Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

ATS Pavia

GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

con il Policlinico San Matteo

Aula Magna "C. Golgi" & WEBINAR

20 novembre 2024

Paolo Sacchi

SC: Malattie Infettive 1

Diagnosi e gestione clinica delle epatiti immunomediate

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

D.G.

Anamnesi fisiologica:

Donna di 49 anni

Fumatrice (25 pack/years)

Anamnesi lavorativa:

Casalinga

Anamnesi patologica:

Epatite B attiva in trattamento con Entecavir dal 24/02/2021

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

Comparsa di addominalgie e dolori al rachide, cui segue ricovero per accertamenti

23/12/2020: TC TB: "*...nodulo eteroplastico di 20 x 20 mm nel lobo polmonare superiore di destra, con diversi sottili tralci periferici che lo congiungono alla pleura mediastinica ed al bronco lobare superiore; nodulo di 3 mm al lobo inferiore sinistro, ulteriore nodulo di 5 mm al lobo medio; linfonodo di 8 mm all'ilo destro, ulteriore linfonodo di 10 mm al Barety...*"

29/01/2021: RMN rachide + bacino: "*Lesioni sostitutive di aspetto addensante a C1, D4, D10; nel tratto C5-C6 rigonfiamento del midollo con aspetto edematoso, associata a patologica impregnazione nodulare meningea posteriore estesa all'emergenza radicolare sinistra; ulteriori patologiche nodulazioni meningee tra D12-L1, L2-L3 ed al sacro; focali impregnazioni si riconoscono anche al clivus; al bacino presenza di sfumata alterazione dubbia alla spina iliaca superiore sinistra*."

31/12/2020: Agobiopsia percutanea polmonare destra E.C.: **CTM orientative per Adenocarcinoma, PD-L1 TPS < 1%, EGFR WT, ALK e ROS1 neg, BRAF WT.**

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

25/02/2021: avvio di terapia di 1^ linea secondo schema Carboplatino+Pemetrexed+Pembrolizumab

14/04/2021: TC total-body con lieve RP (come iRECIST)

23/04/2021: 1^ dose Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine

03/05/2021: comparsa di oltre 10 scariche diarroiche/die

Agli EE: **Bil. Tot. 1.98mg/dl, Bil. Diretta 0.91mg/dl, GGT 94U/L, ALT 122U/L, AST 70U/L, coagulazione nella norma**

SI RICOVERA LA PAZIENTE

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

25/02/2021: avvio di terapia di 1^ linea secondo schema Carboplatino+Pemetrexed+Pembrolizumab

14/04/2021: TC total-body con lieve RP (come iRECIST)

23/04/2021: 1^ dose Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine

03/05/2021: comparsa di oltre 10 scariche diarroiche/die

Agli EE: **Bil. Tot. 1.98mg/dl, Bil. Diretta 0.91mg/dl, GGT 94U/L, ALT 122U/L, AST 70U/L, coagulazione nella norma**

SI RICOVERA LA PAZIENTE

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

25/02/2021: avvio di terapia di 1^ linea secondo schema Carboplatino+Pemetrexed+Pembrolizumab

14/04/2021: TC total-body con lieve RP (come iRECIST)

23/04/2021: 1^ dose Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine

03/05/2021: comparsa di oltre 10 scariche diarroiche/die

Agli EE: **Bil. Tot. 1.98mg/dl, Bil. Diretta 0.91mg/dl, GGT 94U/L, ALT 122U/L, AST 70U/L, coagulazione nella norma**

SI RICOVERA LA PAZIENTE

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Caso clinico 1

Table 1. Laboratory tests at the time of the diagnosis of hepatitis and colitis.

Parameter	Value
WBC count (μl)	7100
Neutrophil (μl)	3900
NLR	2.29
CRP (mg/dl)	0.7
LDH (mg/dl)	356
AST (IU/l)	147
ALT (IU/l)	299
Total bilirubin (mg/dl)	1.98
GGT (IU/l)	139
Alkaline phosphatase (IU/l)	161
HAV - RNA	Negative
HBV – DNA (IU/ml)	<20 UI/ml (Abbot real-time PCR)
HCV – RNA	Negative
HDV – RNA	Negative
HEV – RNA	Negative
CMV IgG (U/ml)	<12 (>14 positive)
CMV IgM (U/ml)	<18 (>22 positive)
EBV IgG (U/ml)	<20 (<20 negative)
EBV IgM (U/ml)	<20 (<20 negative)
ANA	<1:80
S-Ama	<1:40
PR3-ANCA	Negative
MPO-ANCA	Negative
Serum IgG (mg/dl)	1400
Fecal calprotectin (ng/mg)	591
Clostridium difficile toxins (A and B)	Negative
Stool cultures for bacteria, ova and parasites	Negative

ALT: Alanine aminotransferase; ANA: Antinuclear antibody; AST: Aspartate aminotransferase; CMV: Cytomegalovirus; CRP: C-reactive protein; EBV: Epstein-Barr virus; GGT: Gamma-glutamyl transferase; HAV: Hepatitis A virus; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; HDV: Hepatitis Delta virus; HEV: Hepatitis E virus; LDH: Lactate dehydrogenase; MPO-ANCA: Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody; NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio; S-Ama: Anti-smooth-muscle antibody; PR3-ANCA: Protenase-3anti-neutrophil cytoplasmic antibody; WBC: White blood cell.

Case Report

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Immunotherapy

Development of hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination in patient with cancer during immunotherapy: a case report

Angioletta Lasagna*[,1], Marco Vincenzo Lenti[2], Irene Cassaniti[3] & Paolo Sacchi[4]

[1]Medical Oncology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, 27100, Italy

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

09/05/2021: Visita Gastroenterologica: "*Diarrea in corso di immunoterapia con pembrolizumab in paziente con epatite acuta (virale? Riattivazione di HBV? HDV? da tossicità? altro?) Consiglio nell'**ipotesi di una colite microscopica** da farmaco colonscopia con biopsie multiple. Già programmata biopsia epatica. Avvia metronidazolo 500 mg: 1 flac ev ore 8-16-24 per 7 giorni + probiotici: 1 bustina ore 10 per 2 settimane + Diosmectite.*"

10/05/2021: Biopsia Epatica: "*Struttura lobulare conservata. Lieve fibrosi pericellulare; congestione sinusoidale. Minima flogosi cronica portale, in assenza di significativa attività d'interfaccia o lobulare.*"

12/05/2021: Colonscopia+biopsia: E.I.: "*Flogosi cronica con componente eosinofila. Non granulomi epitelioidi gigantocellulari. Non significativo ispessimento della membrana basale. Istiociti a citoplasma pigmentato interstiziali*"

13/05/2021: Visita Epatologica: «*In considerazione del quadro di epatite, escluse le eziologie virali e autoimmuni, nel sospetto di epatite immuno-relata, si pone indicazione a **terapia steroidea con Metilprednisolone 1 mg/kg ev.***»

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

09/05/2021: Visita Gastroenterologica: "*Diarrea in corso di immunoterapia con pembrolizumab in paziente con epatite acuta (virale? Riattivazione di HBV? HDV? da tossicità? altro?) Consiglio nell'**ipotesi di una colite microscopica** da farmaco colonscopia con biopsie multiple. Già programmata biopsia epatica. Avvia metronidazolo 500 mg: 1 flac ev ore 8-16-24 per 7 giorni + probiotici: 1 bustina ore 10 per 2 settimane + Diosmectite.*"

10/05/2021: Biopsia Epatica: "*Struttura lobulare conservata. Lieve fibrosi pericellulare; congestione sinusoidale. Minima flogosi cronica portale, in assenza di significativa attività d'interfaccia o lobulare*."

12/05/2021: Colonscopia+biopsia: E.I.: "*Flogosi cronica con componente eosinofila. Non granulomi epitelioidi gigantocellulari. Non significativo ispessimento della membrana basale. Istiociti a citoplasma pigmentato interstiziali*"

13/05/2021: Visita Epatologica: «*In considerazione del quadro di epatite, escluse le eziologie virali e autoimmuni, nel sospetto di epatite immuno-relata, si pone indicazione a **terapia steroidea con Metilprednisolone 1 mg/kg ev.***»

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

09/05/2021: Visita Gastroenterologica: "*Diarrea in corso di immunoterapia con pembrolizumab in paziente con epatite acuta (virale? Riattivazione di HBV? HDV? da tossicità? altro?) Consiglio nell'**ipotesi di una colite microscopica** da farmaco colonscopia con biopsie multiple. Già programmata biopsia epatica. Avvia metronidazolo 500 mg: 1 flac ev ore 8-16-24 per 7 giorni + probiotici: 1 bustina ore 10 per 2 settimane + Diosmectite.*"

10/05/2021: Biopsia Epatica: "*Struttura lobulare conservata. Lieve fibrosi pericellulare; congestione sinusoidale. Minima flogosi cronica portale, in assenza di significativa attività d'interfaccia o lobulare*."

12/05/2021: Colonscopia+biopsia: E.I.: "*Flogosi cronica con componente eosinofila. Non granulomi epitelioidi gigantocellulari. Non significativo ispessimento della membrana basale. Istiociti a citoplasma pigmentato interstiziali*"

13/05/2021: Visita Epatologica: «*In considerazione del quadro di epatite, escluse le eziologie virali e autoimmuni, nel sospetto di epatite immuno-relata, si pone indicazione a **terapia steroidea con Metilprednisolone 1 mg/kg ev.***»

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

09/05/2021: Visita Gastroenterologica: "*Diarrea in corso di immunoterapia con pembrolizumab in paziente con epatite acuta (virale? Riattivazione di HBV? HDV? da tossicità? altro?) Consiglio nell'**ipotesi di una colite microscopica** da farmaco colonscopia con biopsie multiple. Già programmata biopsia epatica. Avvia metronidazolo 500 mg: 1 flac ev ore 8-16-24 per 7 giorni + probiotici: 1 bustina ore 10 per 2 settimane + Diosmectite.*"

10/05/2021: Biopsia Epatica: "*Struttura lobulare conservata. Lieve fibrosi pericellulare; congestione sinusoidale. Minima flogosi cronica portale, in assenza di significativa attività d'interfaccia o lobulare*."

