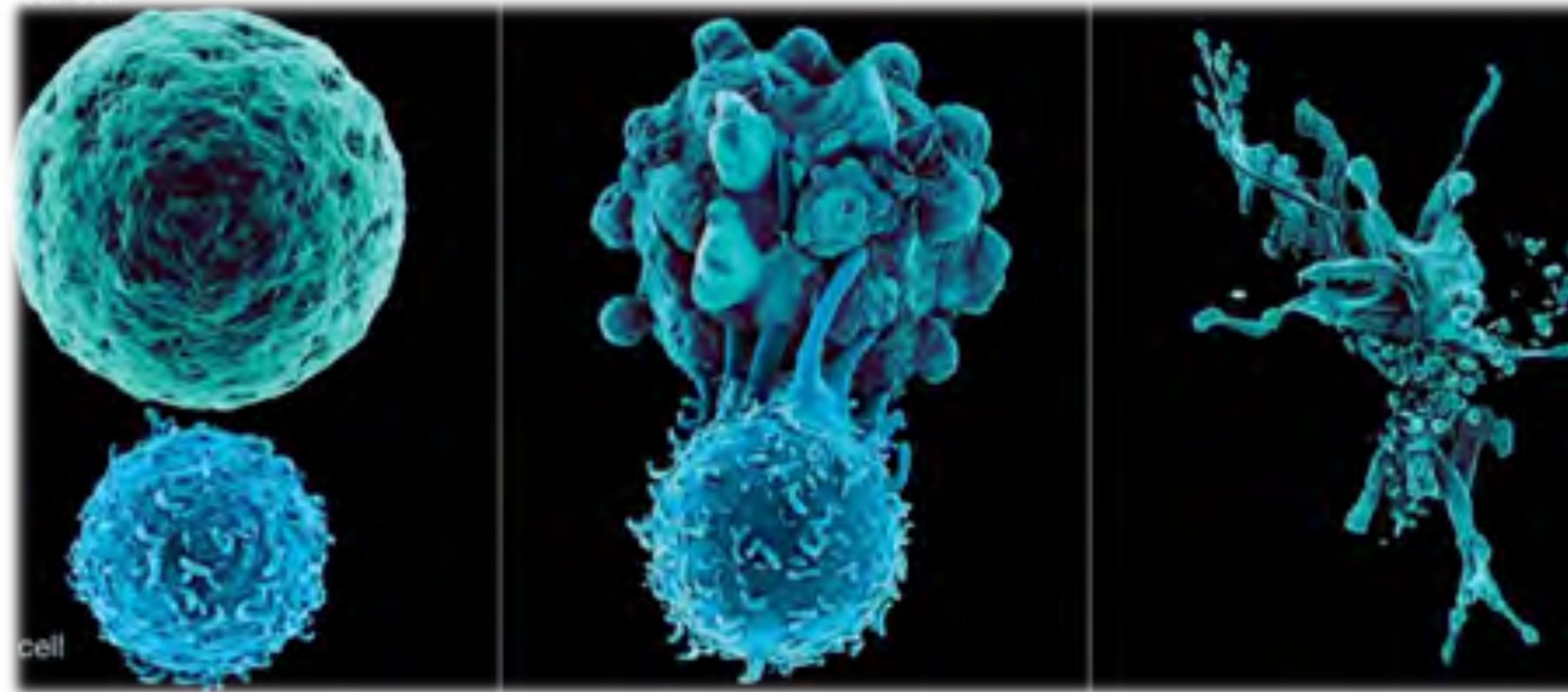


Dette er PDF av en noe forkortet versjon av presentasjonen. Hvis du har spørsmål, kan du sende en henvendelse til:
annwi@ous-hf.no



