

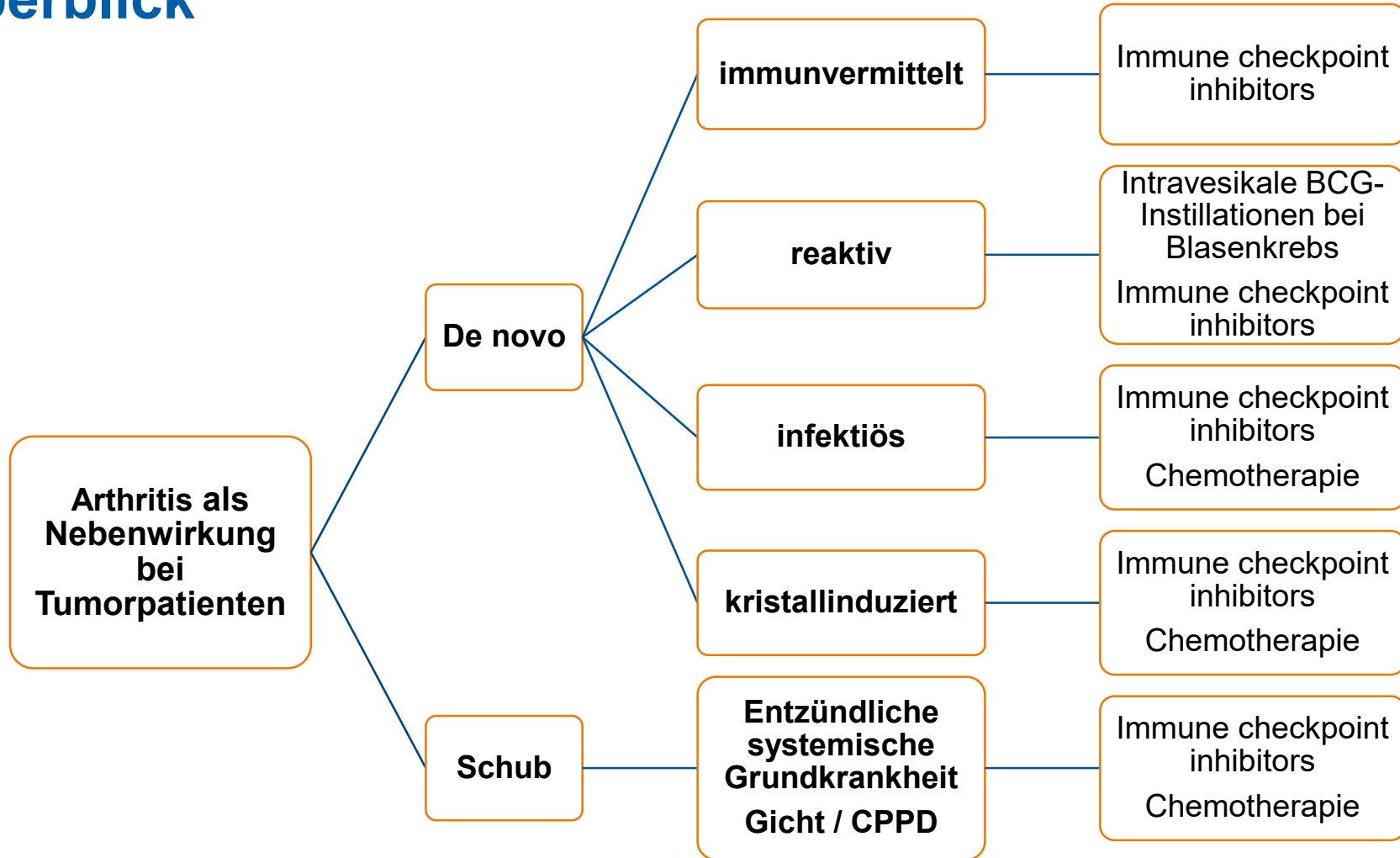
Arthritis als Nebenwirkung bei Tumorphatienten