12/05/2021: Colonscopia+biopsia: E.I.: "*Flogosi cronica con componente eosinofila. Non granulomi epitelioidi gigantocellulari. Non significativo ispessimento della membrana basale. Istiociti a citoplasma pigmentato interstiziali*"

13/05/2021: Visita Epatologica: «*In considerazione del quadro di epatite, escluse le eziologie virali e autoimmuni, nel sospetto di epatite immuno-relata, si pone indicazione a **terapia steroidea con Metilprednisolone 1 mg/kg ev.***»

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

04/06/2021: somministrato 4° ciclo di trattamento secondo schema Carboplatino + Pemetrexed, seguono ulteriori 2 cicli con Pemetrexed di mantenimento

05/07/2021: Visita gastroenterologica: "*Non controindicazione a ripresa del trattamento immunoterapico*"

27/07/2021: TC total-body: SD/lieve PD

06/08/2021: ripresa di Pembrolizumab + Pemetrexed

03/02/2022: Visita endocrinologica: "*Tiroidite cronica in ipotiroidismo franco immuno-relato; si imposta terapia di supplementazione con levotiroxina*"

15/06/2022: Visita reumatologica: "*Per artralgie diffuse, parzialmente responsive alla terapia steroidea si propone progressiva sostituzione del prednisone con idrossiclorochina*"

13/02/2023: Visita dermatologica: "*Paziente con prurito e chiazze eritematose. Alla biopsia cutanea: "Reperti di dermatite perivascolare superficiale e dell'interfaccia, con depositi interstiziali di mucina.*"

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

04/06/2021: somministrato 4° ciclo di trattamento secondo schema Carboplatino + Pemetrexed, seguono ulteriori 2 cicli con Pemetrexed di mantenimento

05/07/2021: Visita gastroenterologica: "*Non controindicazione a ripresa del trattamento immunoterapico*"

27/07/2021: TC total-body: SD/lieve PD

06/08/2021: ripresa di Pembrolizumab + Pemetrexed

03/02/2022: Visita endocrinologica: "*Tiroidite cronica in ipotiroidismo franco immuno-relato; si imposta terapia di supplementazione con levotiroxina*"

15/06/2022: Visita reumatologica: "*Per artralgie diffuse, parzialmente responsive alla terapia steroidea si propone progressiva sostituzione del prednisone con idrossiclorochina*"

13/02/2023: Visita dermatologica: "*Paziente con prurito e chiazze eritematose. Alla biopsia cutanea: "Reperti di dermatite perivascolare superficiale e dell'interfaccia, con depositi interstiziali di mucina.*"

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

04/06/2021: somministrato 4° ciclo di trattamento secondo schema Carboplatino + Pemetrexed, seguono ulteriori 2 cicli con Pemetrexed di mantenimento

05/07/2021: Visita gastroenterologica: "*Non controindicazione a ripresa del trattamento immunoterapico*"

27/07/2021: TC total-body: SD/lieve PD

06/08/2021: ripresa di Pembrolizumab + Pemetrexed

03/02/2022: Visita endocrinologica: "*Tiroidite cronica in ipotiroidismo franco immuno-relato; si imposta terapia di supplementazione con levotiroxina*"

15/06/2022: Visita reumatologica: "*Per artralgie diffuse, parzialmente responsive alla terapia steroidea si propone progressiva sostituzione del prednisone con idrossiclorochina*"

13/07/2022: Visita dermatologica: "*Paziente con prurito e chiazze eritematose. Alla biopsia cutanea: "Reperti di dermatite perivascolare superficiale e dell'interfaccia, con depositi interstiziali di mucina*."

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 1

03/11/2022: TC total-body: SD

Proseguire ICI?

Interrompere ICI?

SOSPENDIAMO LA TERAPIA ONCOLOGICA

02/09/2024: TC TB: “stabile nodulo polmonare di 10x10 mm, non evidenza di altre sedi di malattia”

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Caso clinico 1

03/11/2022: TC total-body: SD

Proseguire ICI?

Interrompere ICI?

SOSPENDIAMO LA TERAPIA ONCOLOGICA

02/09/2024: TC TB: “stabile nodulo polmonare di 10x10 mm, non evidenza di altre sedi di malattia”

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Come interpretare un rialzo di transaminasi?

In hepatological practice, ALF is a highly specific and rare syndrome, characterized by an acute deterioration of liver function without underlying chronic liver disease

SEVERE ACUTE LIVER INJURY (ALI)
No underlying chronic liver disease
Liver damage
(serum aminotransferases 3 x ULN)
Impaired liver function
(jaundice and coagulopathy)

ALF

Up to 12 weeks post-jaundice, depending on sub-classification

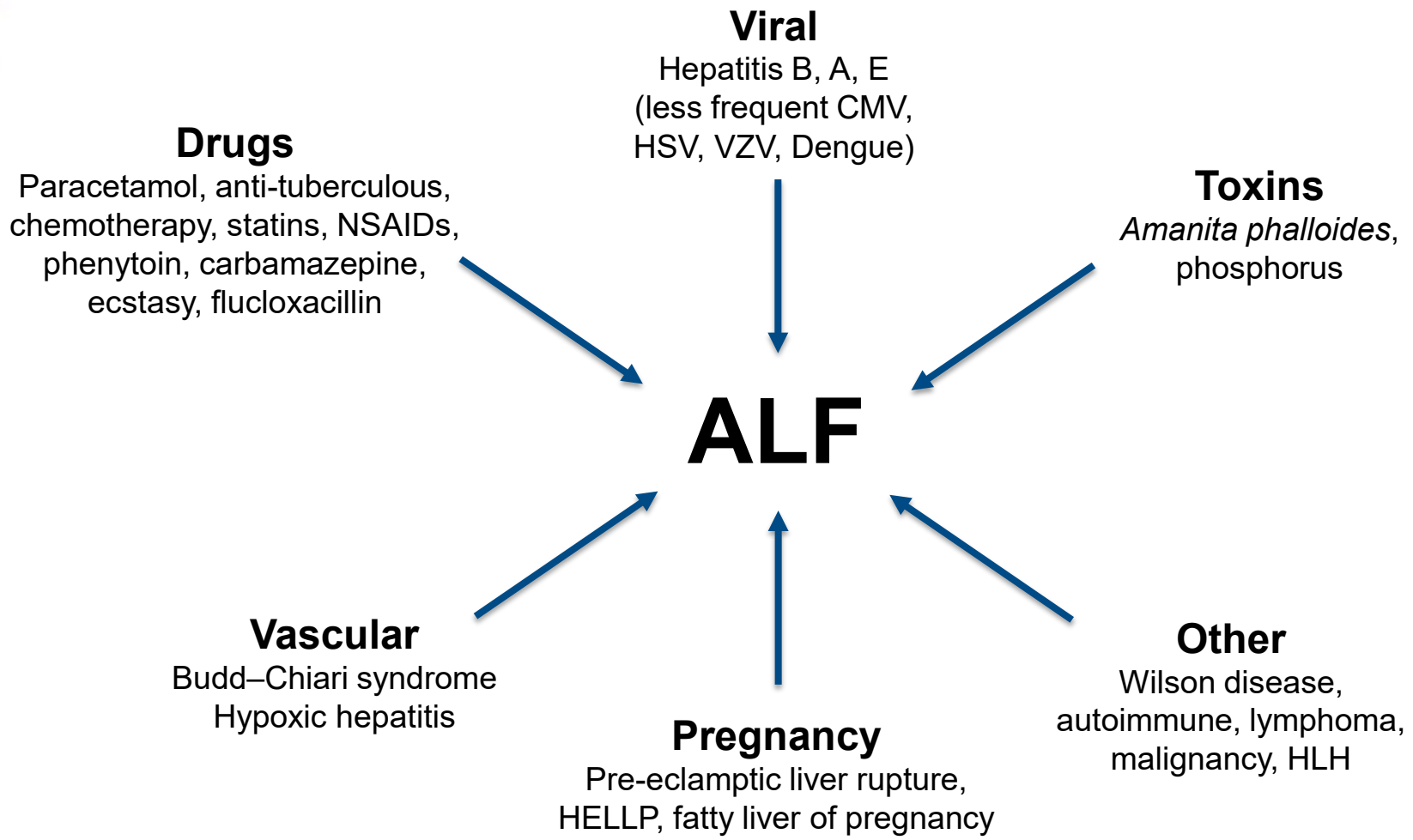
HEPATIC ENCEPHALOPATHY (HE)
Crucial for the diagnosis of ALF
Mental alterations may be initially subtle
Intensive screening at the first sign of HE
is mandatory

EASL CPG ALF. *J Hepatol.* 2017

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Diagnosi differenziale (1)



EASL CPG ALF. *J Hepatol.* 2017

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Come identificare i pazienti a rischio?

Preexisting chronic liver disease

Autoimmunity Reviews 10 (2011) 189–193

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes

Lea Campos Oliveira [a], Gilda Porta [b], Maria Lucia C. Marin [c], Paulo Lisboa Bittencourt [d], Jorge Kalil [c,e], Anna Carla Goldberg [e,f,*,1]

Type of ICIs

HLA antigen expression

Type of primary cancer

cancers

MDPI

Review

The ABC of Immune-Mediated Hepatitis during Immunotherapy in Patients with Cancer: From Pathogenesis to Multidisciplinary Management

Angioletta Lasagna [1,*] and Paolo Sacchi [2]

Liver metastases

Concomitant drugs

Taylor & Francis

EXPERT OPINION DRUG SAFETY

Expert Opinion on Drug Safety

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/ieds20

Risk factors for immune-mediated hepatotoxicity in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis

Jiahui Pan, Yuwei Liu, Xiaozhong Guo, Zhaohui Bai, Giovanni Battista Levi Sandri, Nahum Méndez-Sánchez & Xingshun Qi

Viral infections

Commentary

Immunotherapy

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Postvaccination immune-mediated hepatitis: what do we really know?

