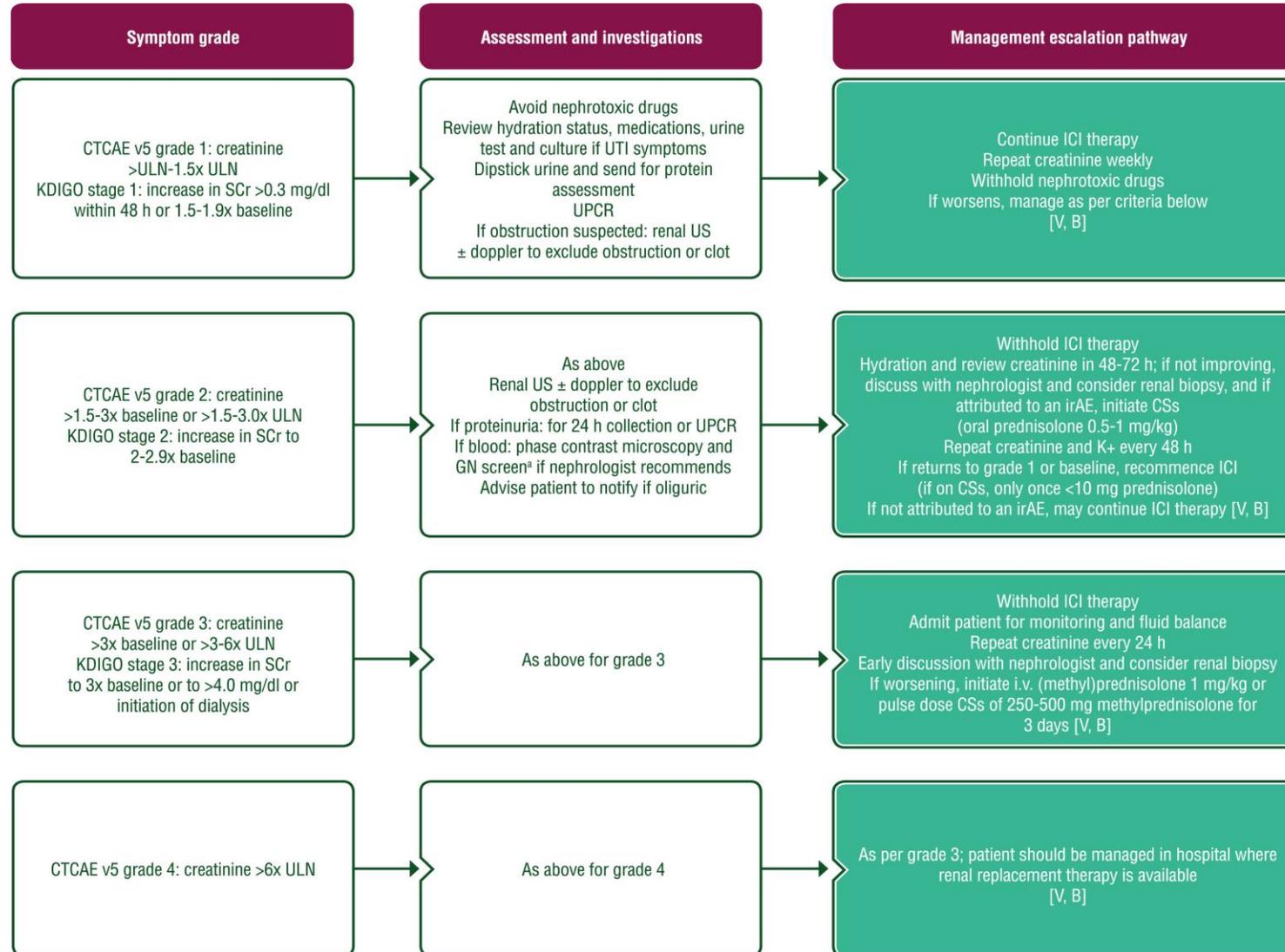
2.1. Colitis

<p>Workup and evaluation</p> <p>G2</p> <p>Workup of blood (CBC, CMP, and TSH) and stool (culture, <i>C. diff</i>, parasite, CMV, or other viral etiology, O&P if appropriate) should be performed for the initial presentation, and also considered for immunosuppressant refractory cases.</p> <p>Consider testing for fecal lactoferrin (for patient stratification to determine who needs more urgent endoscopy) and calprotectin (to follow-up on disease activity).</p> <p>Screening labs (HIV, hepatitis A and B, and TB testing), repeated annually in patients who require biologic treatment, eg, infliximab or vedolizumab for > 1 year until treatment is completed.</p> <p>Consider reviewing concomitant medications that could alter the gut microbiome and their indications for prolonged use (eg, proton pump inhibitors, antibiotics, and probiotics).</p> <p>Imaging, eg, CT scan of abdomen and pelvis for colitis-related symptoms (abdominal pain and bleeding) to rule out colitis-related complications, including typhlitis and bowel perforation or abscess.</p> <p>GI endoscopy or colonoscopy with biopsy for patients who have positive stool inflammatory markers or colitis-related symptoms should be considered as there is evidence showing the presence of ulceration in the colon can predict steroid refractory course,⁷⁴ which may require early infliximab.</p> <p>Repeat colonoscopy may be considered for cases grade ≥ 2 for disease activity monitoring to document complete remission, especially if there is a plan to resume ICPI. Mucosal healing on repeat endoscopy and/or fecal calprotectin level $\leq 116 \mu\text{g/g}$ can be considered the treatment target to guide decisions on when to stop biologic treatment and when to resume ICPI therapy.^{74,75,80}</p> <p>G3-4</p> <p>Complete all recommendations as above and consider inpatient care.</p>

Grading (based on CTCAE for diarrhea, as most often used clinically)	Management
All patients	<p>Counsel all patients to be aware of and inform their health care provider immediately if they experience:</p> <ul style="list-style-type: none"> abdominal pain, nausea, cramping, blood or mucus in stool, or changes in bowel habits. fever, abdominal distention, or constipation. <p>For grade ≥ 2, consider permanently discontinuing CTLA-4 agents and may restart PD-1 or PD-L1 agents if patients recover to \leq G1; concurrent immunosuppressant maintenance therapy should be considered only if clinically indicated in individual cases.</p>