Dr. med. Rucsandra Dobrota, Oberärztin

Agenda

1. Überblick
2. Arthritis unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - a. Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - b. Klinischer Fall
 - c. Differenzialdiagnose und Abklärung
 - d. Therapie
3. Reaktive Arthritis unter BCG-Instillationen
4. Aromatasehemmer induziertes Arthralgiesyndrom
5. Das Wichtigste für die Praxis

Überblick



Aromatasehemmer induziertes Arthralgiesyndrom, Chemotherapie-assozierte Arthropathie

Agenda

1. Überblick
2. **Arthritis unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren**
 - a. Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - b. Klinischer Fall
 - c. Differenzialdiagnose und Abklärung
 - d. Therapie
3. Reaktive Arthritis unter BCG-Instillationen
4. Aromatasehemmer induziertes Arthralgiesyndrom
5. Das Wichtigste für die Praxis

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Anti-PD1: nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, sintilimab, tislelizumab, toripalumab, spartalimumab

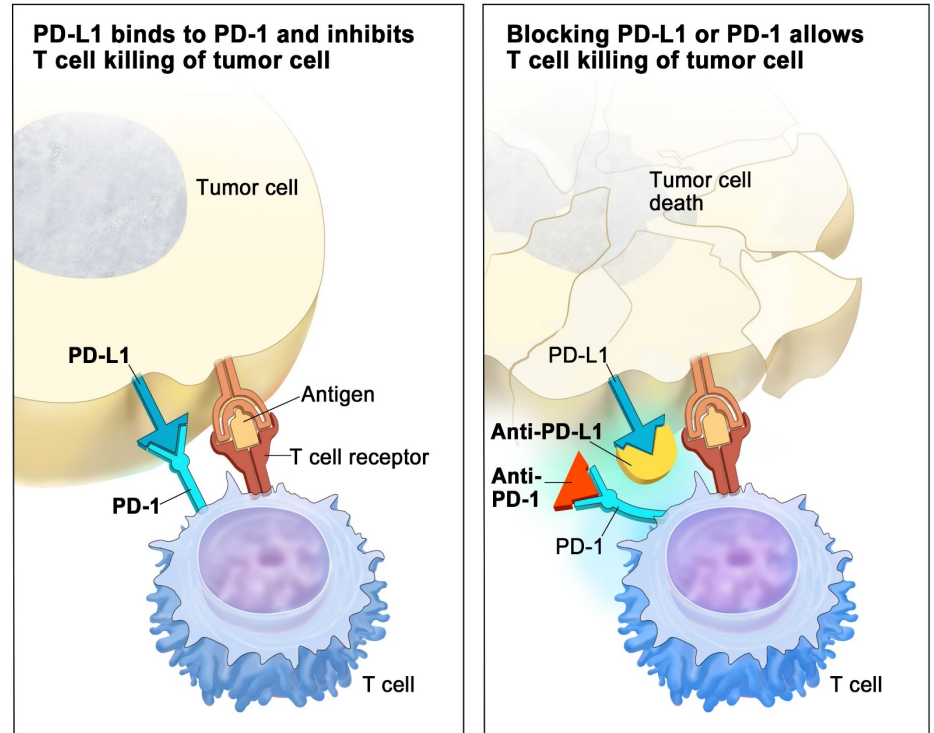
(Programmed cell death)

Anti-PD-L1: atezolizumab, avelumab, durvalumab

(Programmed cell death ligand)

Anti-CTLA4: ipilimumab

(T-cell cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)



<https://www.cancer.gov/>

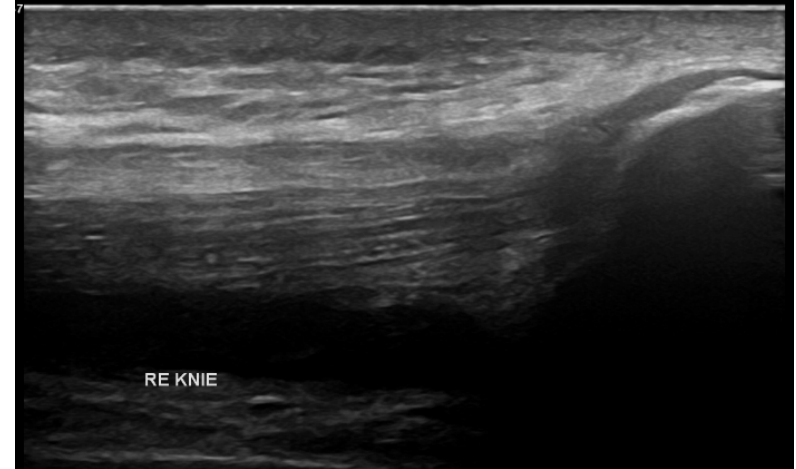
© 2015 Teresa Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