Angioletta Lasagna*,[1], Paolo Pedrazzoli[1,2], Raffaele Bruno[3,4] & Paolo Sacchi[4]

[1]Medical Oncology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Viale Camillo Golgi 19, Pavia, 27100, Italy

Received: 4 July 2023 | Revised: 30 August 2023 | Accepted: 11 September 2023

DOI: 10.1002/cam4.6565

RESEARCH ARTICLE

Cancer Medicine Open Access WILEY

Impact of proton pump inhibitors on the onset of gastrointestinal immune-related adverse events during immunotherapy

Angioletta Lasagna[1] | Federica Mascaro[1] | Simone Figini[1] | Sara Basile[1] | Giulia Gambini[2] | Catherine Klersy[2] | Marco Vincenzo Lenti[3,4] | Antonio Di Sabatino[3,4] | Alice Di Benedetto[5] | Monica Calvi[5] | Raffaele Bruno[6,7] | Paolo Sacchi[6] | Paolo Pedrazzoli[3,1]

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

DILI

- Drug induced liver injury is a relatively uncommon liver disorder that remains an important and sometimes severe cause of acute and chronic liver injury
- Nearly 1000,000 people worldwide will suffer from DILI each year.
- DILI is a major threat to drug development, hampering the availability of innovative medicines every year.
- Lack of reliable animal models, *in vitro* test systems, and objective serum biomarkers has impeded progress in DILI research and clinical care

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

DILI Quantification

DILI can present with a very heterogeneous phenotype

Liver biopsy is not available in most instances

Qualification of liver injury for practical and scientific purposes is made by liver biochemistry

- ALT ≥5x ULN
- ALP ≥2x ULN
- ALT ≥3x ULN + TBL >2x ULN

Pattern of liver injury is classified according to R (ALT x ULN/ALP x ULN)

- Hepatocellular = R≥5
- Cholestatic = R≤2
- Mixed = 2>R<5

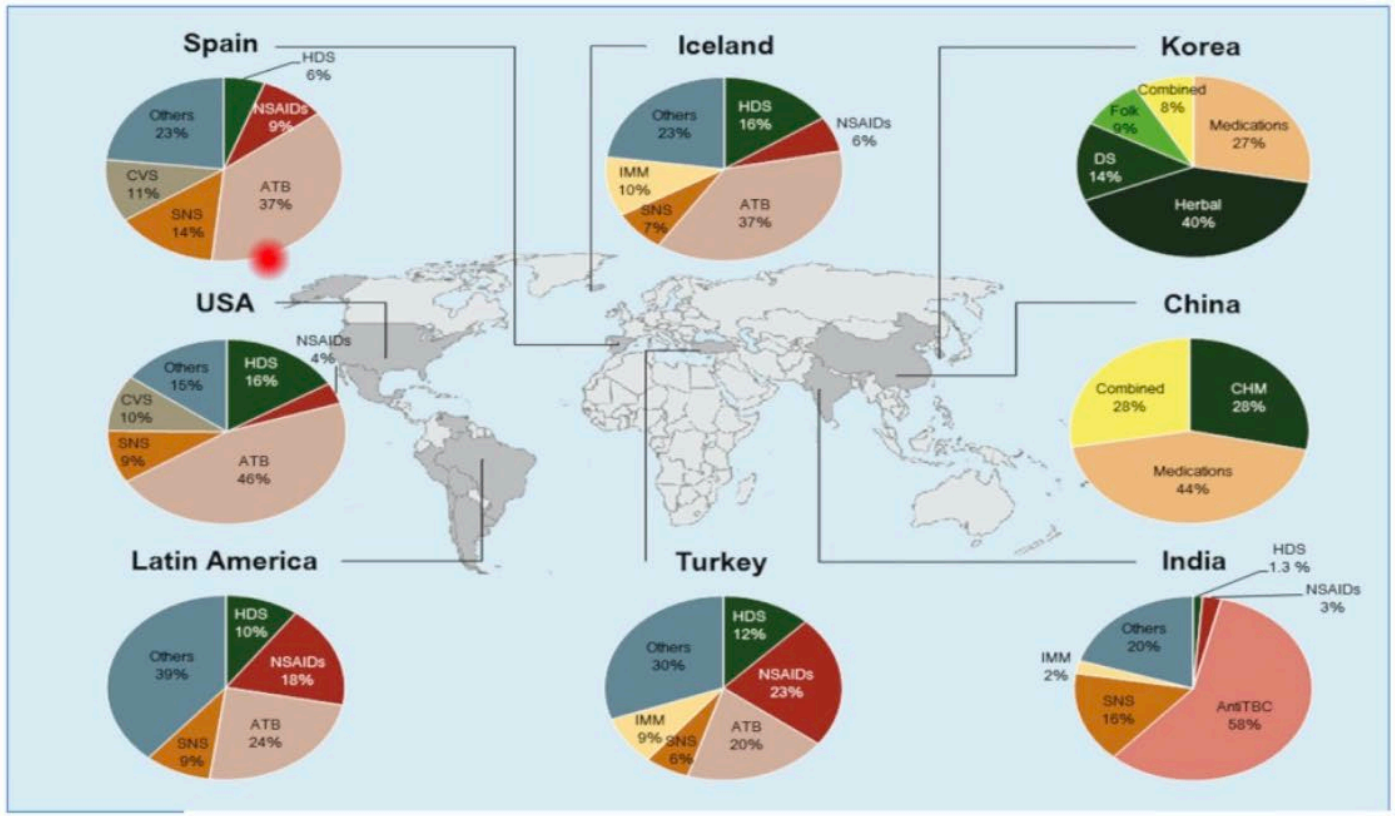
Aithal GP, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2011; EASL CPG DILI. J Hepatol 2019

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

DILI epidemiology

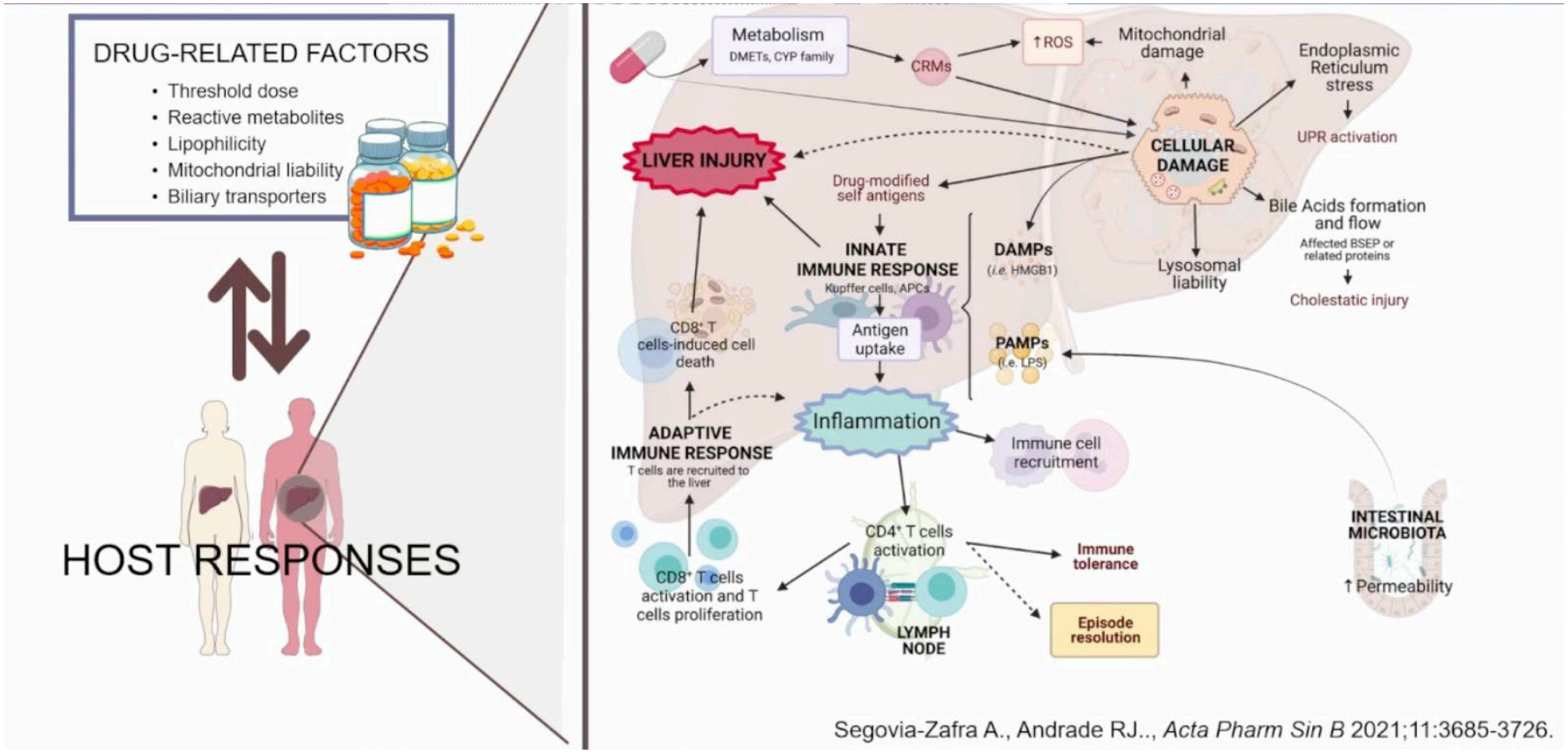


Andrade RJ et al. *Semin Liver Dis*. 2018; 38:21-40.

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia



Segovia-Zafra A., Andrade RJ.., *Acta Pharm Sin B* 2021;11:3685-3726.