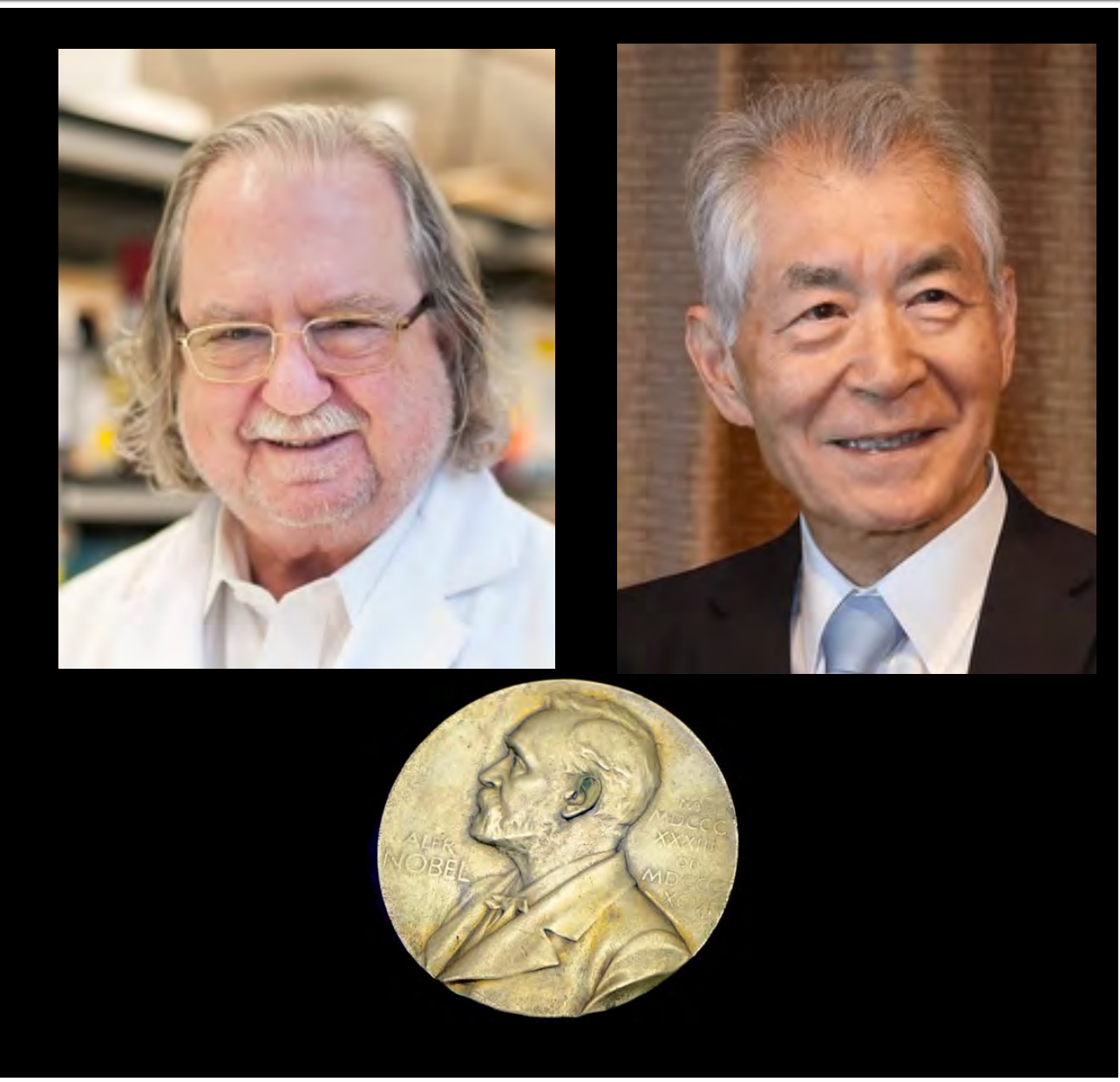
Immunoterapi

Håndtering av bivirkninger

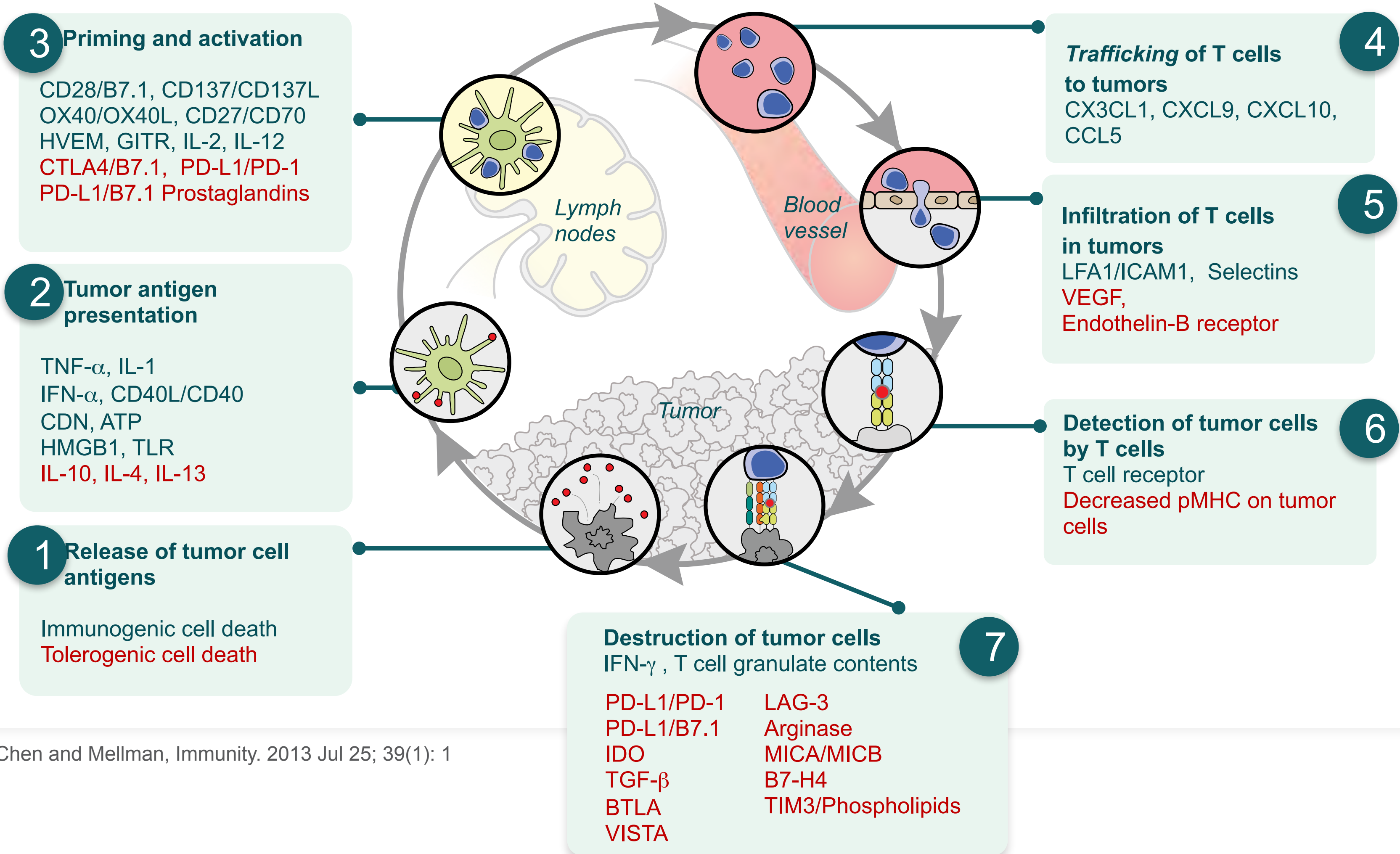


Anna K. Winge-Main,
Fagansvarlig overlege melanom, Avd. For kreftbehandling, Radiumhospitalet, OUS

Opportunities for harnessing the immune system:



Stimulating and inhibiting factors of the tumor immunity cycle



Chen and Mellman, Immunity. 2013 Jul 25; 39(1): 1

Disposisjon

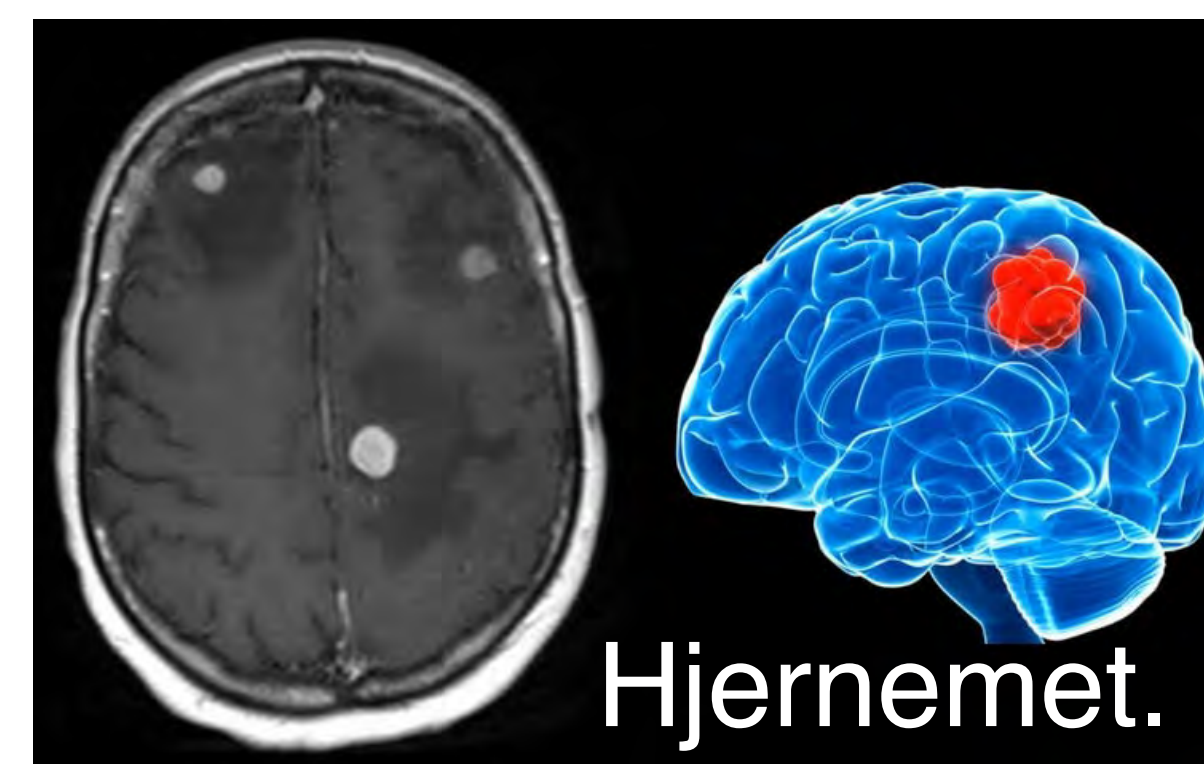
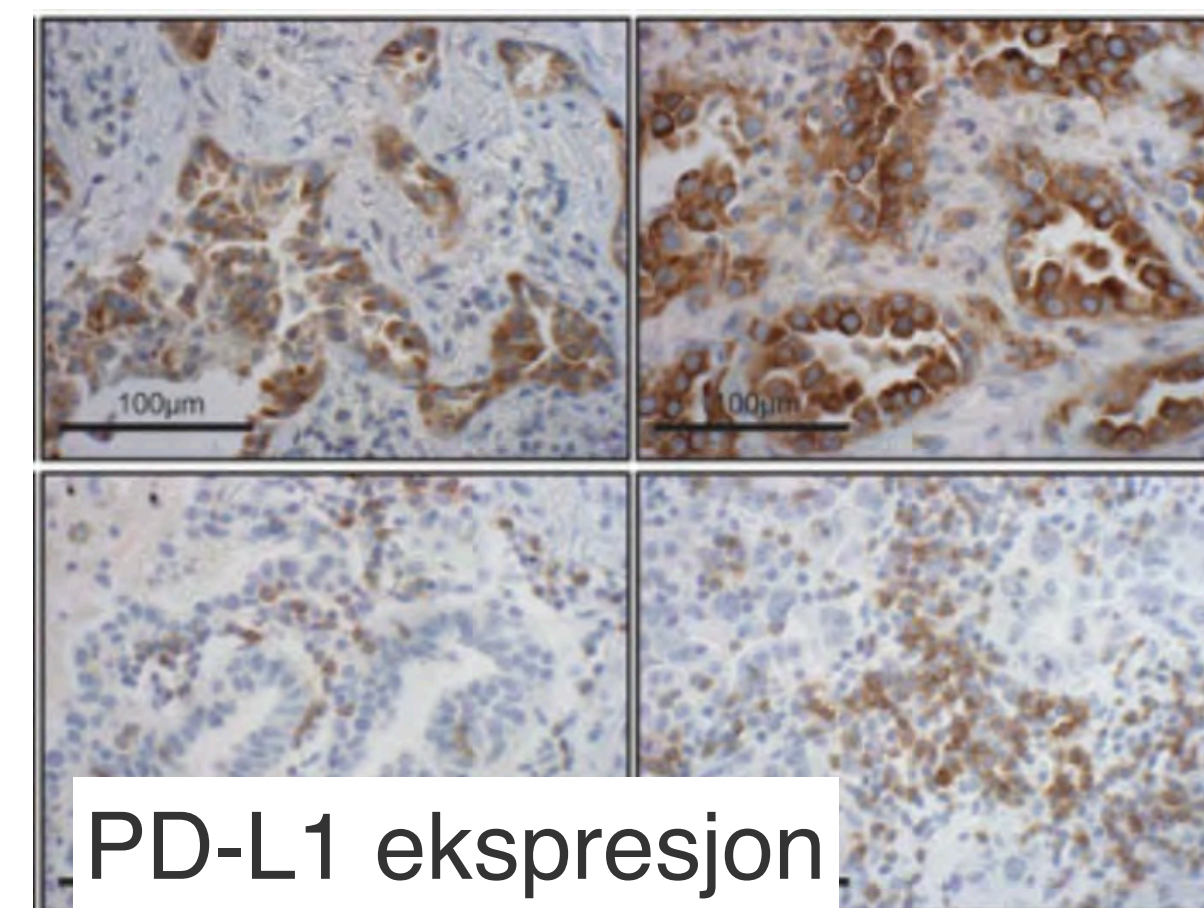
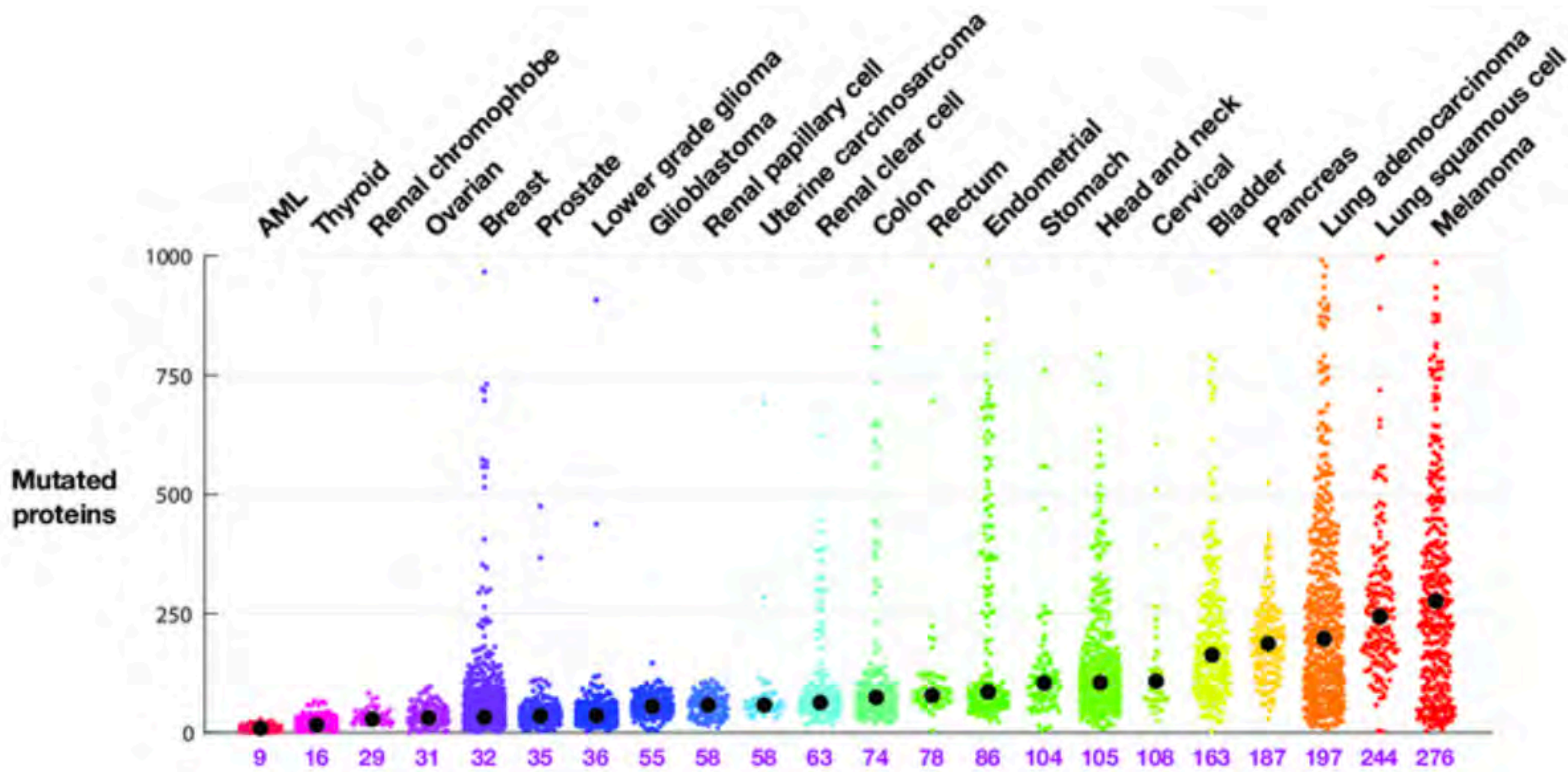
Hvem kan få immunterapi?

Hva slags bivirkninger kan man få?

