

# Pneumonit orsakad av immunterapi

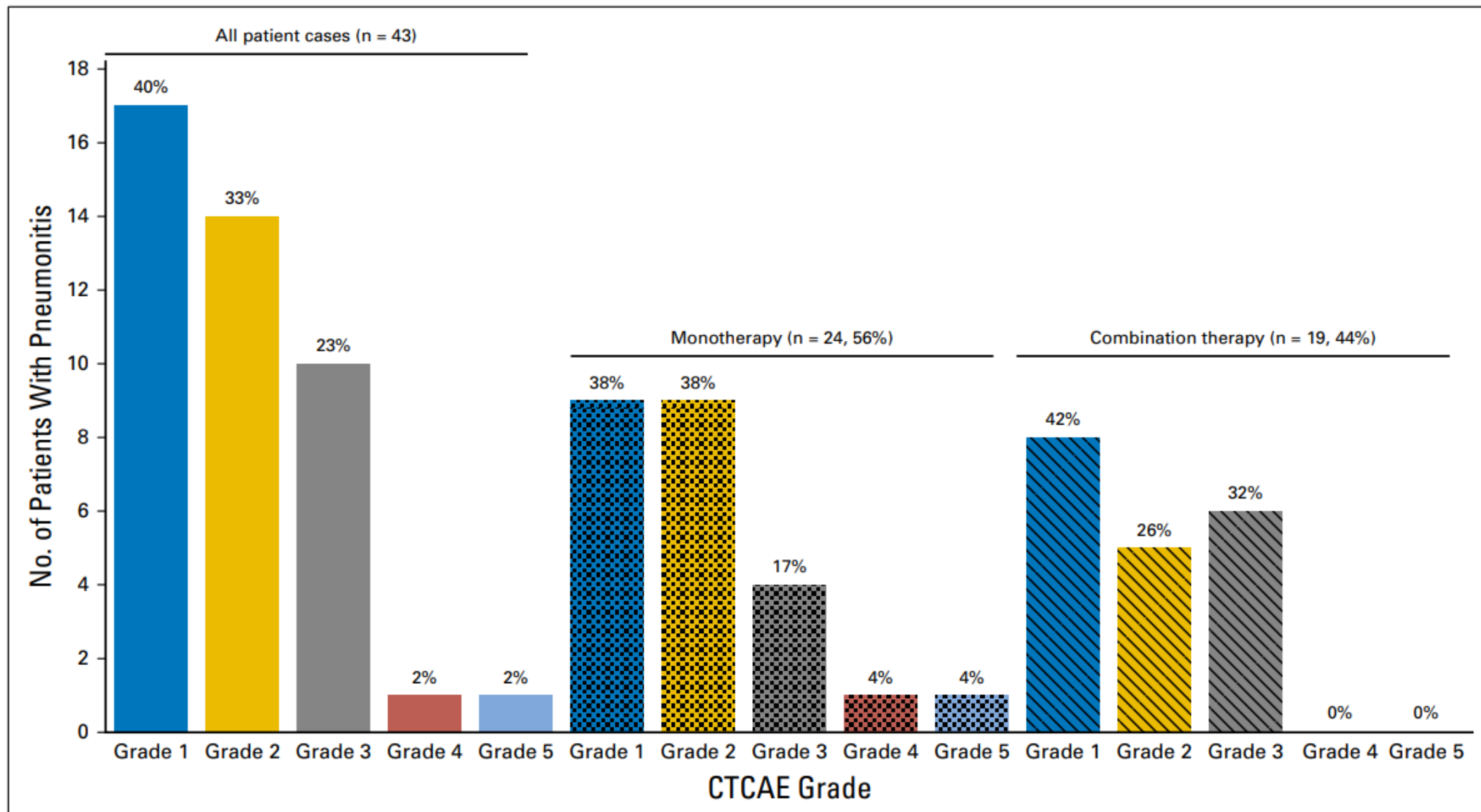
Johanna Sjöberg

# Bakgrund

- **Definition:** fokal eller diffus inflammation i lungparenkymet
- Heterogen grupp av sjukdomar: IR-interstitial lung disease, IR-pneumonitis, IR-bronchiolitis etc.
- **Incidens:** ~4 % (PD-1-hämmare), 2 % (PD-L1-hämmare), < 1 % (CTLA-4-hämmare), kombination PD(L)1/CTLA-4 10 %
- **Riskfaktorer:** rökning, COPD, tidigare strålbehandling, skivepitel