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitari
Regione
Lombardi

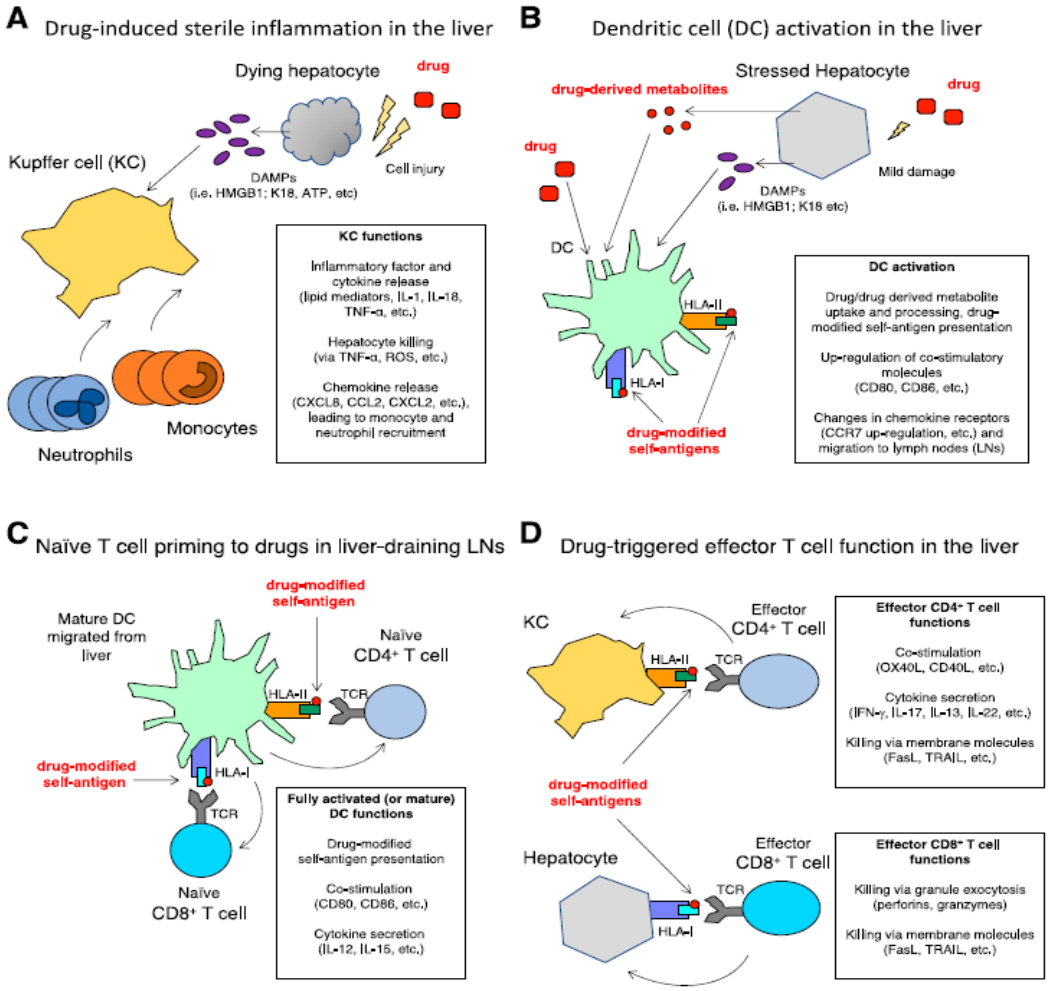


Figure 1. (A–D) Innate and adaptive immune responses in DILI.

Gerussi, Int. J. Mol. Sci. **2021**, 22, 4557.

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Castiella A *et al*. Drug-induced autoimmune liver disease

Table 1 Classification of drug-induced autoimmune liver disease

AIH with DILI	Patients with known AIH
	AIH quiescent: the drug may be the trigger of a new bout
	AIH under IS or corticosteroids treatment: Reactivation of known AIH upon intro duction of a newdrug (very difficult to demonstrate a causal relationship as it might be coincidental
	Often advanced fibrosis on histology
DI-AIH	Patients with a low grade disease not diagnosed before or predisposition to AIH
	Drug produce an immune reaction that lead to a chronic process:
	Perpetuating the AIH
	Permanent need of IS
	Habitually typical HLA-DR associated
IM-DILI (Autoimmune hypersensitivity)	Fever, eosinophilia, lymphadenopathy, rush
	Indistinguishable from true AIH: Mandatory IS treatment
	Frequently spontaneous remission after drug cessation
	Usually complete response to treatment and sustained remission without relapse
	It is the most frequent drug-induced immune process in the liver attributable to drugs
Mixed autoimmune type	Patients with mixed clinical features of DI-AIH and IM-DILI
	Complete response to IS treatment but with chronic course after withdrawal
	Patients under IS treatment for another autoimmune disease. Withdraw IS drugs is not possible. Remission cannot be evaluated
DILI with positive autoantibodies	Patients with positive autoantibodies
	The probability of developing DIAILD increases in second DILI episodes indepe dently of the causal agent

AIH: Autoimmune hepatitis; DILI: Drug-induced liver injury; IS: Immunosuppressants; IM-DILI: Immunomediated DILI; DIAILD: Drug-induced autoimmune liver disease; HLA: Human leukocyte antigen.

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

Overview on emerging therapies causing DILI

Immune checkpoint inhibitors (ICI), e.g. *pembrolizumab*

Gene Therapies, e.g. *onasemnogene abeparvovec*

Tumor necrosis factor (TNF) alpha inhibitors, e.g. *infliximab*

Bruton's tyrosine kinase (BTK)-inhibitors, e.g. *ibrutinib (rare)*

(B-)RAF inhibitors, e.g. *sorafenib (rare)*

…

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Specific phenotypes: Cancer immunotherapy-induced DILI

- Immune checkpoint inhibitors act by increasing anti-tumour immune response supressed in cancer
  - The break in tumour tolerance is associated with inflammatory side effects and an increase in immune-related adverse events, including hepatotoxicity

Statement	
Immune checkpoint inhibitors can induce immune related hepatotoxicity in a substantial proportion of patients, with CTLA-4 inhibitors (ipilimumab) being more hepatotoxic than PD-L1 agents (nivolumab), and combination treatments carrying a greater risk	Level 1a studies

Recommendations		
It is suggested that decisions regarding corticosteroid treatment of immune mediated hepatitis associated with immune checkpoint inhibitors are made by a multidisciplinary team involving hepatologists if DILI is sufficiently severe based on clinical and histological assessment	Level 2 studies	C

EASL CPG DILI. *J Hepatol* 2019

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

Immune checkpoint inhibitor induced liver injury (CHILI / ILICI)

- 11 immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been approved for clinical use: the **CTLA- 4 inhibitors** ipilimumab and tremelimumab, the **PD-1 inhibitors** nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab and tislelizumab, the **PD-L1 inhibitors** atezolizumab, avelumab, and durvalumab, and the **LAG-3 inhibitor** relatlimab (in combination with nivolumab)
- ICIs have led to significant increases in survival and/or response rates of patients with a variety of tumors, including non-small-cell lung cancer (NSCLC), melanoma, renal cell carcinoma, squamous cell carcinoma of the head & neck, urothelial carcinoma, colorectal carcinoma, gastric carcinoma, hepatocellular carcinoma (HCC), Merkel cell carcinoma and Hodgkin's lymphoma
- these survival benefits come with a cost of immune-related adverse events (irAEs) affecting a variety of organs. These include infusion-related reactions, skin rashes, colitis, hepatic injury, pneumonitis, pericarditis, myocarditis, uveitis, and a number of different endocrinopathies
- ILICI represents an example of a third type of DILI, which differs from idiosyncratic and direct hepatotoxicity, and is caused by an indirect effect of ICIs on the liver by virtue of their immune-mediated mechanism of action

Regev A,... Kullak-Ublick GA et al., J Autoimmun 2020 Nov:114:102514

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

ICIs - therapeutic mechanism of action

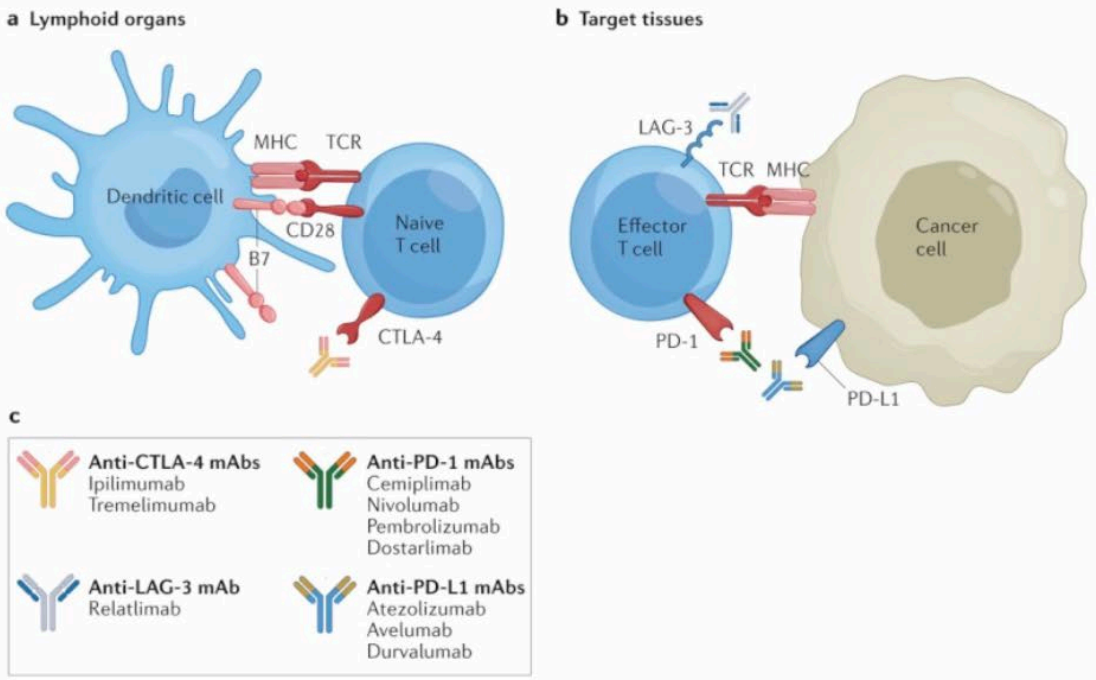
ICIs block checkpoints that are made by some types of immune cells, such as T cells, as well as cancer cells. These checkpoints prevent immune responses from being too strong and T cells from killing cancer cells. When these checkpoints are blocked, T cells can kill cancer cells better. Examples of checkpoint proteins found on T cells or cancer cells include:

- CTLA-4/B7-1/B7-2
  (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
- LAG-3 (Lymphocyte activation gene 3)
- PD-1 (programmed death-1 receptor)
- PD-L1 (programed death ligand-1)

Protein targets are highly expressed in cancer cells, and adaptive (e.g., **T cells**) and innate (**monocytes/macrophages**) immune cells.