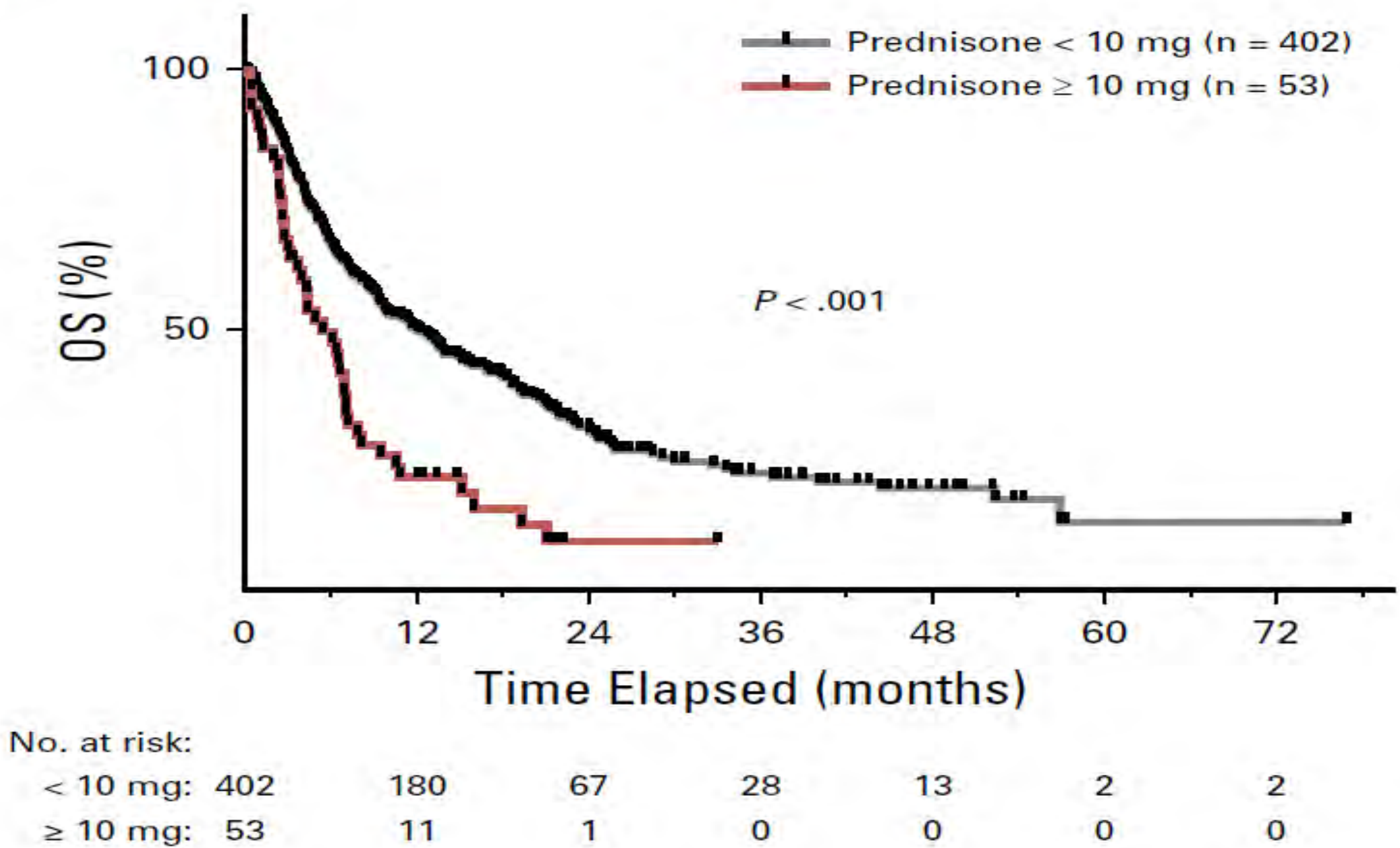
Hvorfor får man bivirkninger?

Hvordan behandler vi bivirkninger?

Hva innebærer det å ha/ha hatt bivirkninger?



Steroid- og antibiotikabruk før immunterapi



VOLUME 36 · NUMBER 28 · OCTOBER 1, 2018

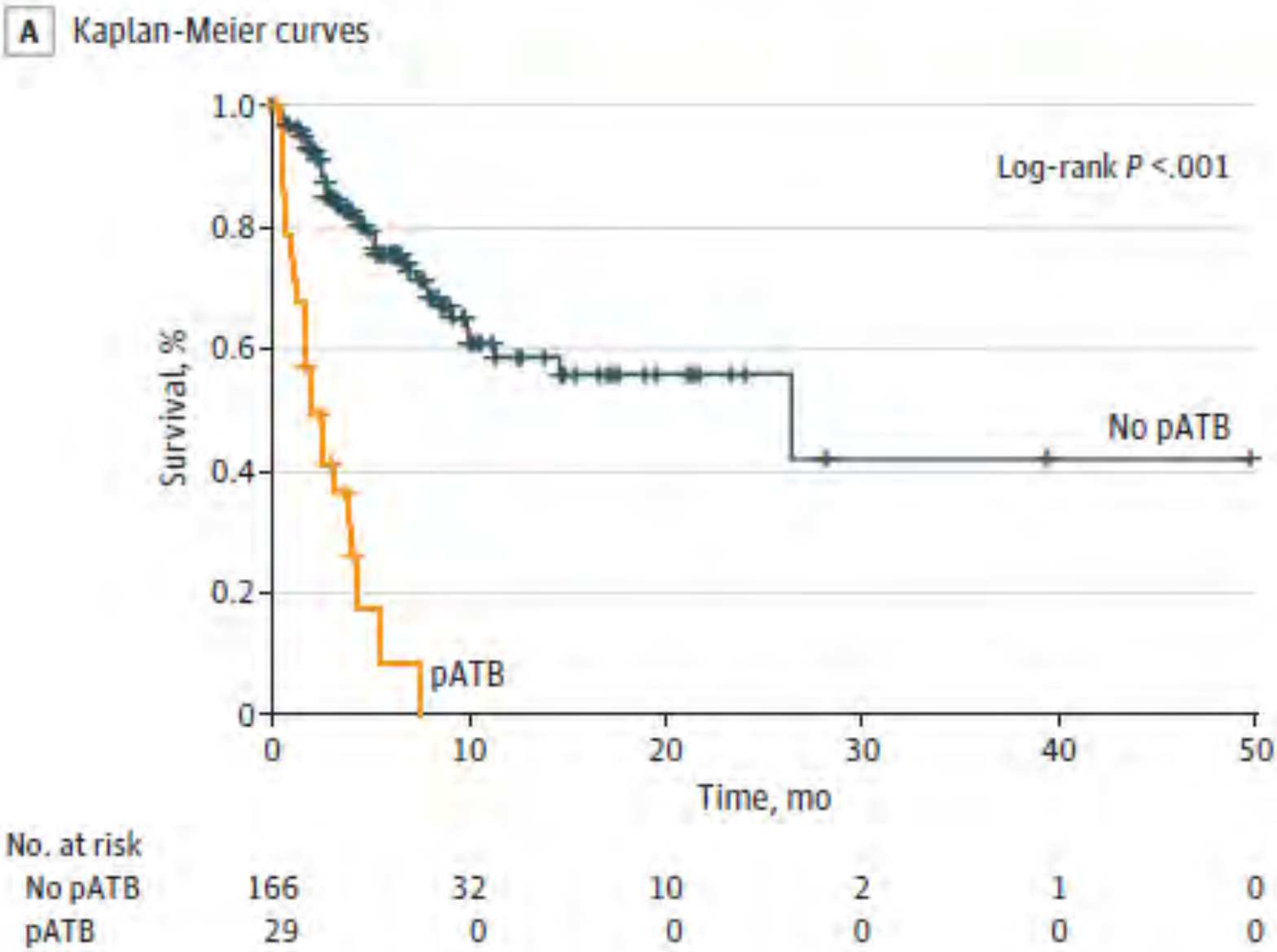
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer

Kathryn C. Arbour, Laura Mezquita, Niamh Long, Hira Rizvi, Edouard Auclin, Andy Ni, Gala Martinez-Bernal, Roberto Ferrara, W. Victoria Lai, Lizza E.L. Hendriks, Joshua K. Sabari, Caroline Caramella, Andrew J. Plodkowski, Darragh Halpenny, Jamie E. Chaff, David Planchard, Gregory J. Riely, Benjamin Besse, and Matthew D. Hellmann

Figure. Association Between pATB Therapy and Survival and Response to ICIs



Research

JAMA Oncology | Brief Report

Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer

David J. Pinato, MD, MRes, PhD; Sarah Howlett, MD; Diego Ottaviani, PhD; Heather Urus; Aisha Patel, MD; Takashi Mineo; Cathryn Brock, PhD; Danielle Power, MD; Olivia Hatcher, MD; Alison Falconer, MD; Manasi Ingle, MD; Anna Brown, PharmD; Dorothy Gujral, PhD; Sarah Partridge, MD; Naveed Sarwar, PhD; Michael Gonzalez, PhD; Maggie Bendle, PharmD; Conrad Lewanski, MD; Thomas Newsom-Davis, PhD; Elias Allara, MD; Mark Bower, PhD

Disposisjon

Hvem kan få immunterapi?