- Retrospektiv studie
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2009-2014) & Melanoma Institute of Australia (2013-2015)
- 915 patienter som fick PD1/PD-L1-hämmare. **5 %** (43 patienter) utvecklade pneumonit, högre risk vid dubbel immuno (10 %)
  - 72 % Grad 1-2, 86 % förbättrades/återhämtade sig på uppehåll med behandling/immunsuppression
  - 23 % Grad 3
  - 2 % Grad 4
  - 2 % Grad 5
- **Debut** 9 dagar – 19,2 månader (median 2,8 månader)
- **Vanligaste symtomen:** dyspne (53 %), hosta (35 %), feber (12 %), bröstsmärta (7 %). 1/3 var asymtomatiska
- 58 % hade även annan immuntoxicitet





**Fig 2.** Patients in whom pneumonitis developed stratified by highest Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0; CTCAE) grade, including whether patients received anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 monotherapy versus in combination with anti-cytotoxic T-cell lymphocyte-4 monoclonal antibody.

## Handläggning

- 81 % av grad 1-2 sköttes polikliniskt, 19 % (alla grad 2) inneliggande
- Alla grad 3 behandlades inneliggande
- Grad 1: behandlingsuppehåll (88 %), kortikosteroider (12 %)
- Grad 2: kortikosteroider (100 %)
- Grad  $\geq 3$ : kortikosteroider (100 %), ytterligare immunsuppression (42 %, 3 st infliximab och 2 st med både infliximab + cyklofosfamid)

61 % fick oral behandling, 39 % intravenös. Medianduration 68 dagar (20-154 dagar). Mediandos 50 mg (20-80 mg)

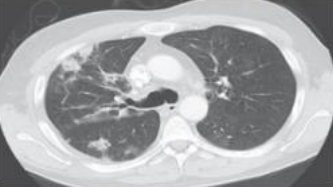

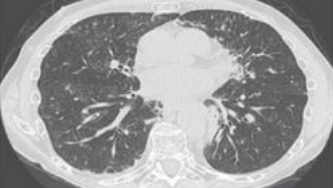
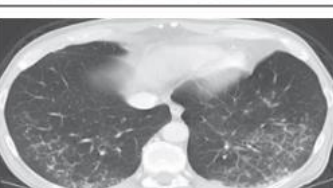
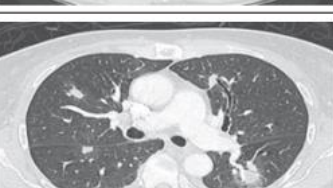
- 88 % förbättrades/återställdes (37 av 45)
  - Grad 1 100 %
  - Grad 2 93 %
  - $\geq$ Grad 3 64 %

12 % (5 patienter) försämrades kliniskt under behandling för pneumonit. Alla hade grad 3 eller högre och behandlades med tillägg av immunosuppressiv behandling där samtliga dog (ofta multifaktoriell orsak, 1 pga pneumonit, 3 pga infektion relaterad till immunosuppression, 1 pga progressiv cancer)

# Radiologiskt utseende

## 5 radiologiska mönster

- Cryptogenic organizing pneumonia-like (COP)- 19 %
- **Groundglass opacities- 37 %**
- Interstitial- 7 %
- Hypersensitivity- 22 %
- Pneumonitis not otherwise specified- 15 %

Radiologic Subtypes	Representative Image	Description
<b>Cryptogenic organizing pneumonia-like</b> (n = 5, 19%)		Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution
<b>Ground glass opacities</b> (n = 10, 37%)		Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings
<b>Interstitial</b> (n = 6, 22%)		Increased interstitial markings, interlobular septal thickening Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation Honeycomb pattern in severe patient cases
<b>Hypersensitivity</b> (n = 2, 7%)		Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity
<b>Pneumonitis not otherwise specified</b> (n = 4, 15%)		Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications

- Among patients in whom pneumonitis improved/resolved, 12 (all with grade 1 to 2) underwent rechallenge with anti-PD-1/PD-L1 mAbs, and recurrent pneumonitis occurred in three (25%). T

# Differentialdiagnoser

- Pneumoni
- Lymfangitis
- ”Vanlig” interstitiell lungsjukdom
- Lungödem
- Lungemboli
- Pleural carcinomatos
- Hjärtpåverkan