Recent approval (FDA, EMA):

- Anti-PD-1: Tevimbra® (Tislelizumab)



Nat Rev Rheumatol. 2022 Nov;18(11):641-656

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

Risk Factors for ICI-induced liver injury (CHILI)

- Type and dose of ICIs
  - anti PD-1< anti PD-L1
  - standard dose of anti CTLA-4 < high dose of anti CTLA-4
- Combination of ICIs
  - nivolumab + ipilimumab
- Concurrent use of hepatotoxic medications
- Prior immune-related adverse events (irAEs) due to ICIs
- Female gender
- Type of cancer
  - hepatocellular carcinoma > extrahepatic malignancy
- Low baseline ALP and high baseline ALT
- Pre-existing liver disease (e.g., hepatitis B or C infection, cirrhosis)

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

Incidence of CHILI

8.8%

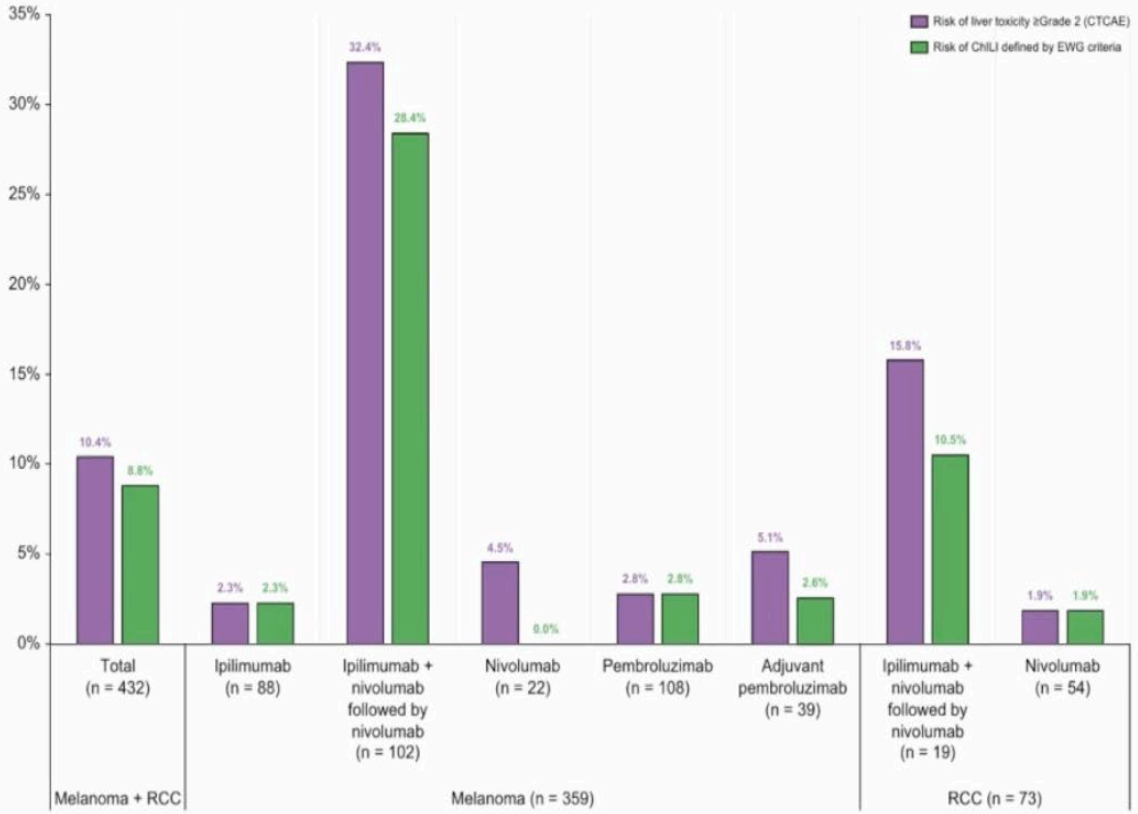
11.5 per 1,000 person-months

Higher than previously reported in the literature

Varies among different ICIs and cancer types

Higher in combination therapy

Risk of CHILI per ICI regime in melanoma and renal cancer

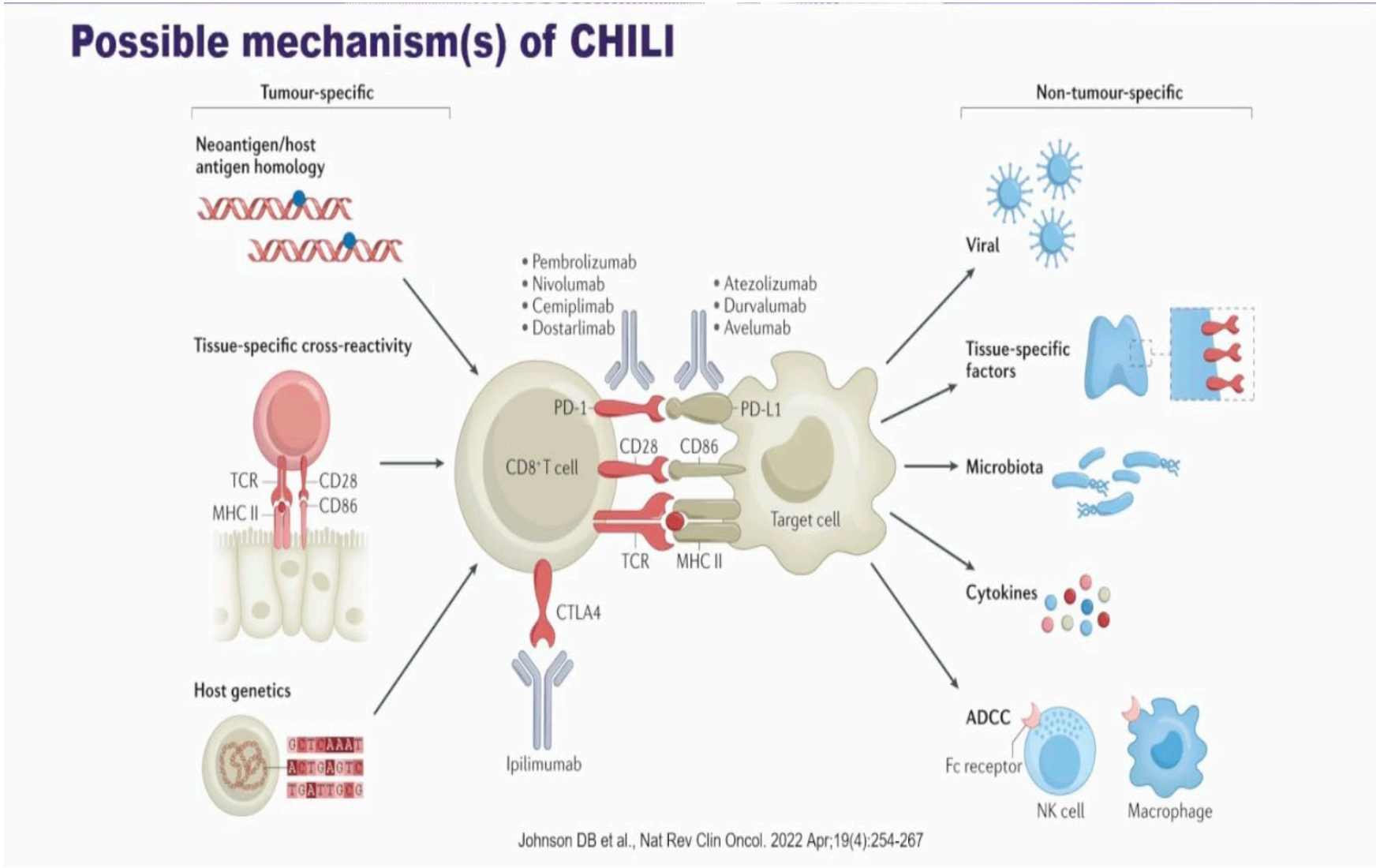


JHEP Rep. 2023 Jul 18;5(10):100851

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

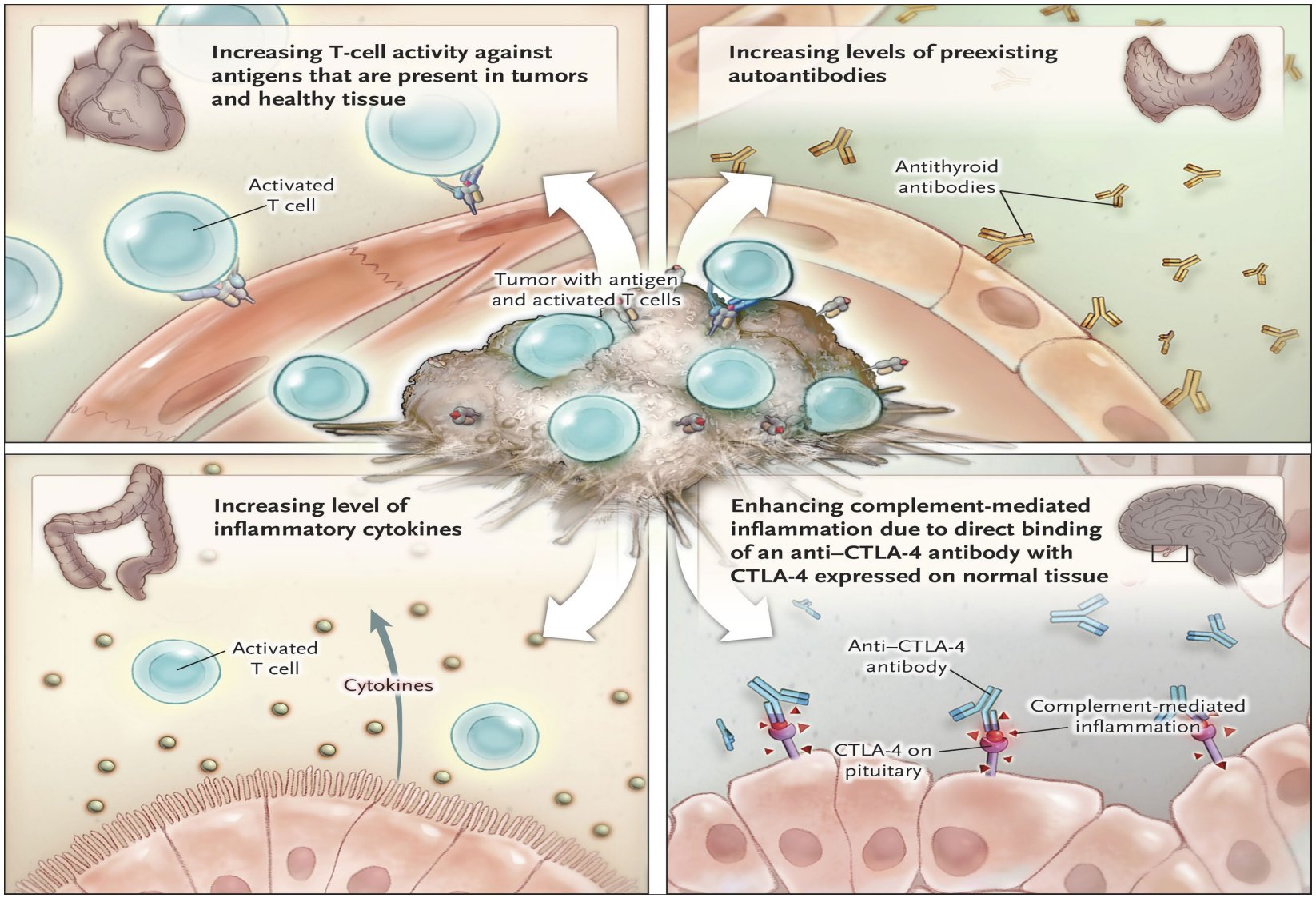


Schema depicting the interaction of T cells with malignant or non-malignant cells, and the molecular mechanisms of immune-checkpoint blockade. Tumour-specific (left) and non-tumour-specific (right) aspects associated with the development of irAEs are also included.