Hva slags bivirkninger kan man få?

Hvorfor får man bivirkninger?

Hvordan behandler vi bivirkninger?

Hva innebærer det å ha/ha hatt bivirkninger?

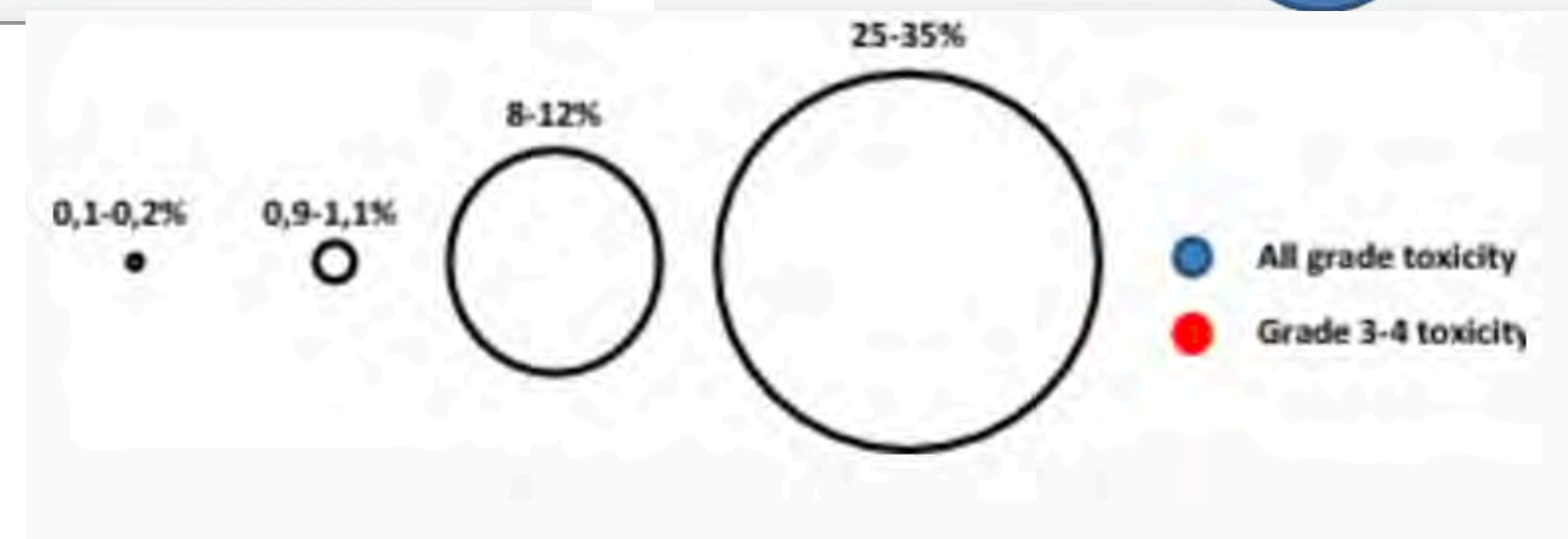
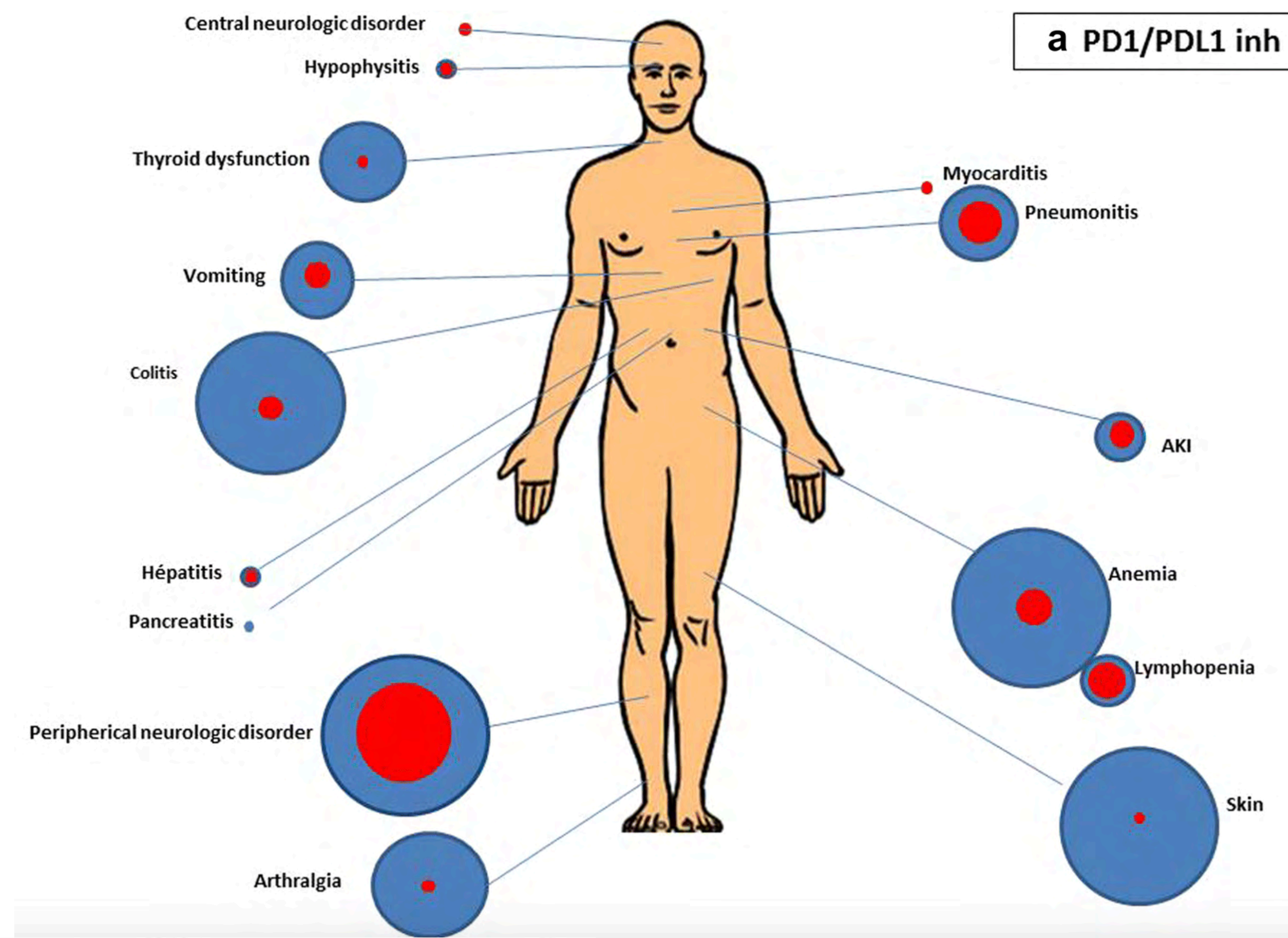
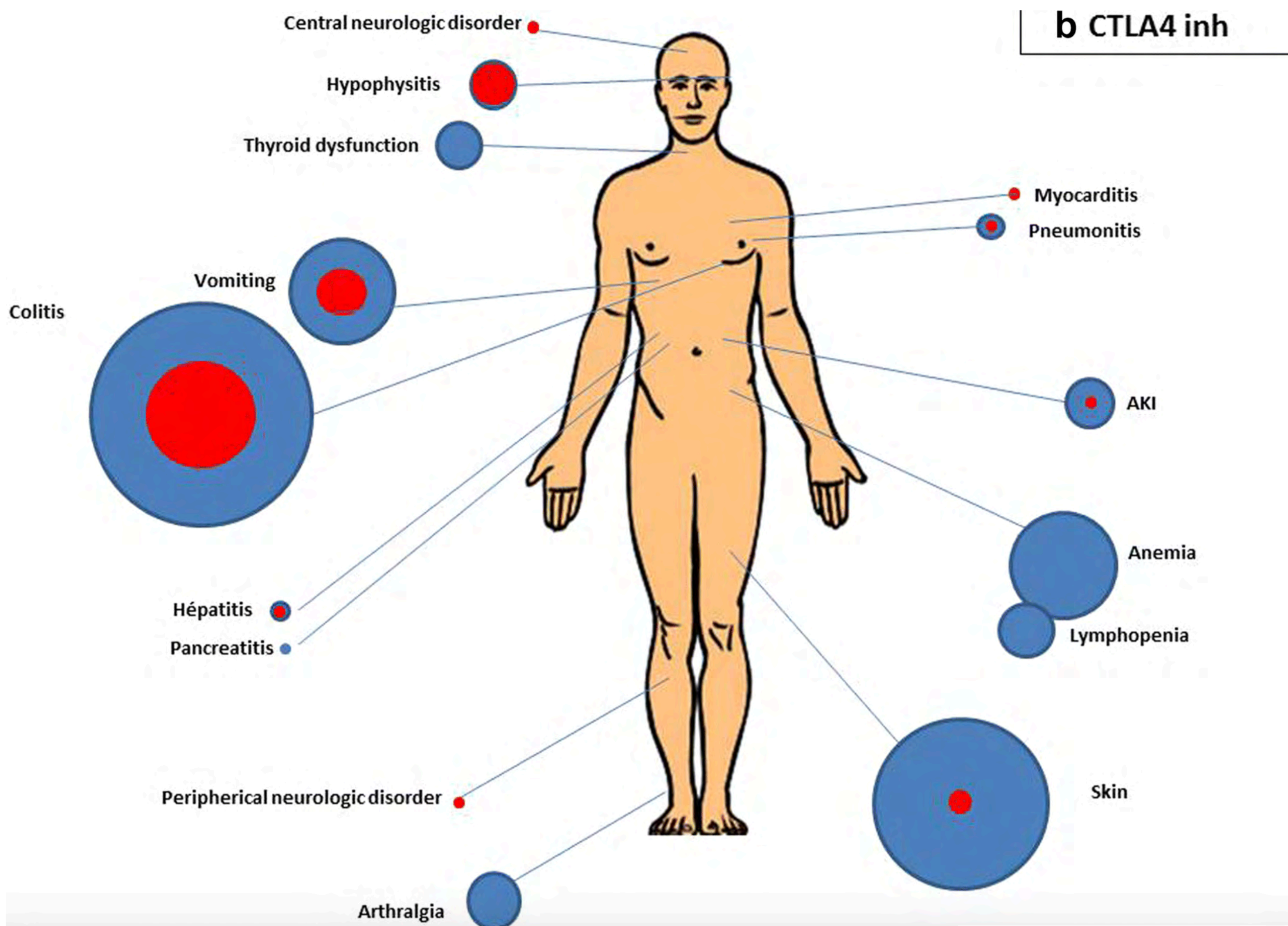