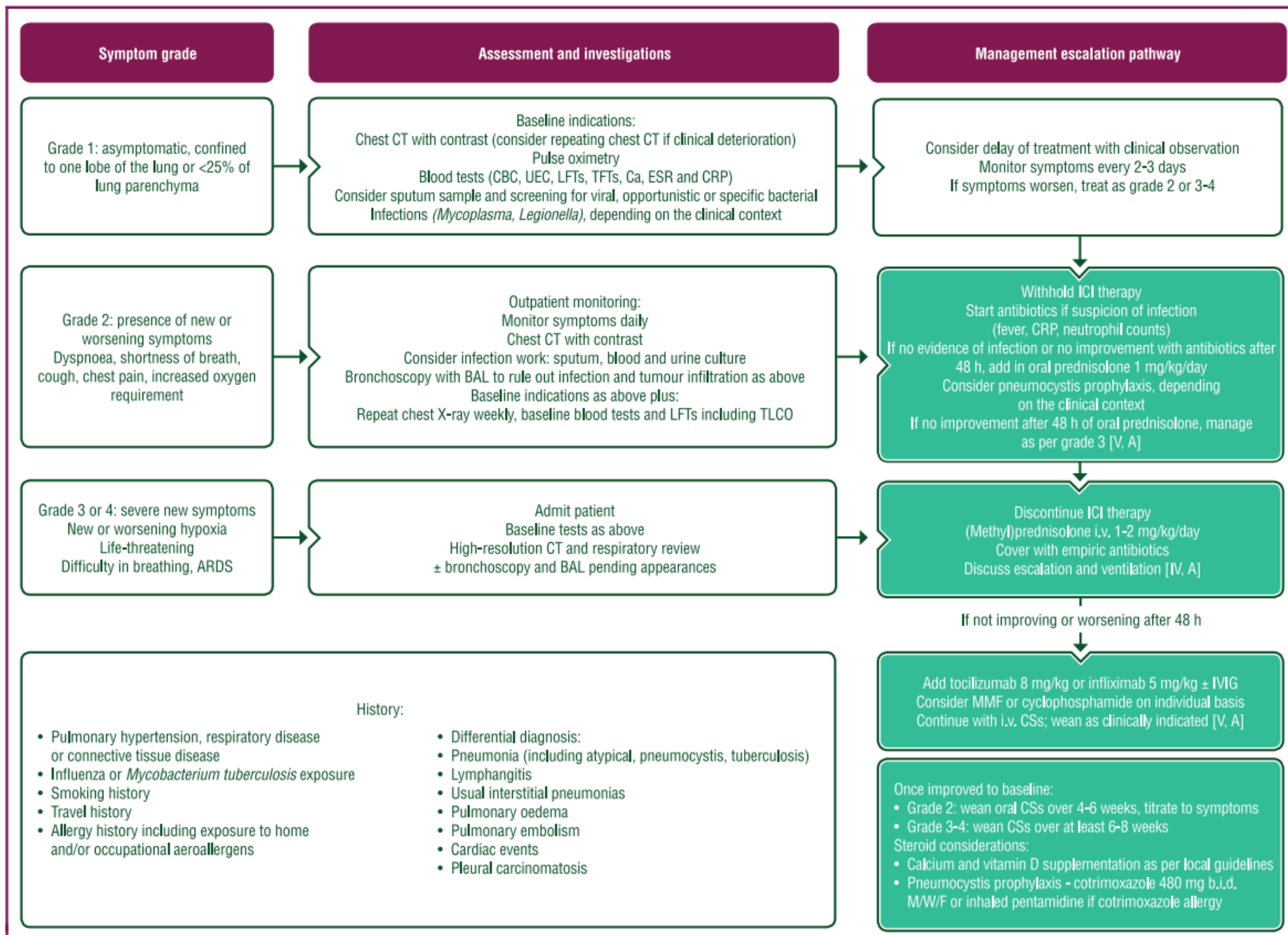


Figure 6. Management of IR-ILD.