G1: Increase of < 4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared with baseline	<p>Continue ICPI. Alternatively, ICPI may be held temporarily and resumed if toxicity does not exceed grade 1 or resolves.</p> <p>May also include supportive care with medications such as loperamide if infection has been ruled out in patients with diarrhea only and not colitis-related symptoms as a temporary measure. Monitor for dehydration and recommend dietary changes.</p> <p>Patient should be closely monitored by phone or electronic medical system for symptoms changes by clinical providers every 3 days or more frequently if needed until stabilized.</p> <p>May obtain gastroenterology consult for prolonged G1 cases and consider endoscopy with biopsies.</p>
G2: Increase of 4-6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared with baseline	<p>Hold ICPI at least until recovery to G1—see last bullets.</p> <p>May also include supportive care with medications such as loperamide if infection has been ruled out in patients with diarrhea only and not colitis-related symptoms as a temporary measure. Consider consult with gastroenterology for \geq G2.</p> <p>Administer corticosteroids, unless diarrhea is transient, starting with initial dose of 1 mg/kg/day prednisone or equivalent until symptoms improve to G1, and then start taper over 4-6 weeks. Consider adding narrower-spectrum or more potent agents, including anti-TNF (infliximab) or anti-integrin (vedolizumab) antibody to patients whose colitis is corticosteroid-refractory (ie, no decrease by one grade in 72 hours) or dependent or with high-risk endoscopic features⁹ on initial endoscopy examination.</p> <p>When symptoms improve to \leq G1, taper corticosteroids over 4-6 weeks; may consider shorter tapers in patients also treated with biologics.</p> <p>Endoscopic evaluation with EGD or colonoscopy is highly recommended for cases grade ≥ 2 to stratify patients for early treatment of biologics based on the endoscopic findings.</p> <p>Resuming ICPI after symptoms improve to \leq G1 may be considered when steroid taper is completed, risk and benefits reviewed if maintained on biologics, and/or if endoscopic and histologic remissions are achieved. Fecal calprotectin $\leq 116 \mu\text{g/g}$ may be considered as a surrogate for endoscopic and histologic remission.⁸⁰</p> <p>Resuming PD-1/PD-L1 agent is associated with lower risk of flare-up; however, CTLA-4 inhibitor can still be considered in selected cases, such as in patients who have not yet responded or whose response is deemed inadequate.</p>