Table 2. Treatment-Related Adverse Events.*

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 313)		Nivolumab (N = 313)		Ipilimumab (N = 311)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>					
Any treatment-related adverse event	300 (96)	184 (59)	270 (86)	67 (21)	268 (86)	86 (28)
Rash	93 (30)	10 (3)	72 (23)	1 (<1)	68 (22)	5 (2)
Pruritus	112 (35)	6 (2)	67 (21)	1 (<1)	113 (36)	1 (<1)
Vitiligo	28 (9)	0	29 (9)	1 (<1)	16 (5)	0
Maculopapular rash	38 (12)	6 (2)	15 (5)	2 (1)	38 (12)	1 (<1)
Fatigue	119 (38)	13 (4)	114 (36)	3 (1)	89 (29)	3 (1)
Asthenia	30 (10)	1 (<1)	25 (8)	1 (<1)	17 (5)	2 (1)
Pyrexia	60 (19)	2 (1)	21 (7)	0	21 (7)	1 (<1)
Diarrhea	142 (45)	29 (9)	67 (21)	9 (3)	105 (34)	18 (6)
Nausea	88 (28)	7 (2)	41 (13)	0	51 (16)	2 (1)
Vomiting	48 (15)	7 (2)	22 (7)	1 (<1)	24 (8)	1 (<1)
Abdominal pain	26 (8)	1 (<1)	18 (6)	0	28 (9)	2 (1)
Colitis	40 (13)	26 (8)	7 (2)	3 (1)	35 (11)	24 (8)
Headache	35 (11)	2 (1)	24 (8)	0	25 (8)	1 (<1)
Arthralgia	43 (14)	2 (1)	31 (10)	1 (<1)	22 (7)	0
Increased lipase level	44 (14)	34 (11)	27 (9)	14 (4)	18 (6)	12 (4)
Increased amylase level	26 (8)	9 (3)	20 (6)	6 (2)	15 (5)	4 (1)
Increased aspartate aminotransferase level	51 (16)	19 (6)	14 (4)	3 (1)	12 (4)	2 (1)
Increased alanine aminotransferase level	60 (19)	27 (9)	13 (4)	4 (1)	12 (4)	5 (2)
Decreased weight	19 (6)	0	10 (3)	0	4 (1)	1 (<1)
Hypothyroidism	53 (17)	1 (<1)	33 (11)	0	14 (5)	0
Hyperthyroidism	35 (11)	3 (1)	14 (4)	0	3 (1)	0
Hypophysitis	23 (7)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	12 (4)	5 (2)
Decreased appetite	60 (19)	4 (1)	36 (12)	0	41 (13)	1 (<1)
Cough	25 (8)	0	19 (6)	2 (1)	15 (5)	0
Dyspnea	36 (12)	3 (1)	19 (6)	1 (<1)	12 (4)	0
Pneumonitis	22 (7)	3 (1)	5 (2)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	123 (39)	95 (30)	37 (12)	24 (8)	49 (16)	43 (14)

Disposisjon

Hvem kan få immunterapi?

Hva slags bivirkninger kan man få?