Malignes Melanom, Merkelzellkarzinom, Lymphome, Lungenkrebs, Magenkrebs, Hepatozelluläres Karzinom, Nierenkrebs, Urothelkarzinom, Zervixkarzinom, Plattenepithelkarzinom Pandey et al., 2022

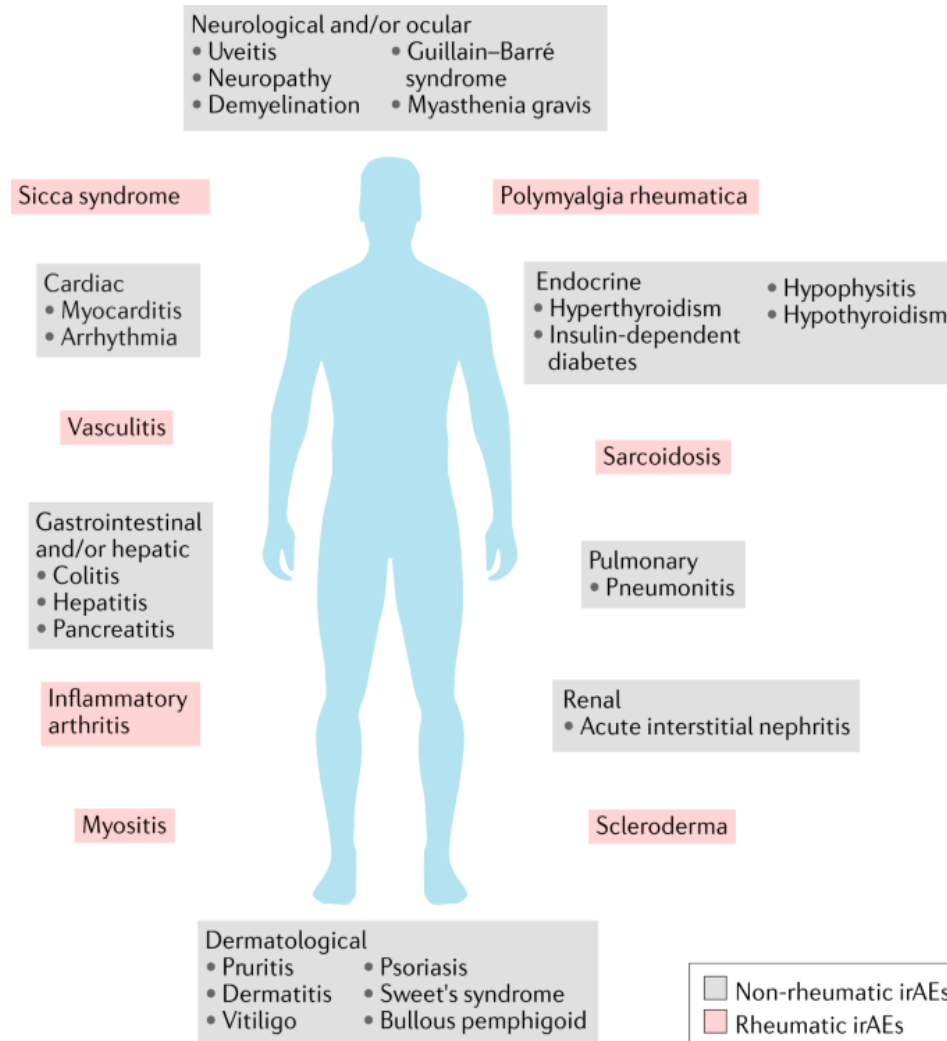
Fall - Klinik

Herr F., 66j

- Metastasiertes Melanom, Stadium IV
 - Nivolumab seit 2.5 Jahren
- Kniegelenkschwellungen beidseits seit 1 Jahr, zunehmend schmerzhaft, zudem OSG re
 - NSAR, Dafalgan
- Augentrockenheit
- Deutlich geschwollene Knie bds. mit viel Erguss