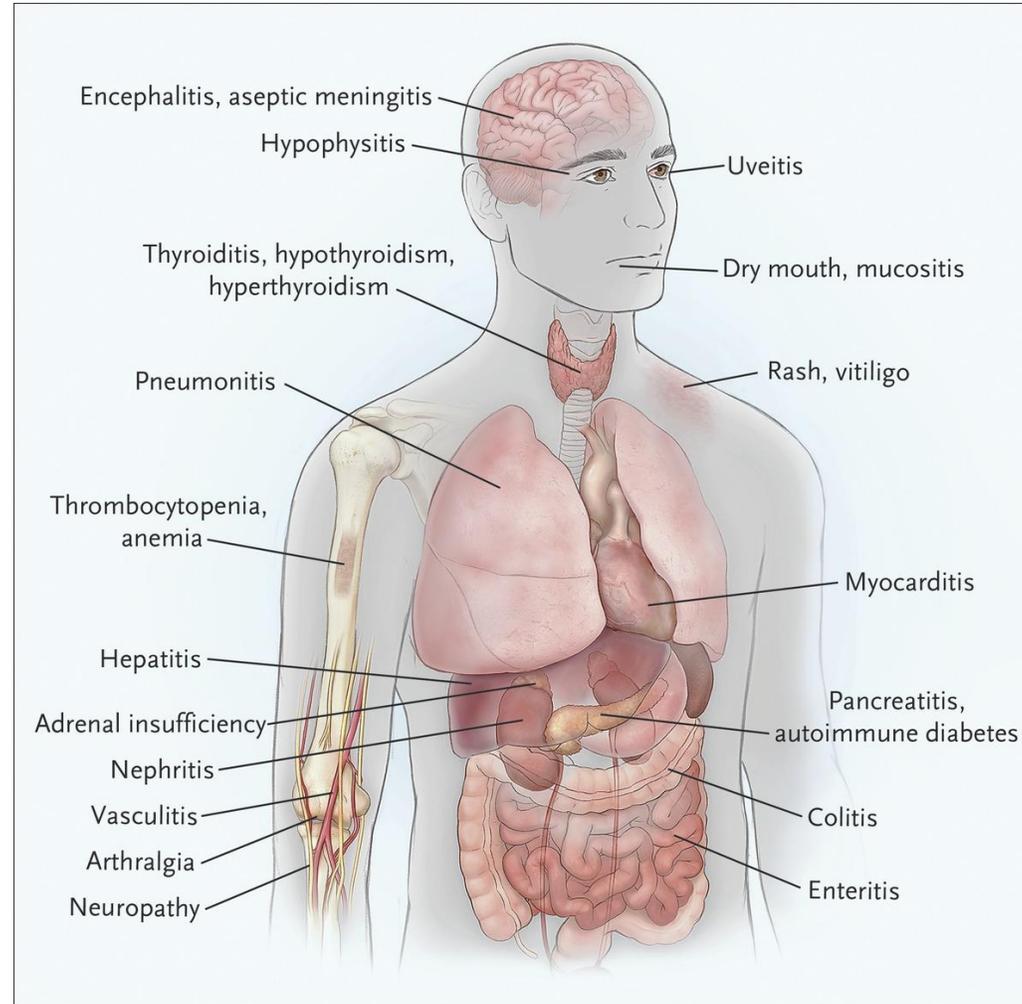
(continued on following page)