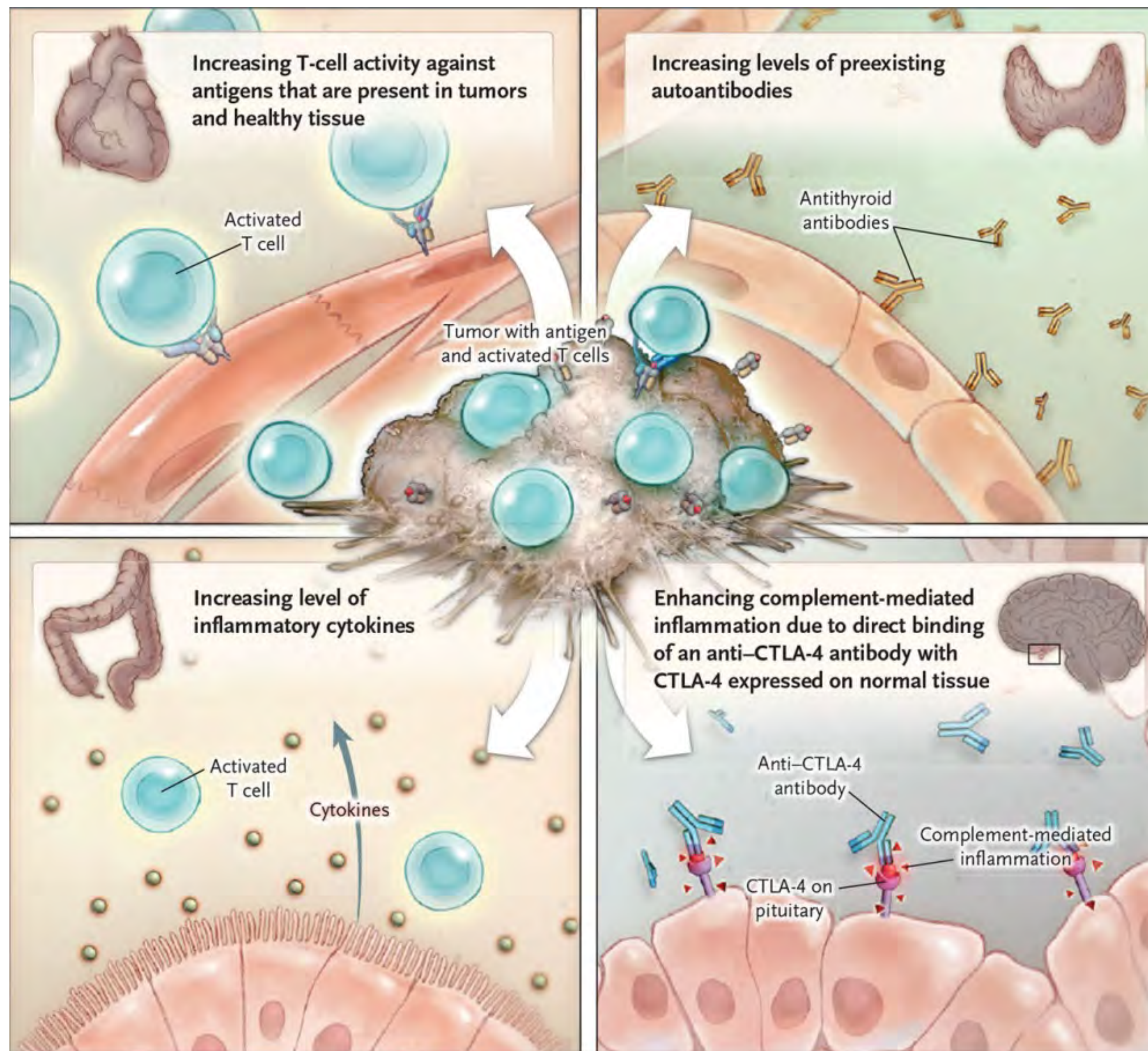
Hvorfor får man bivirkninger?

Hvordan behandler vi bivirkninger?

Hva innebærer det å ha/ha hatt bivirkninger?

Økende T-celle **aktivitet mot antigener** som eksisterer i tumor OG friskt vev.

Økende nivå av **inflammatoriske cytokiner**.



Økende nivå av **pre-eksisternede autoantistoffer**.

Forsterket **komplement-mediert inflammasjon** grunnet direkt binding av antistoff mot CTLA-4 med CTLA-4 i normalt vev.

Disposisjon

Hvem kan få immunterapi?

Hva slags bivirkninger kan man få?

Hvorfor får man bivirkninger?

Hvordan behandler vi bivirkninger?

Hva innebærer det å ha/ha hatt bivirkninger?

Grad:	Behandling:	Videre behandling:
Grad 1 (Mild)	• Fortsette behandlingen • Behandle symptomer	• Dersom forverring behandlesom grad 2 eller 3-4
Grad 2 (Moderat)	• Pause immunterapien • Behandle symptomer	• Dersom grad 0-1: gjenoppta immunterapi-behandlingen. • Vurdere prednisolon 0,5 – 1 mg/kg/dag dersom ingen symptombedring etter 5-7dager.
Grad 3-4 (Alvorlig – Livstruende)	• Sykehusinnleggelse. • Seponere immunterapibehandlingen bortsett fra hos pasienter med hud- eller endokrine bivirkninger. • Starte med steroider: prednisolon 1-2 mg/kg/dag eller i.v. behandlingen med for eksempel dexamethason eller SoluMedrol.	• Fortsette med steroider til bivirkningen er grad 0-1. • Trappe ned steroider gradvis over minimum 4 uker. • Dersom ingen respons på steroider etter ca. 2 dager vurder sterkere immunsuppressiva.

Screening før oppstart behandling:

- Infeksjon: HIV og Hepatitt (A, B, C, E)
- Telling, elektrolytter, nyre og leverprøver
- O2-metning (pneumonitt/Covid-19)
- CNS: MR caput
- Hjerte: pro-BNP og troponin T
- Endokrin status: TSH, FT4, FT3, kortisol, prolaktin og testosteron (menn).
- Diabetes: HbA1c

Diaré og kolitt

Diaré og kolitt er de vanligste symptomene fra GI-traktus. Magesmerter, kvalme samt nedsatt appetitt og vekttap kan også forekomme . Det er rapportert fatale tilfeller med tarmperforasjon i flere studier. Man må derfor være obs på dette i de tilfellene hvor pasientene føler seg i god form, men «bare må hyppig på toalettet».



Diaré og kolitt

Grad 1
(økt avføring, men < 4
tarmtømminger per
dag):

Grad 2
(4 – 6 tarmtømminger
per dag)

Grad 3
(7 eller flere
tarmtømminger per
dag)

- Sykehusinnleggelse
- Utelukk annen etiologi inkl. CVM (virustall og PCR)
- Fekalt kalprotektin
- Rtg. abd./CT abd.
- “Tarmhvile”

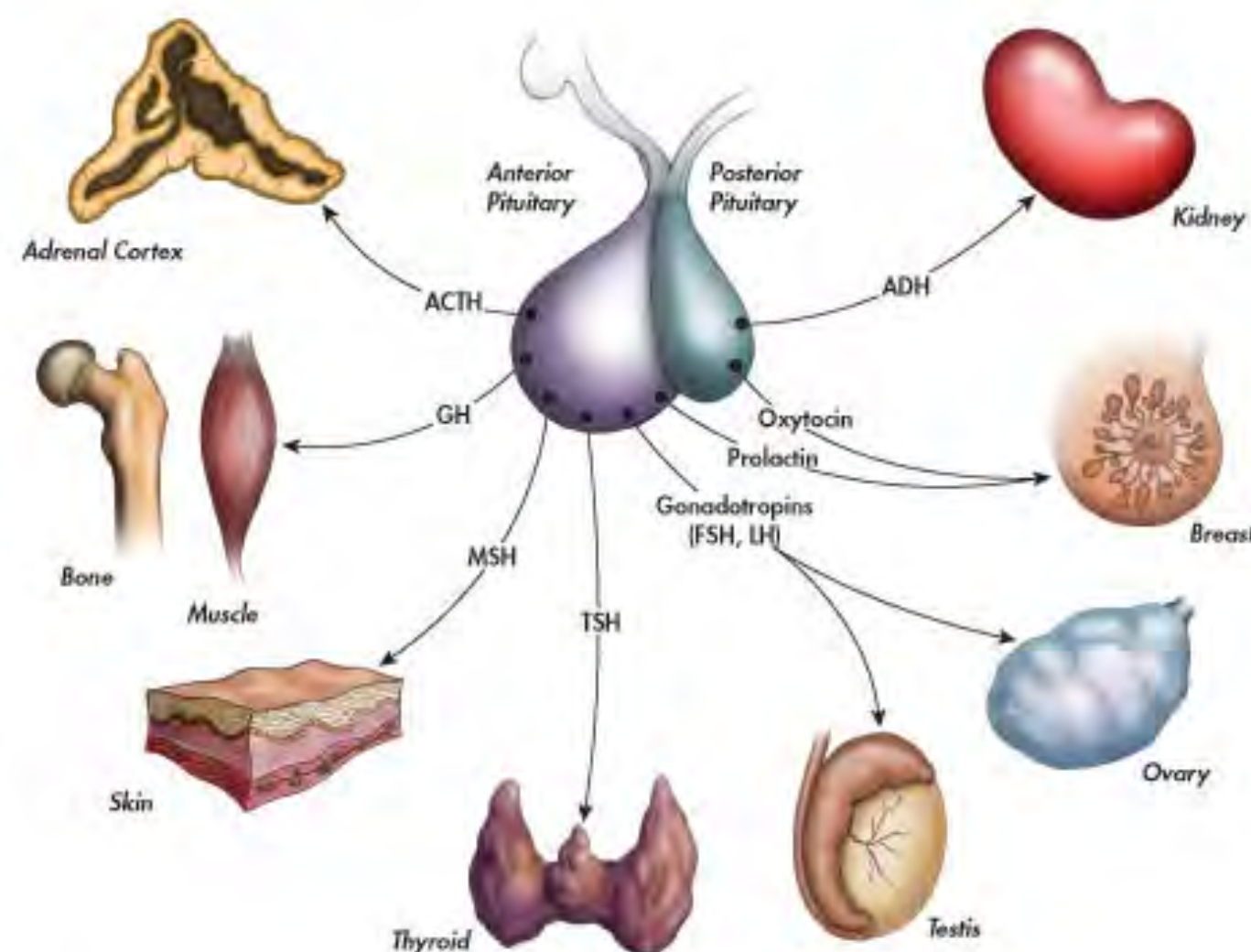
Steroidbehandling: methylprednisolon
2mg/kg/dag + PPI.