Immuncheckpoint-Inhibitoren - Immunvermittelte Nebenwirkungen



Nat Rev Rheumatol 14, 569–579 (2018)

Arthritis unter Immuncheckpoint-Inhibitoren

Klinik

- 1-7 % von Patienten in klinischen Studien, jedoch 1.5-22% in “real life” Kohorten
- EM: von rasch nach Therapiebeginn bis zu einem Jahr oder später
- Muster:
 - Mono-, oligo- bis Polyarthritis der grössen Gelenke, seltener EM als Kleingelenkarthritis
 - Tenosynovitiden, Enthesitiden, entzündliche Rückenschmerzen
 - Ggf. ähnlich zu RA, Psoriasis-Arthritis, RS3PE
- Labor:
 - meistens RF- und Anti-CCP negativ, ggf. ANA tieftitrig
 - erhöhte Entzündungswerte
- Verlauf: ggf. chronisch, möglicherweise aggressiv mit rasch progredienten Erosionen

Differenzialdiagnose

- Immunvermittelte Nebenwirkung der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)
- Aktivität der Tumorkrankheit (Metastasen)
- Paraneoplastisches Syndrom
- Infekt
- Kristallarthritis
- Arthritis unabhängig von der Tumortherapie
- Arthritis-Mimics (z.B. Osteonekrose, Fraktur, Zellulitis, Bursitis)
- Aktivierte Arthrose, Periarthropathie

Fall - Abklärungen

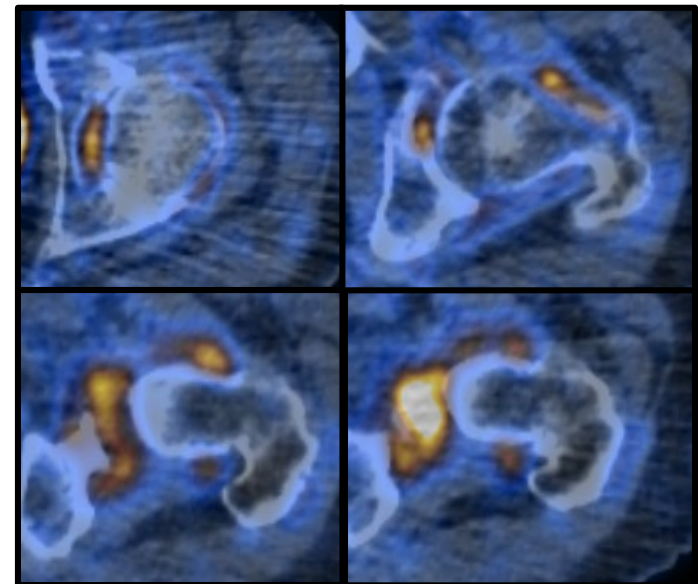
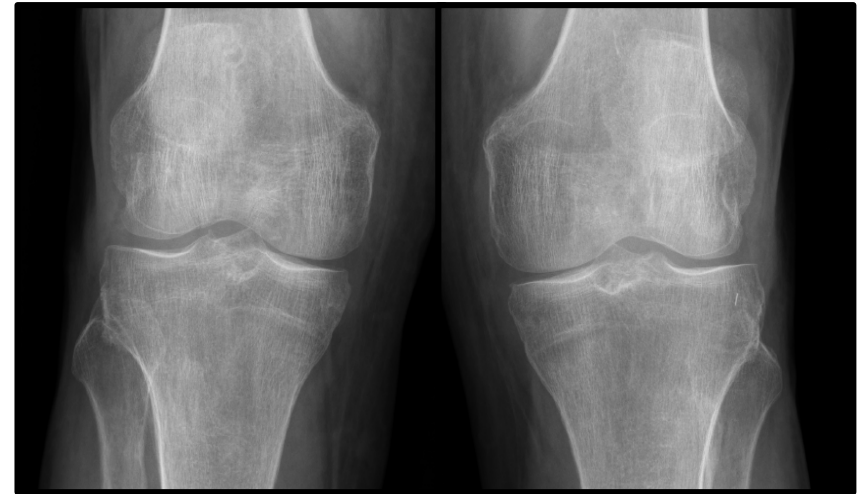
Herr F., 66j

