

Casuïstiekbespreking

Immune-mediated diarree en colitis (IMDC)

Diagnostiek en behandeling; handvatten voor de praktijk



Suraya van Broekhoven (VS/MSc)

27 september 2022

Antropia Driebergen

Disclosures

- Geen disclosures te melden

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	Geen



Inhoud

- Immune-mediated diarree en colitis (IMDC)
 - Diarree vs colitis
 - Relatie immuuntherapie
- Introductie van patiënt
- Richtlijn / behandeling / aandachtspunten
- Vragen en discussie



Immune-mediated diarrhea en colitis (IMDC)

- **Diarree** bij immuuntherapie

- Anti CTLA-4 (Ipilimumab) -> **27-54%***
- Anti PD(L)-I (Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab)-> **ca. 20%**
- Combinatietherapie anti-CTLA-4/anti-PD(L)-I -> **ca. 45%**

Gradering/ ernst van klachten is van belang

Graad 1: < 4 x vaker dan normaal ontlasting per dag
Graad 2: tussen de 4 en 6 keer vaker ontlasting per dag
Graad 3: ≥ 7 keer vaker ontlasting per dag
Graad 4: levensbedreigende consequenties
Graad 5: dood

Ontleend aan: CTCae V 5.0. November 27, 2017

Immune-mediated diarrhea en colitis (IMDC)

- **Colitis** bij immuuntherapie

- Anti CTLA-4 (Ipilimumab) -> **8,4-11%***
- Anti PD(L)-I (Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab)-> **0,3-3,4%***
- Combinatietherapie anti-CTLA-4/anti-PD(L)-I -> **14- 20%***

Wat vraag je nog meer bij DD colitis?

Graad 1: asymptomatische observatie

Graad 2: buikpijn, slijm of bloed bij ontlasting

Graad 3: heftige buikpijn met tekenen van peritoneale prikkeling

Graad 4: levensbedreigende consequenties

Graad 5: dood

IMDC = Meest voorkomende reden tot (tijdelijk) staken immuuntherapie

Immune-mediated diarrhea en colitis (IMDC)

IMDC klachten vaak lijkend op IBD klachten

Ernst

Van mild – tot levensbedreigend

Interval tussen start therapie en ontstaan klachten [weken]