Management of IR-renal toxicity



Zusammenfassung einer Thoraxonkologin

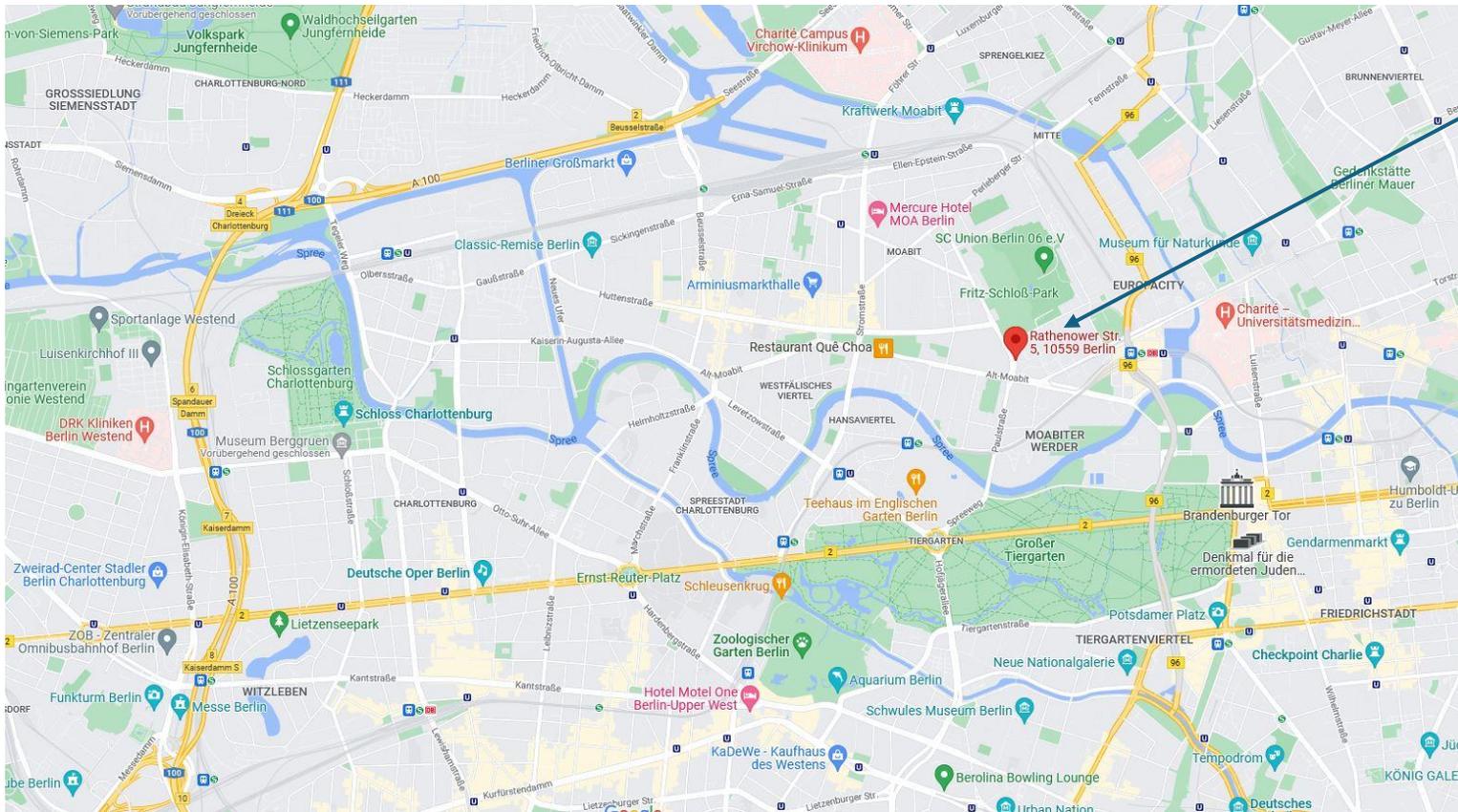
- Pneumonitis:
No. 1 Fatal Toxicity of PD(L)1 Monotherapy
- Myocarditis:
No. 1 Fatal Toxicity of PD(L) 1/CTLA-4 Combination Therapy
- Endocrinopathies:
No. 1 Most Common Toxicities of PD(L)1 Monotherapy
- Cutaneous Toxicities:
Earliest Toxicity of PD(L)1 Monotherapy and Combinations
- Nephritis:
A Common Toxicity of Chemo- IO
- Hepatitis:
A Common Toxicity of Immunotherapy and Targeted Therapy Combinations



Zusammenfassung

- **wenig Evidenz → individuelle Konzepte**
- **Guidelines werden sehr regelmäßig aktualisiert**
- **hohe Wachsamkeit bei vermeidlich „einfachen Therapien“**
- **Grad 2: Äquivalenzdosis von Prednison 0,5 - 1 mg/kg KG**
- **Grad 3: Äquivalenzdosis von Prednison 1 - 2 mg/kg KG**
- **frühe Hilfe durch Experten erwägen**