- **BSR 52 mm/1h, CRP 46 mg/l**
- ANA, Rheumafaktor, Anti-CCP negativ

- Synovialanalyse:
 - **5'270 Lc/ul**, 80% Polynukleäre
 - keine Urat- oder Calcium Pyrophosphat-Kristalle
 - Bakterienkultur negativ
 - PCR auf *Borrelia burgdorferi*, Chlamydien, Gonokokken, *T. Whipplei* negativ

- Röntgenologisch Gonarthrose

- PET CT:
 - Keine Melanom-Rezidiv
 - Entzündliche Zeichen im linken Hüftgelenk



Arthritis unter Immuncheckpoint-Inhibitoren Management

2020-2021

Recommendation



OPEN ACCESS

EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatoid arthritis in patients receiving immune checkpoint inhibitors

**Ziel: zureichende Behandlung der Arthritis
UND Fortführung der optimalen Tumorthherapie**

ASCO SPECIAL ARTICLES

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Open access

Position article and guideline



Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events

Therapie

- **NSAID / konventionelle Analgetika**
- **Glukokortikoiden**
 - i.a. (Mono-/Oligoarthritis)
 - p.o. / i.v.
- **csDMARDs**
 - **Methotrexat**
 - Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid
- **bDMARDs**
 - **TNF-Hemmer** (Infliximab, Etanercept, Adalimumab)
 - **IL-6 Hemmer** (Tocilizumab)

Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:36-48.

Management

Grading	Management
All grades	Clinicians should follow reports of new joint pain to determine if IA is present. Question whether symptoms new since receiving ICPI.
G1: Mild pain with inflammation, erythema, or joint swelling	Continue ICPI. Initiate analgesia with acetaminophen and/or NSAIDs.
G2: Moderate pain associated with signs of inflammation, erythema, or joint swelling; limiting instrumental ADL	Consider holding ICPI. Escalate analgesia and consider higher doses of NSAIDs as needed. If inadequately controlled, initiate prednisone 10-20 mg/d or equivalent. If improvement, slow taper according to response during the next 4-6 weeks. If no improvement after initial 4 weeks treat as G3. If unable to lower corticosteroid dose to below 10 mg/d after 6-8 weeks, consider DMARD. Consider intra-articular steroid injections for large joints. Referral to rheumatology.
G3-4: Severe pain associated with signs of inflammation, erythema, or joint swelling; irreversible joint damage; disabling; and limiting self-care ADL	Hold ICPI temporarily and may resume in consultation with rheumatology, if recover to \leq G1. Initiate oral prednisone 0.5-1 mg/kg. If failure of improvement after 2 weeks or worsening in meantime, consider synthetic or biologic DMARD. Synthetic: methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, and sulfasalazine alone or in combination. Biologic: Consider anticytokine therapy such as TNF α or IL-6 antagonists. Note: As a caution, IL6 inhibition can cause intestinal perforation. ¹⁴¹ Although this is extremely rare, it should not be used in patients with concomitant immune-related colitis. Referral to rheumatology.
Additional considerations	
Early recognition is critical to avoid erosive joint damage.	
Corticosteroids can be used as part of initial therapy in IA, but because of likely prolonged treatment requirements, physicians should consider starting steroid-sparing agents earlier than one would with other irAEs.	
Oligoarthritis can be treated early on with intra-articular steroids, consider early referral.	

ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126

Fall – Therapie und Verlauf

Herr F., 66j

- Intraartikuläre Infiltration bds. mit Steroiden, Novalgin, NSAR i.R.
- nach 3 Monaten:
 - trotz im Verlauf sistierter ICI-Therapie rezidiv. Arthritis OSG, Handgelenke, Knie
 - PDN 20mg/d
 - Adalimumab 40mg s.c. alle 2 Wo
- nach 3 Monaten:
 - Remission

Fragen und Antworten

- **Welche Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen der ICI?**
 - Anti-PD1/PD-L1 oder kombinierte Therapie
- **Wie sollte man die Therapie mittel-langfristig durchführen?**
 - Glukokortikoiden sobald klinisches Ansprechen auf die tiefste wirksame Dosis reduzieren
 - (Ziel: $\leq 10\text{mg/d}$)
 - Dauertherapie der Arthritis oft nötig (Persistenz nach Stopp der Immuntherapie)
- **Sind GC/DMARD sicher in Kombination mit ICI?**
 - Anti-Tumor Effekt:
 - Vorsicht mit hochdosierten GC
 - Bisher keine Alarmzeichen unter TNF-Hemmer, synergistische Wirkung ggf. möglich
 - Nebenwirkungen:
 - MTX gut vertragen
 - Vd.a. höhere Frequenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf SSZ

Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:36-48.

Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e002435.

J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.

Patienten mit vorbestehenden rheumatischen Erkrankungen

EULAR

- | | | | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| 9. | A pre-existing autoimmune rheumatic and/or systemic disease should not preclude the use of cancer immunotherapy. Baseline immunosuppressive regimen should be kept at the lowest dose possible (for glucocorticoids, below 10 mg prednisone per day if possible). However, many patients may have a flare of the underlying condition and/or immune-related adverse events, requiring the use of glucocorticoids and/or DMARDs. | 4 | C |
| 10. | Before initiation of cancer immunotherapy, there is no indication to test every patient for the presence of autoantibodies. In the case of unexplained rheumatic, musculoskeletal or systemic symptoms, a complete rheumatological assessment should be performed. | 5 | D |

Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:36-48.

UAW 71% (47% Schub, 43% andere entzündliche NW)

79% Therapie fortgeführt

(Tison et al., 2019)

Agenda

1. Überblick
2. Arthritis unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - a. Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - b. Klinische Fälle
 - c. Differenzialdiagnose und Abklärung
 - d. Therapie
3. **Reaktive Arthritis unter BCG-Instillationen**
4. Aromatasehemmer induziertes Arthralgiesyndrom
5. Das Wichtigste für die Praxis

Reaktive Arthritis unter BCG-Instillationen

- Ca. 2%, EM im Verlauf der Therapie
- grosse Gelenke (v.a. Knie, OSG)
- asym. Oligo-/Monoarthritis o. Polyarthritis
- selten axialer Befall
- Fieber > Konjunktivitis > Urethritis
- BSR/CRP, >40% HLA-B27 pos.
- Synovialflüssigkeit entzündlich, aseptisch

NSAR, GC, SSZ/MTX

Isoniazid ?