CTCAE	Svenska	ESMO	NCCN
<p>1</p> <p>Asymtomatisk, påverkar en lob eller &lt;25 % av lungparenkymet</p>	<p>Behandling med immunterapi kan oftast fortsätta, med ökad uppmärksamhet</p> <p>→ Upprepad radiologisk undersökning, fortsatt monitorering tills förändringarna försvunnit, återstarta behandling när ev prednisolonbeh avslutats</p>	<p>CT thorax, saturation Blodprov Ev sputumodling + andra odlingar/tester</p> <p>→ Överväg att avstå behandling. Monitorera symtom var 2-3 dag. Om symtomen försämras, behandla som grad 2 eller 3-4</p>	<p>Överväg behandlingsuppehåll, saturation. Överväg CT-kontroll om 4-6 veckor, eller tidigare om patienten utvecklas symtom</p>
<p>2</p> <p>Tillkomst av nya eller förvärrade symtom – dyspné, andnöd, hosta, bröstsmärta, ökat syrgasbehov</p>	<p>Uppehåll med immunterapi.</p> <p>→ Inläggning. Överväg antibiotika. Ge prednisolon 0,5 mg/kg. Överväg bronkoskopi för BAL. Upprepa radiologisk och klinisk bedömning dagligen.</p>	<p>Monitorera symtom dagligen, CT thorax med kontrast. Överväg infektionsprover: sputum, blod- och urinodling. Bronkoskopi med BAL för att utesluta infektion och tumörinfiltration. Upprepa radiologi veckovis.</p> <p>→ Uppehåll med immunterapi. Påbörja antibiotika om misstänkt infektion. Om ingen infektion eller ingen förbättring med antibiotika efter 48 h → insättning prednisolon 1 mg/kg/dag oralt. Överväg pneumocystisprofylax. Om ingen förbättring efter 48 h med prednisolon → behandla som grad 3</p>	<p>Uppehåll med immunterapi.</p> <p>→ Infektionsutredning (NPH-odling, sputum, blod, urin-antigen test – pneumokocker, legionella). CT thorax, upprepa inom 3-4 veckor. Överväg bronkoskopi med BAL, biopsi. Överväg empirisk bredspektrumantibiotikabehandling. Prednisolon/iv metylprednisolon 1-2 mg/kg</p> <p>Om ingen förbättring inom 48-72 h med steroider, behandla som grad 3</p>
<p>3 &amp; 4</p> <p>Svåra nytillkomna eller förvärrade symtom. Nytillkommen eller försämrad hypoxi. Livshotande. Svårigheter att andas, ARDS.</p> <p>Alla lunglobber eller &gt; 50 % av lungparenkymet</p>	<p>→ Avbryt behandling med immunterapi. Överväg antibiotika. Ge metylprednisolon (1-2 mg/kg). Överväg bronkoskopi och lungbiopsi efter kontakt med lungspecialist.</p> <p>Stabil eller försämring efter 48 h → överväg tillsats av immunsuppressiv behandling (mykofenolatmofetil 1 g x 2 eller infliximab) samt iv antibiotika</p>	<p>Inläggning. Testning enligt ovan. HRCT.</p> <p>→ Avsluta immunterapi. Metylprednisolon i.v 1-2 mg/kg/dag. Empirisk antibiotikabehandling.</p> <p>Vid utebliven förbättring eller försämring efter 48 h addera Tocilizumab 8 mg/kg (engångsdos, kan upprepas varannan vecka) eller infliximab 5 mg/kg (engångsdos, kan upprepas varannan vecka) ± IVIG (2 g/kg under 2-5 dagar) Överväg MMF (1 g x 2) el cyklofosamid</p>	<p>→ Som ovan. Avsluta immunterapi. Konsultation med lung- och infektionsläkare. Iv metylprednisolon 1-2 mg/kg/dag</p> <p>Vid ingen förbättring inom 48 timmar → infliximab, IVIG, MMF</p>

# Grad $\geq 3$

- 42 % behöver tilläggsbehandling utöver kortisonbehandling

# Vad ska man välja?!

- “From a tumourigenesis and IR-ILD pathogenesis perspective, blocking IL-6 or IL-6R presents several advantages compared with anti-TNF- $\alpha$  therapy. Given the absence of comparative studies, both options can be considered according to institutional guidelines and local expertise.”

*ESMO*

Återgått till baseline	
Grad 2	<p>Dosminska kortison under 4-6 veckor, titrera till symtomfrihet (påbörja dosminskning först när förbättring skett till grad &lt;1).</p> <p>Om återgång till baseline kan återstart av immunterapi övervägas.</p>
Grad 3-4	<p>Dosminska kortison under minst 6-8 veckor</p>



# Infliximab (Remicade, Zessly)

- TNF- $\alpha$ -hämmare
- Uteslut aktiv och latent tuberkulos med radiologi och IGR

# Tocilizumab (Tyenne, RoActerma)

- Monoklonal antikropp mot interleukin 6 receptorer (IL-6). Ger snabb immunhämning. Kraftig minskning av CRP kan ses redan under vecka två efter behandlingsstart.
- Provtagning: HBsAg, Anti-HBc, Hepatit C antikroppar
- Uteslut aktiv och latent tuberkulos med radiologi och IGRA

# Risker/att tänka på

- Allvarliga infektioner (tänk på att patienten kan ha normalt CRP och ingen feber trots infektion efter behandling med tocilizumab). Pro-calcitonin?
- Har ej studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion/leverfunktion
- Levande och försvagat levande vacciner ska inte ges under behandling med tocilizumab
- Kan ge ökade nivåer av kolesterol
- Kan ge minskning i neutrofiler och trombocyter

# Biverkningar Tocilizumab

- De flesta är lätta eller måttliga
- Luftvägsinfektioner, munherpes, bältros, hudinfektion, magont, klåda, huvudvärk, yrsel, förhöjda levervärden, blodtryckshöjning, förhöjda blodfetter, minskning av vita blodkroppar, ögoninflammation
- Reaktionen i samband med iv dropp är vanligast lindriga, men kan ge yrsel, förhöjt blodtryck och huvudvärk
- I sällsynta fall kan allergiska reaktioner inträffa