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Possible Mechanisms Underlying Immune-Related Adverse Events.



Michael A. Postow, **N Engl J Med 2018;378:158-168**

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

Clinical presentation and diagnosis of CHILI

Clinical manifestation:

Heterogeneous presentation

- asymptomatic or nonspecific symptoms (fever, cutaneous eruptions, jaundice)

Variability in onset and severity of liver toxicity

Diagnosis:

Liver function tests (ALT, ALP)

- **Patterns: hepatocellular > mixed > cholestatic**

Exclusion of alternative causes:

- Viral serology (HAV, HBV, HCV, HEV, HIV, CMV, EBV, HSV, HHV-6)
- Liver-specific autoantibodies (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM1, and anti-SLA)
- Quantitative immunoglobulins (IgG, IgM)
- Imaging modalities (ultrasound, CT, MRI)

Liver biopsy

Roussel - UCLAF Causality Assessment Method (RUCAM) score

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Management of CHILI

- Temporarily discontinue the ICI (Grade 2 and 3)
- Permanently discontinue the ICI (Grade 4)
- Immunosuppressive treatment:
  - corticosteroids (≥ Grad 2 hepatitis), e.g. prednisone, methylprednisolone
  - immunosuppressive agents in severe cases (second-line), e.g. mycophenolate mofetil
- Symptomatic and supportive treatment of liver function
- Monitoring with regular assessment of liver function tests and clinical status

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

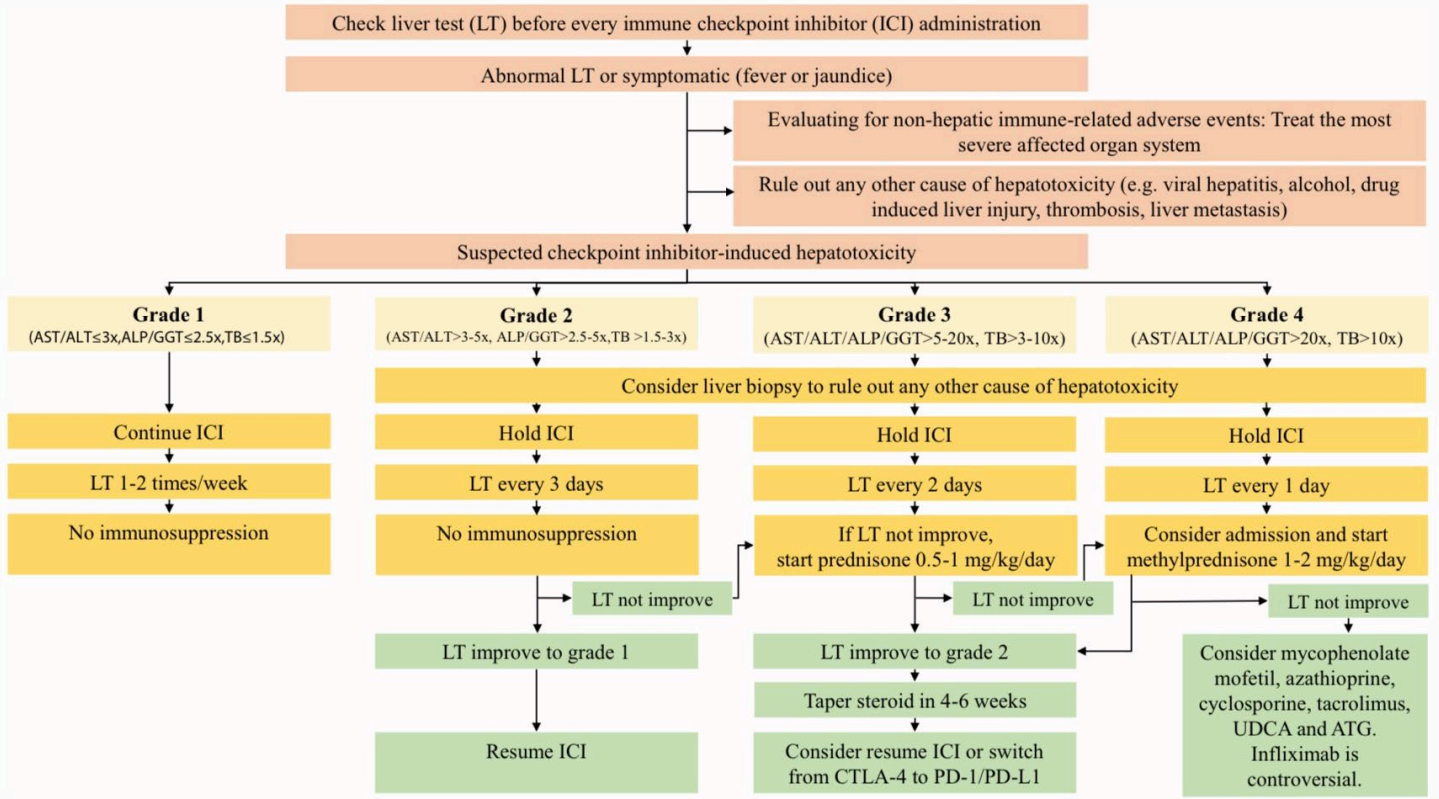
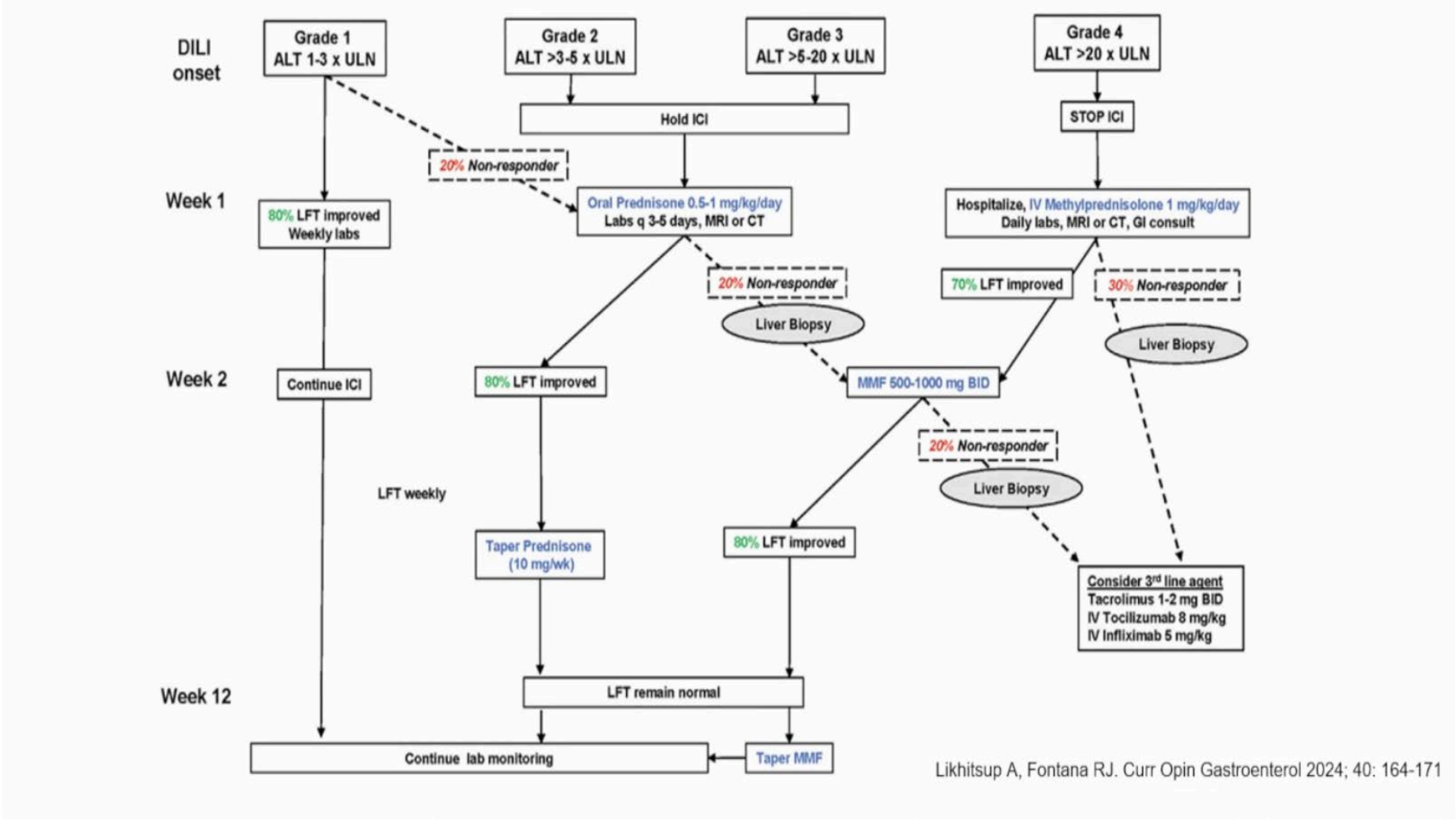


FIG. 4. Proposed management algorithm for checkpoint inhibitor–induced hepatotoxicity. Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ICI, immune checkpoint inhibitors; GGT, gamma-glutamyltransferase; LT, liver test; TB, total bilirubin.