Stopp BCG Instillationen

>90% Remission > 6 Monate



Reumatol Clin. 2012;8:284-6



Postgraduate Medical Journal 2000;76:791-793

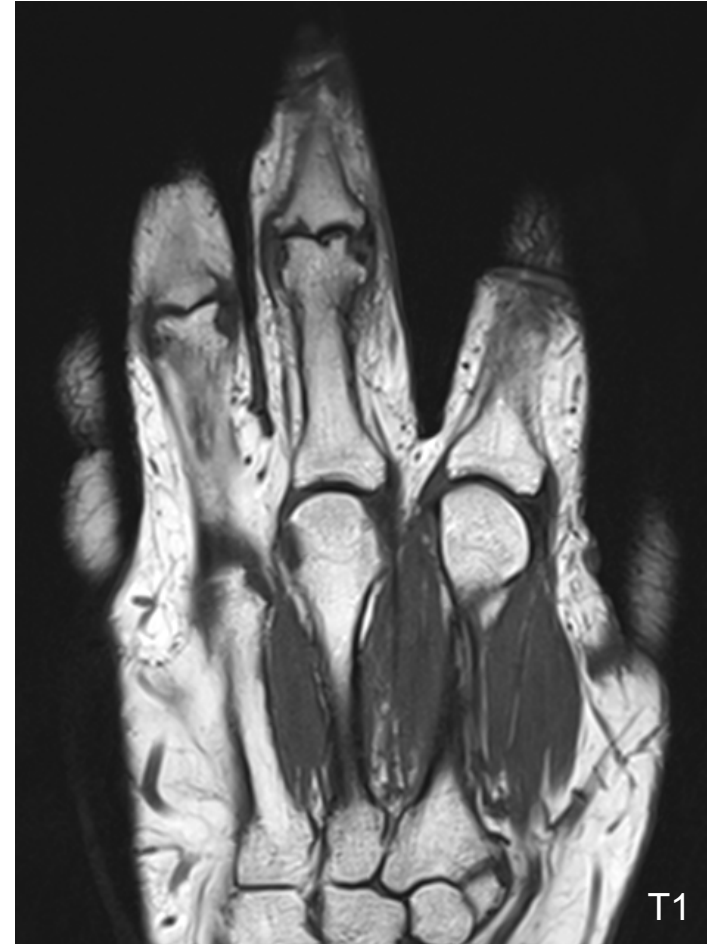
Agenda

1. Überblick
2. Arthritis unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - a. Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - b. Klinischer Fall
 - c. Differenzialdiagnose und Abklärung
 - d. Therapie
3. Reaktive Arthritis unter BCG-Instillationen
4. Aromatasehemmer induziertes Arthralgiesyndrom
5. Das Wichtigste für die Praxis

Fall

Frau T., 70j

- St.n. Mamma-Ca (ED 2014)
 - Letrozol seit 04/2015
 - Mastektomie rechts 09/2014
- Morgensteifigkeit Finger 30-60 Min.
- Fingerarthralgien PIP bds.
- Schwellung Dig. III links
- DDo PIP 2-4 bds.
- Schwellung P1 Dig. III links
- Heberden und Bouchard Knoten
- BSR, CRP normal
- RF grenzwertig, Anti-CCP negativ
- ANA negativ



Aromatasehemmer induziertes Arthralgiesyndrom

Kriterien der Aromatase-induzierten Arthralgie

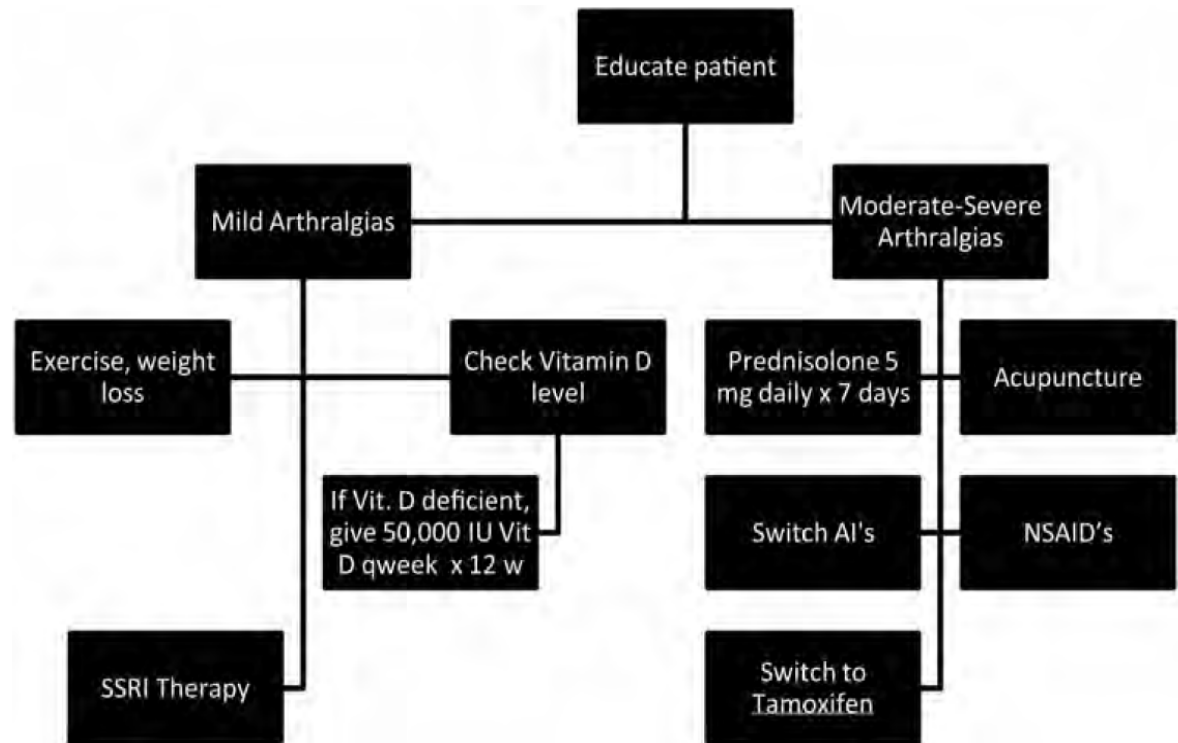
- Symmetrische Finger- und Handgelenkschmerzen
- Schmerzlinderung durch Bewegung
- Morgensteifigkeit
- Verminderte Greifkraft
- Karpaltunnelsyndrom
- Progressive Gelenkschmerzen nach Einnahmebeginn
- Verswinden der Schmerzen innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen
- Wiederauftreten nach erneuter Einnahme