VIELEN DANK

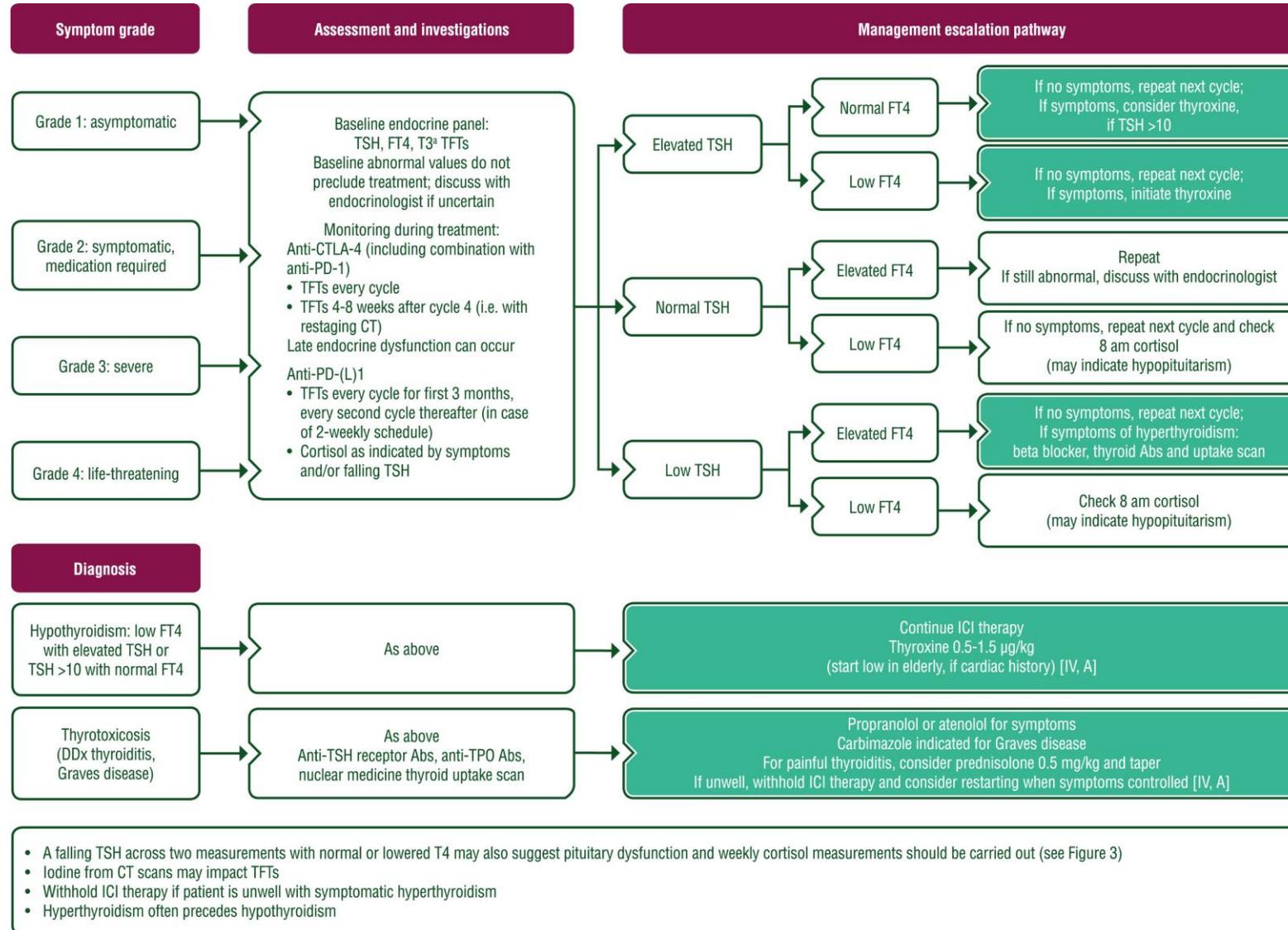


‘Onkologische Schwerpunktpraxis Tiergarten

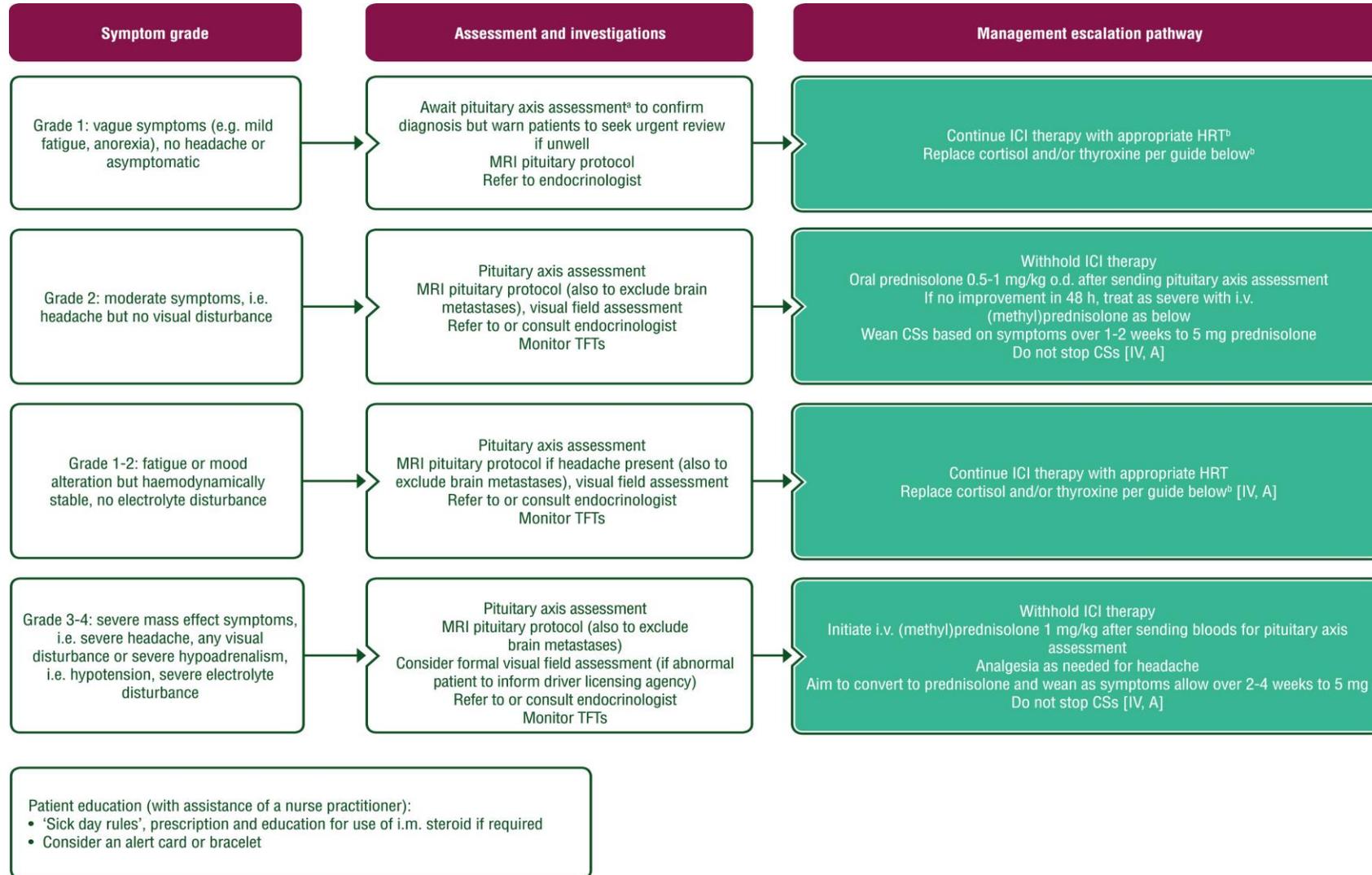
Dr. med. Jobst v. Einem
Dr. med. Stefan Wöhner
Dr. med. Axel Nogai
Dr. med. Dorothea Kingreen
Dr. med. Antje Koschuth
Dr. med. Claudia Fleissner

Fachärzte für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Hämatologie,
Internistische Onkologie und
Palliativmedizin;

IR-thyroid disorders



Management of IR-hypophysitis.



Management of IR-ILD