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia



Likhitsup A, Fontana RJ. Curr Opin Gastroenterol 2024; 40: 164-171

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 2

P.S.

Anamnesi fisiologica:

Donna di 50 anni

Ex fumatrice (40 pack/years)

Anamnesi lavorativa:

Esposizione lavorativa ad asbesto

Anamnesi patologica:

Ipertensione arteriosa in trattamento con sartani

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Caso clinico 2

27/01/2020: Videotoracoscopia sinistra per biopsia pleurica e talcaggio: E.I.: «Proliferazione mesoteliale epitelioide, immunoreattività per Calretinina, D240, WT1»

28/02/2020: avvio di trattamento chemioterapico neoadiuvante secondo schema Carboplatino + Pemetrexed, di cui esegue 3 cicli

13/05/2020: Intervento chirurgico di decorticazione pleurica sinistra in toracotomia

Giugno – Agosto 2020: effettuati 3 cicli di trattamento secondo schema Carboplatino + Pemetrexed

Segue fu clinico-strumetale

19/01/2022: TC torace-addome con mdc: **PD pleurica**

09/03/2022 Avvio di trattamento immunoterapico secondo schema **Nivolumab 3 mg/kg q14 + Ipilimumab 1 mg/kg q42** (uso nominale)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Caso clinico 2

27/01/2023: EE in previsione del 9° ciclo evidenza di alterata funzionalità epatica (**Bil. Tot. 2.38mg/dl, Bil. Diretta 1.41mg/dl, GGT 718U/L, ALT 584U/L, AST 385U/L, coagulazione nella norma**)

08/02/2023: Ecografia addome completo: "...fegato nei limiti di norma; formazione ipoecogena di circa 19 x 10 mm in mesogastrio..."

13/02/2023 EE: **Bil. Tot 1.36mg/dl, Bil. Diretta 0.73mg/dl, ALT 647U/L, AST 193U/L, GGT 772U/L; ANA, ASMA, ANCA, anti-Lkm e AMA negativi, sierologia HBV e HCV negativa, CMV-DNA non rilevabile, EBV-DNA non rilevabile, HAV-RNA non rilevabile**

AVVIATA TERAPIA CON PREDNISONE 50mg/die

17/02/2023 Agli EE di controllo: **Bil. Tot 2.1mg/dl, Bil. Diretta 0.97mg/dl ALP 528U/L, ALT/AST 792/226U/L, GGT 1010U/L**

SI RICOVERA LA PAZIENTE

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Caso clinico 2

22/02/2023: Biopsia epatica: «E.I: *Agobiopsia epatica in multipli frustoli…* ***Marcata attività necroinfiammatoria perivenulare, con necrosi confluente della zona 3 (glutammina-sintetasi+) bordata da epatociti distrofici ed associata a marcati stravasi emorragici perivenulari. In sede lobulare si osservano inoltre immagini di satellitosi granulocitaria. Lieve flogosi portale mista, linfo-granulocitaria.*** *Lieve steatosi macrovescicolare (10%). Dotti biliari interlobulari (citocheratina 7+), conservati in numero e struttura. Non depositi di ferro colorabile. Non significativa dilatazione sinusoidale. Non significativa fibrosi. Non evidenza di neoplasia.* ***Reperti istologici compatibile con severa epatite****, da integrarsi nel contesto clinico-strumentale complessivo; non si esclude la possibilità di un danno iatrogeno.*»

22/02/2023: Visita Epatologica: «In considerazione del quadro di epatite, escluse le eziologie virali e autoimmuni, nel sospetto di epatite immuno-relata, si pone indicazione a **terapia steroidea con Metilprednisolone 2 mg/kg ev** (pari a 150 mg totali). Si avvia inoltre **profilassi antimicrobica con Cotrimossazolo**.»

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Caso clinico 2

Epatite immuno-mediata

Riattivazione da CMV

What's else?

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Caso clinico 2

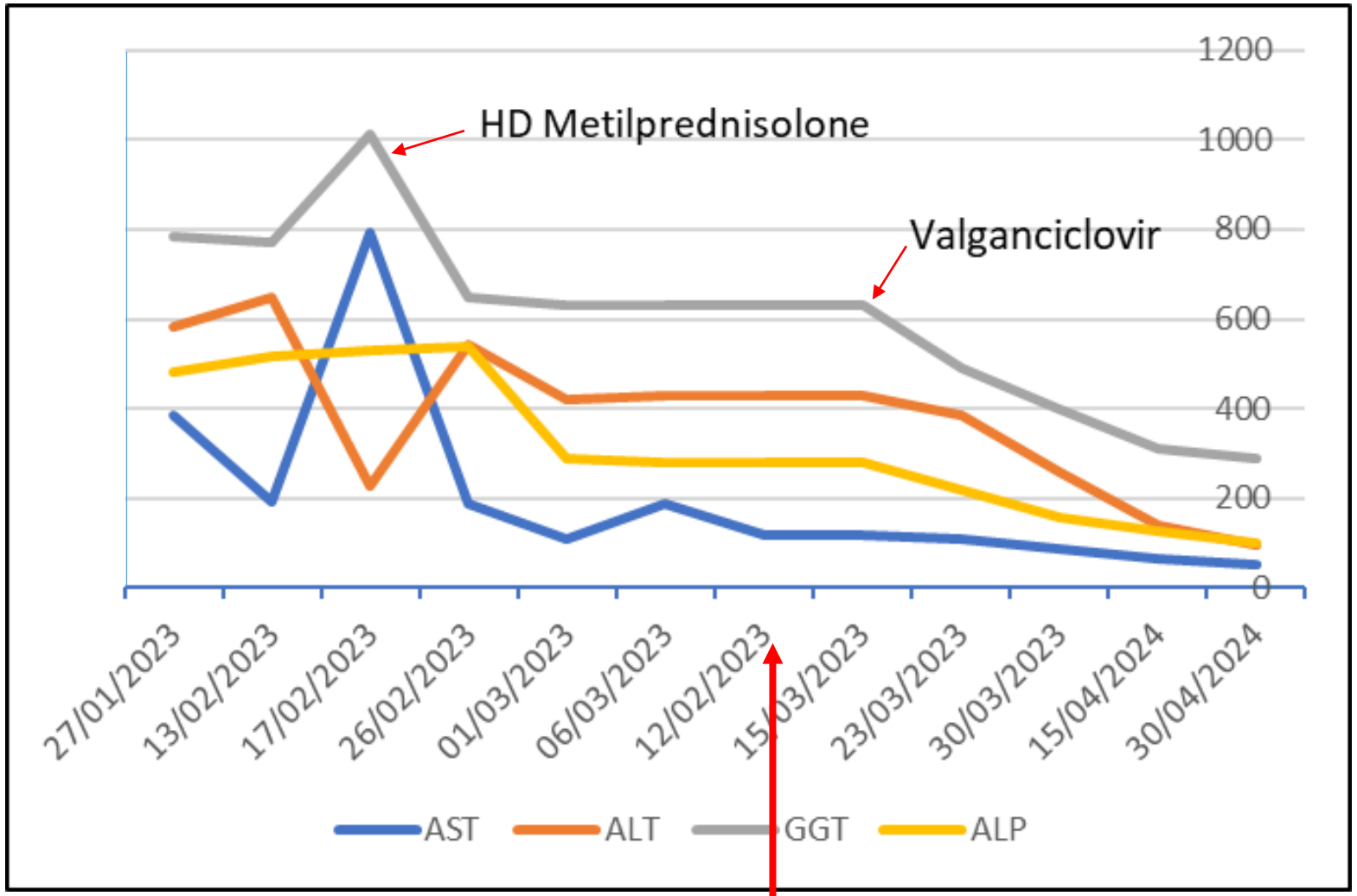
17/03/2023: Valutazione epatologica: "*In relazione alla possibile riattivazione virale e alla conseguente necessità di intraprendere una terapia specifica si imposta Valganciclovir 450 mg 2cp a stomaco pieno ore 8 e 20 e si rimodula la terapia corticosteroidea come segue:*

Metilprednisolone 36 mg (2 cp da 16 mg + 1 cp da 4 mg) fino al 23/03 compreso poi 18 mg (1 cp da 16 mg + ½ cp da 4 mg) fino al 26/03 compreso poi 8 mg (2 cp da 4 mg) fino al 29/03 compreso poi STOP"

11/04/2024: Accesso in PS per pancreatite acuta: exitus in data 13/04/2024

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia



CMV DNA: 152190 copie/ml

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

Diagnostic clues

The role of liver biopsy
Novel diagnostic markers

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Il ruolo della biopsia (1)

It can be helpful in patients with suspected ICIs- induced hepatotoxicity, in particular in those patients with potential pre-existing liver disease

LB in patients treated with ICIs and developing grade 3 or higher liver injury presented a delay in the initiation of corticosteroid therapy and not associated with a faster resolution of liver inflammation

Liver biopsy should be restricted to patients presenting with irH associated with poor or slow response to corticosteroids

Bessone F, et al. *World J Hepatol*. 2022; Li M, et al. *JAMA Oncol*. 2021; Riveiro-Barciela M, et al. *Liver Int*. 2020

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

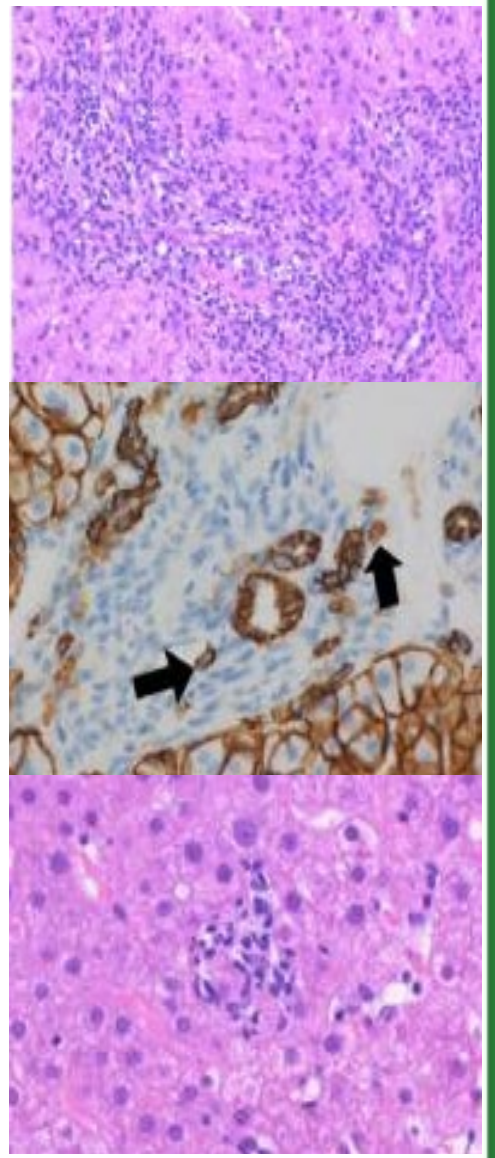
Il ruolo della biopsia (2)