T. Wagner, 2016

Studien	n	AI	Arthralgien %
ATAC [3]	3.125	Anastrozol	35
BIG 1-98 [4]	1.534	Letrozol	20
MA17 [5]	2.362	Exemestan	25
COMPACT [6]	1.916	Anastrozol	44
ABCSG 18 [7]	3.420	k.A.	48

T. Wagner, 2016

- Bis 50% der Patientinnen, bis 30% Therapieabbruch



Annals of Oncology 24: 1443–1449, 2013

Agenda

1. Überblick
2. Arthritis unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - a. Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - b. Klinischer Fall
 - c. Differenzialdiagnose und Abklärung
 - d. Therapie
3. Reaktive Arthritis unter BCG-Instillationen
4. Aromatasehemmer induziertes Arthralgiesyndrom
5. Das Wichtigste für die Praxis

Das Wichtigste für die Praxis

- Interdisziplinäre Betreuung erforderlich
- Frühzeitige rheumatologische Zuweisung und Beurteilung empfohlen
- Shared decision making: Patienten – Onkologen – Rheumatologen
- ICI: Guidelines / Empfehlungen von EULAR und aus der Onkologie werden regelmässig aktualisiert (Evidenz-basiertes Management entwickelt sich parallel zur kumulierten Erfahrung)
- Eine reaktive Arthritis unter BCG-Instillationen hat meistens eine gute Prognose
- Aromatasehemmer induzierte Arthralgien sind häufig, eine gute Aufklärung und Management sind wichtig für eine optimale Therapieadhärenz

Referenzen (ausgewählt)

- Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:36-48.
- Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;9:e002435.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.
- Tison A, Quéré G, Misery L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:2100–11.
- Pandey P, Khan F, Qari HA, Upadhyay TK, Alkhateeb AF, Oves M. Revolutionization in Cancer Therapeutics via Targeting Major Immune Checkpoints PD-1, PD-L1 and CTLA-4. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Mar 9;15(3):335.
- Calabrese, L.H., Calabrese, C. & Cappelli, L.C. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol* 14, 569–579 (2018).
- Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D, Sebastiani M, Ferri C. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature. *Autoimm Rev*. 2013Oct;12(12):1150-9.
- Abdelghani KB, Nacef L, Miladi S, Sellami M, Ouenniche K, Souabni L, Kassab S, Chekili S, Fazaa A, Laatar A. Reactive Arthritis following Bacillus Calmette-Guerin Therapy for Bladder Cancer: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Apr 28;23(6):39.
- Hogarth MB, Thomas S, Seifert MH, et al. Reiter's syndrome following intravesical BCG immunotherapy. *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:791-793.
- Roberts K, Rickett K, Greer R, Woodward N. Management of aromatase inhibitor induced musculoskeletal symptoms in postmenopausal early Breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Mar;111:66-80.
- T. Wagner. Management des Aromatasehemmerinduzierten Arthralgiesyndroms (AIA). *J. Onkologie*, 04/2016.

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**