- Endoscopi med biopsi

Komplikasjoner/utfordringer:

- Tilbakevendene symptomer ved nedtrapping.
- Ingen respons på steroider:
Dersom ingen respons innen 48 timer gi **infiximab** (Remicade®/ Remsima®) 5 mg/kg i.v. (gjentas etter 2 uker).

Vedolizumab (300 mg) bør vurderes ved manglende effekt av infiximab.
- CMV-reaktivering? Biopsi!



Hypofysitt:

- De fleste utvikler svikt i kortikotrop akse, ACTH svikt, og trenger substitusjons-behandling med kortison; Hvis mulig ta prøve med kortisol FØR oppstart av steroidbehandling
- Testogel til menn?
- Behandling Binyrebarksvikt; standard: Kortison 25+12,5 mg.

Også test kortisol-prod. etter langvarig steroid-behandling!

LIVSVIKTIG INFORMASJON OM
**KORTISOL
MANGEL**



DENNE PASIENTEN TRENGER DAGLIG
ERSTATNINGSBEHANDLING MED KORTISON

Ved sykdom eller annen større påkjenning,
f.eks operasjon, infeksjon eller større ulykke må
tilførselen av kortison økes.

Ta 3 ganger døgndosen fordelt på 4 doser (hver 6. time).

Om oppkast/diaré gjør at tablettene ikke beholdes –
oppseek lege snarest for umiddelbar tilførsel av
Solu-Cortef 50 mg (< 5 år) eller 100 mg (>5 år)
iv/im og saltvannsinfusjon.

Norsk endokrinologisk forening

IMPORTANT
**MEDICAL
INFO.**



THIS PATIENT NEEDS DAILY REPLACEMENT
THERAPY WITH CORTISONE.

In the event of serious illness, vomiting or
diarrhoea, hydrocortisone 50 mg (<5 years)
or 100 mg (>5 years) iv/im and saline
infusion should be administered without delay.

The Norwegian Endocrine Society

Name / Name

Personnummer / Date of birth



Støttetiltak

- **HYPERGLYKEMI:**

HbA1c bør måles før oppstart steroider.
Hyperglykemi kan oppstå under behandlingen. Ved diabetes kan behovet av insulin kan øke.

- *Insulin under behandling?*

- **INSOMNI**

Vanligste bivirkning av steroider.

- *Doser x 1 om morgenen.*

- **OSTEOPOROSE**

Mål vitamin-D og kalsium-nivå før oppstart og gi tilskudd dersom lave verdier.

- *Vit.-D, kalsium, bentetthetsmåling? Bisfosfonat?*

- **INFEKSJONER**

Ved behandling med ≥ 25 mg prednisolone i 6 uker eller lengre kan *P. jiroveci* (PCP) profylakse

- *Bactrim (?) **NB! Bivirkninger!***

Mykofenolat mofetil eller andre immunsuppressiva OBS! CVM-reaktivering

- *Gancyklovir? (v/ CMV-IgG neg)*

Medikamenter ved steroidresistens:

Tabell 2; virkningsmekanismer for immunsuppressiva

Medikament	Virkningsmekanisme
1. Steroider	Multiple effekter på T og B celler og fagocytter. Inhiberer transkripsjon av interleukiner, reduserer syntesen av cytokiner, inhiberer apoptosen av neutrofile og reduserer makrofagfunksjonen.
2. Infliximab (Remsima®/Remicade®)	Antistoff som inhiberer bindingen mellom det inflammatoriske cytokinet tumor necrosis factor alpha (TNF- α) og dens reseptor Skal ikke brukes til pasienter med levertoksisitet og heller ikke hos pasienter med evt. perforasjon i buk. Forsiktighet ved neurotoksisitet
3. Mycophenylate mofetil (CellCept®)	Inhiberer inosine monofosfat dehydrogenase (IMPDH), et enzym involvert i nukleotidproduksjon, spesielt i aktiverte T-lymfocytter.
4. Tacrolimus (Prograf®)	Calcineurin inhibitor, begrenser transkripsjon av interleukin 2 (IL-2), involvert i T celle proliferasjon).

Disposisjon

Hvem kan få immunterapi?

Hva slags bivirkninger kan man få?

Hvorfor får man bivirkninger?

Hvordan behandler vi bivirkninger?

Hva innebærer det å ha/ha hatt bivirkninger?

Pre-eksisterende autoimmune tilstander

- **Ipilimumab:**
- Flare in 27 – 29.2 %
- (Rheumatic diseases have the highest tendency for flare, followed by inflammatory bowel diseases or inflammatory skin diseases.)

Cancer Immunology, Immunotherapy (2018) 67:825–834
<https://doi.org/10.1007/s00262-018-2134-z>

ORIGINAL ARTICLE



Ipilimumab in metastatic melanoma patients with pre-existing autoimmune disorders

Katharina C. Kähler¹ · Thomas K. Eigentler² · Anja Gesierich³ · Lucie Heinzerling⁴ · Carmen Loquai⁵ · Friedegund Meier⁶ · Frank Meiss⁷ · Claudia Pföhler⁸ · Max Schlaak⁹ · Patrick Terheyden¹⁰ · Kai M. Thoms¹¹ · Mirjana Ziemer¹² · Lisa Zimmer¹³ · Ralf Gutzmer¹⁴ · For the German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG)



Annals of Oncology 28: 368–376, 2017
doi:10.1093/annonc/mdw443
Published online 29 September 2016

ORIGINAL ARTICLE

Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab

A. M. Menzies^{1,2*}, D. B. Johnson³, S. Ramanujam¹, V. G. Atkinson⁴, A. N. M. Wong⁵, J. J. Park⁶, J. L. McQuade⁷, A. N. Shoushtari⁸, K. K. Tsai⁹, Z. Eroglu¹⁰, O. Klein¹¹, J. C. Hassel¹², J. A. Sosman³, A. Guminski^{1,2}, R. J. Sullivan¹³, A. Ribas¹⁴, M. S. Carlino^{1,6}, M. A. Davies⁷, S. K. Sandhu⁵ & G. V. Long^{1,2}

- 119 patients treated with **anti-PD-1**.
- 52 with preexisting AD
- Flare in 38% requiring immunosuppression
- 7/13 with RA, 3/3 with Polym. R., 2/2 with Sjogren's, 2/2 with ITTP and 3/8 with psoriasis. No patients with gastrointestinal (N=6) or neurological disorders (N=5) flared.

Hva gjør behandling med immunterapi trygg?



1. Pasienten vet hvem de kontakter, når og hvor.
2. Lege/sykepleier har kunnskap om immunterapi.
3. Behandling for bivirkninger gis raskt nok, hardt nok og lenge nok.
4. Noen må ha spisskompetanse.