<u>Granulomatous changes</u> are significantly increased in patients with ICIs-related hepatitis compared with DILI and AIH

The ratio of inflammatory cells CD4/CD8 and CD138/CD3 in ICIs are significantly lower than those in AIH or DILI patients

Hepatotoxicity caused by anti-CTLA-4 drugs shows a specific pattern of granulomatous hepatitis associated with severe lobular necrotic and inflammatory activity, fibrin deposits and central vein endothelitis

The histological pattern from patients receiving anti-PD-1/PD-L1 agents alone is and characterized by active hepatitis with spotty or confluent necrosis and mild to moderate periportal activity



Kondo Y, et al. *Sci Rep.* 2022; Okuno T, et al. *Respir Med Case Rep*. 2022

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

Standard and emerging in vitro tools to study/assess CHILI

Assay features	Immortalized human liver cells	2D human hepatocytes	3D human liver spheroids	iPS-derived human hepatocytes	T cell assay	MetaHeps
Drug transport activity	X	XX	XX	X	X	X
Drug metabolism	X	XX	XX	X	X	X
Innate immune system features	-	-	X	-	XXX	XXX
Genetic makeup of the patient	-	-	-	-	XXX	XXX
Immunogenicity of the patient	-	-	-	-	XXX	XXX

Legend: X: low; **XX**: intermediate; **XXX**: high; **-** not applicable/not possible

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

MetaHeps® DILI Test

MetaHeps (MH) cells are differentiated from monocytes

Workflow of the assay – patient-based idiosyncratic DILI causality assessment :

1. Blood sample

30-50mL of fresh blood sample or frozen PBMCs from patients with potential DILI, collected post acute inflammatory phase

2. MetaHeps differentiation

Cells show donor specific characteristics and allow individualized toxicity testing

12-14 days

3. Re-challenge

- Culture is exposed to all potential perpetrator drugs and combinations thereof
- Standardized and validated protocol is employed

2 days

4. LDH release

- Effects of drugs and drug combinations are tested
- Secondary readouts in development

1 day

5. Data Analysis

- Calculation and interpretation based on MetaHeps algorithm
- Database of values across DILI, non-DILI controls, and normal healthy volunteer samples

1 day

***In vitro* toxicity testing of MetaHeps at drug concentration 5x-10x of C_{max}**

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

MetaHeps® in ICI causality assessment

DILI cases with suspicion on ipilimumab and/or nivolumab

- Suspected medications:
- #6: Nivolumab – Ipilimumab – Isoniazid
- #17: Nivolumab – Ipilimumab
- #20: Nivolumab – Ipilimumab
- #24: Nivolumab – Ipilimumab

	ULN (95% CI)	#6	#17	#20	#24
Nivolumab	107 (n=9)	**162**	**135**	56	75
Ipilimumab	136 (n=4)*	Not tested	**175**	**141**	86
Nivo + Ipi	137 (n=4)*	Not tested	97	67	109
Isoniazid	115 (n=5)	113	Not relevant	Not relevant	Not relevant

Mean normal value: normalized LDH release values for mean and ULN for each drug and concentration tested with MetaHeps were established and continue to be refined in MetaHeps cells generated from normal healthy volunteer blood samples, having no previous DILI or reported sensitivity to test drugs

* N threshold for a stable ULN is set to 5

Unpublished data

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

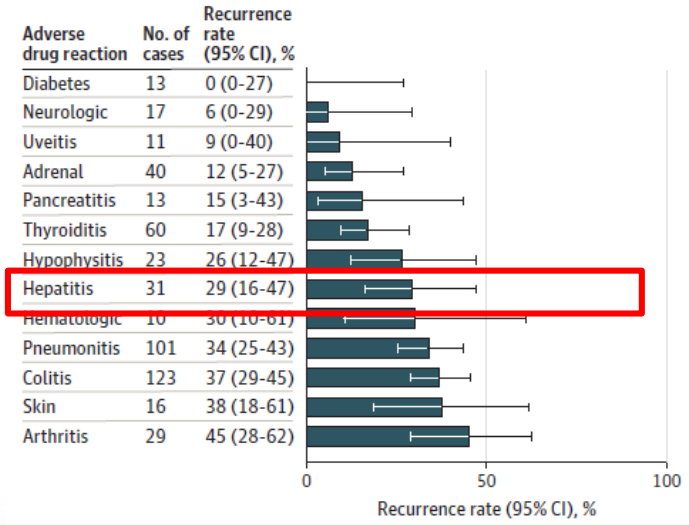
Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Rechallenge (1)

- Tasso di ricaduta di tossicità immunorelate con rachallenge tra **29%** fino a **55%**
- **Polmoniti, coliti e epatiti** le tox che più frequentemente recidivano
- Con **anti-CTLA-4** più frequenti recidive

Figure 2. Rate of Recurrence According to the Initial Immune-Related Adverse Event



Initial irAE	No. (%) Recurrence after ICI rechallenge (n = 130)	No. (%) No recurrence after ICI rechallenge (n = 322)	Reporting OR (95% CI) Univariate analysis	Reporting OR (95% CI) 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	
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

Simonaggio et al. Jama Onc 2019, Doladille et al Jama Onc 2020

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

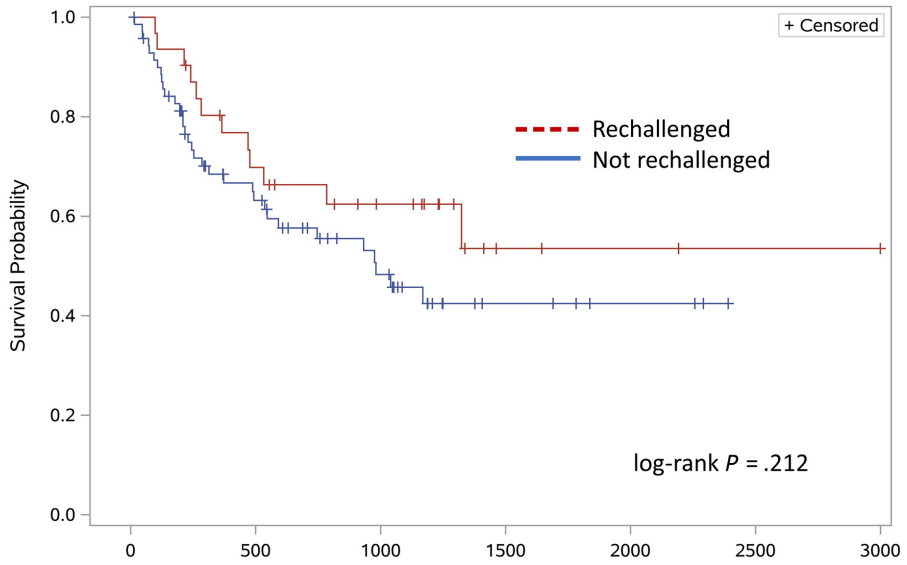
Rechallenge (2)

- Of the 102 patients with melanoma who developed high-grade ICI hepatitis, 31 underwent ICI rechallenge
- Although 15 of 31 patients (48%) developed an irAE of any grade, only 6 patients (19%) required ICI discontinuation due to irAE severity (4 of 29 patients [14%] rechallenged with anti–PD-1 or anti-PD-L1 and 2 of 2 patients [100%] rechallenged with ipilimumab)
- Recurrent hepatitis accounted for 4 of these 6 cases

Original Article

Outcomes After Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After High-Grade Immune-Mediated Hepatitis

Michael Li, MD [1,2]; Jordan S. Sack, MD, MPH[1,2]; Osama E. Rahma, MD[2,3]; F. Stephen Hodi, MD[2,3]; Stephen D. Zucker, MD[1,2]; and Shilpa Grover, MD, MPH [1,2]



No. at risk						
Rechallenged	31	20	13	3	2	1
Not rechallenged	71	36	20	6	3	0

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione Lombardia

Rechallenge (3)

Causality assessment may increase objectivity in the evaluation of suspected DILI

Recommendations		
Causality assessment methods and scales CIOMS can be used to assess causality, guiding a systematic and objective evaluation of patients suspected to have DILI	Level 2b studies	C

‘Positive’ rechallenge with suspected drug is strong proof of causality

Recommendations		
Rechallenge Deliberate rechallenge with the causative drug in clinical practice is not advocated, unless the clinical scenario demands such an exposure, as it can cause more severe hepatotoxicity	Level 4	C
Controlled rechallenge after an episode of liver injury is, however, considered justified in relation to oncology and anti-TBC therapy, as they generally do not result in severe recurrence of hepatotoxicity	Level 1b studies	B

Andrade RJ, et al. *Expert Opin Drug Saf* 2009; EASL CPG DILI. *J Hepatol* 2019.

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

Summary and Outlook

- ICIs have had a transformative impact on cancer treatment
- Ongoing vigilance in monitoring and managing of CHILI is mandatory
- MetaHeps® technology has the potential to serve as a quantitative tool for clinicians and drug developers to gain insight into CHILI causality assessment
- Studies are ongoing to determine the utility of the MetaHeps® technology for the prediction of CHILI
- Ongoing research efforts to better understand the mechanisms of CHILI and DILI with other emerging therapies
- Development of predictive biomarkers for CHILI risk assessment
- Exploration of novel therapeutic strategies to mitigate liver toxicity while preserving antitumor efficacy

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

PRESENTARE LA PROPRIA RICERCA

PERCHÉ LA SLIDE "GRAZIE PER L'ATTENZIONE" NON SIA LA PIÙ APPREZZATA