Anti-CTLA-4 Mediaan 5 (1-30)¹

Anti-PD(L)-1 8-16²

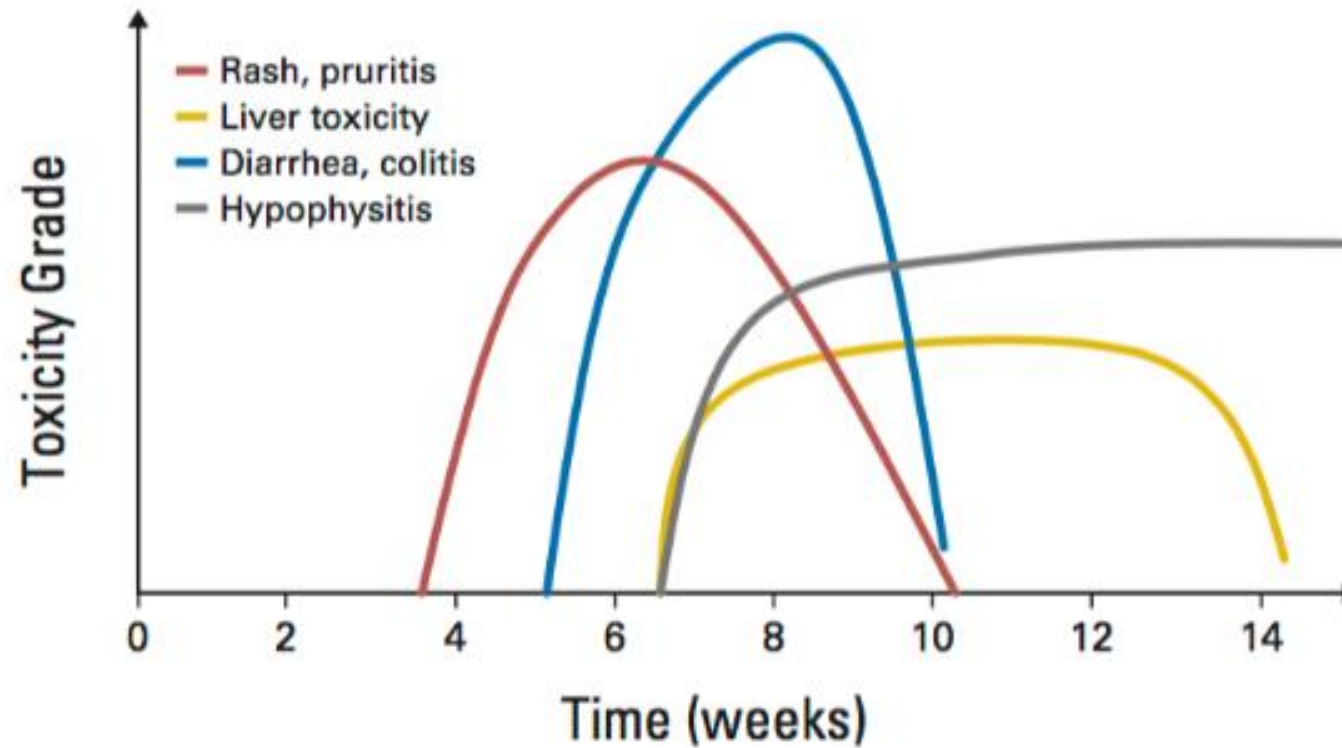
Symptomen

Diarree	92%
Buikpijn	82%
Rectaal bloedverlies	64%
 Koorts	46%
Perforatie	1-1.5%

¹2016 Marthey J Crohn&Colitis

²2020 Collins Clin GE&H

Immune-mediated diarrhea en colitis (IMDC)



*Tox. Ipilimumab (CTLA-4) * 2017 Haanen Ann Oncol*

Risicoprofiel

Patiënt karakteristieken die van invloed kunnen zijn op ontstaan IMDC

1. Type Immunotherapie/ medicament:

- Anti-CTLA-4 en combinatie: hogere incidentie en ernstigere inflammatie
- Dosis afhankelijk (Anti-CTLA-4)
- Hoger risico colitis igv gebruik NSAID*

2. Onderliggende kanker

- Diarree bij melanoom vs. ander tumor type: 41 vs. 26%¹

3. Patiënt karakteristieken

- Microbioom ¹
- Pre-existente IBD ² - ernstiger, frequenter steroid refractair, hoger risico op perforatie en hoger risico op recurrence

* 2017 Haanen Ann Oncol

¹ 2020 Gong J Clin Oncol

² 2020 Abu-Sbeih J Clin Oncol

Waar of niet waar?

Het optreden van immune related adverse events (irAEs) wordt geassocieerd met een betere respons op therapie



Waar

Niet waar

Hier zijn veel studies naar gedaan. Hoewel deze theorie nog steeds controversieel is en bediscussieerd wordt, zijn er meta-analyses die deze observatie ondersteunen.

Introductie patiënt R (1973)

Oncologische voorgeschiedenis

- 2022 feb vermoeden gemet niertumor (primaire tumor rechter nier met nauwe relatie lever, 2 tal botmetastasen en longmetastasering)
- PA (uit rib) -> heldercellig RCC
- Elders Calcium 2.9 Alhier zonder interventie normaal Calcium
- IMDC intermediate obv 2 factoren (tijd tot indicatie syt therapie & Thr)
- 2022 feb start ipilimumab/nivolumab
- klinisch aanwijzingen voor respons (verdwijnen pijn)

Non-oncologische geschiedenis:

- OD staalsplinter verwijderd
- 2006 Cutane lupus wv plaquenil

Indicatie immunotherapie

- Gemet RCC; intermediate risk cf IMDC

IMDC-risk factors

- Karnofsky Performance Status < 80 %
- Time from initial diagnosis to initiation of systemic therapy < 1 year
- Decreased hemoglobin level
- Elevated corrected serum calcium (corrected calcium [mg/dL] = total calcium [mg/dL] + 0.8 (4.0 - serum albumin [g/dL]))
- Neutrophilia
- Thrombocytosis

Risk profile

- Favorable Score: 0
- Intermediate Score: 1-2
- Poor Score: ≥3

Beloop tox. patiënt R (1973)

- 25 februari kuur 1 Ipilimumab + Nivolumab
- 18 maart kuur 2 Ipilimumab + Nivolumab
- Meldt zich op 29/3 op tel. spreekuur: sinds 2 dagen bloederige diarree

Wordt ingestuurd naar SEH, ICC MDL

-> Welke diagnostiek zet je in/ overweeg je?

Diagnostiek algemeen

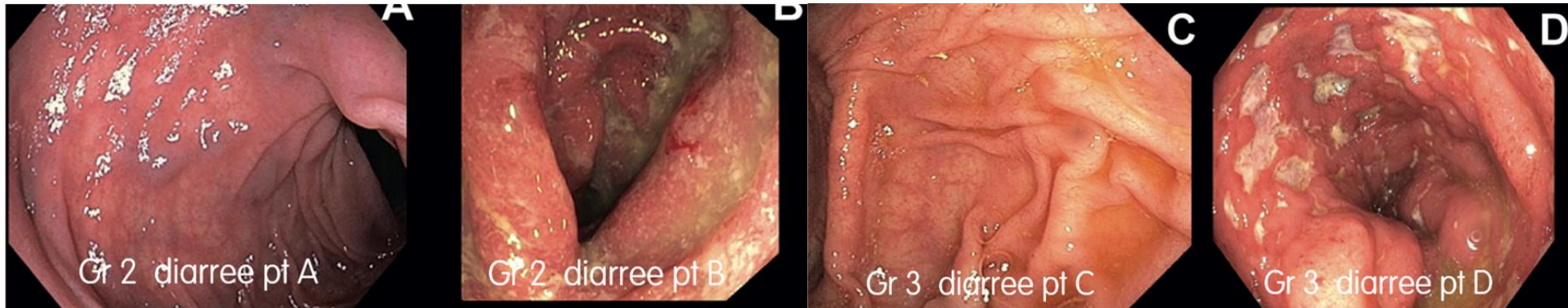
- Feceskwaken (viraal, bacterieel, clostridium, evt wormen/cysteieren)
- Lichamelijk onderzoek
- Lab (w.o. bloedbeeld, CRP, nier- & leverfunctie, elektrolyten)
- Beeldvorming: X-BOZ / CT scan
- Endoscopie

Vraag-> Kies je voor Sigmoidoscopie of Colonoscopie?

Bij 97% van immuungemedieerde colitis is rectum of sigmoïd betrokken¹¹. Vaak volstaat sigmo (= tevens patiëntvriendelijker)

Diagnostiek algemeen

- Scopie:
 - Ontstekingsbeeld? Ulcera?
 - Soms alleen microscopische afwijkingen -> altijd biopt nemen!



Vervolg beloop tox. patiënt R (1973)

- 30/3 scopie. Uitslag-> (pan)colitis, geen ulcera. Biopten genomen (niet op CMV)
- 30/3 start prednison 90 mg (1 mg/kg)
- Gedurende 1 dag lijkt er snelle verbetering, daarna weer verslechtering
- Feceskwaken negatief
- 2/4 toevoegen 1^e infliximab, lijkt iets beter te gaan
- 5/4 tegen advies naar huis
- 13/4 verslechtering: 2^e Infliximab en tevens pred oraal naar iv en ophogen naar 2 mg/kg
- 14/4 re scopie (CMV biopten genomen): onveranderd beeld
- 27/4 Geen verbetering sinds 2^e Infliximab. Escaleren naar vedolizumab
- 1^e dagen verbetering daarna meer op plateau. Ontslag met pred oraal
- 7/5 2^e vedolizumab
- 10/5 klinische verbetering. Start voorzichtige tapering prednison

NB 1 gedurende gehele tijd klinisch niet ziek overkomend

NB 2 heeft prophylaxe bij pred

NB 3 radiol fraaie respons!

Hoe zit het met dat CMV...?

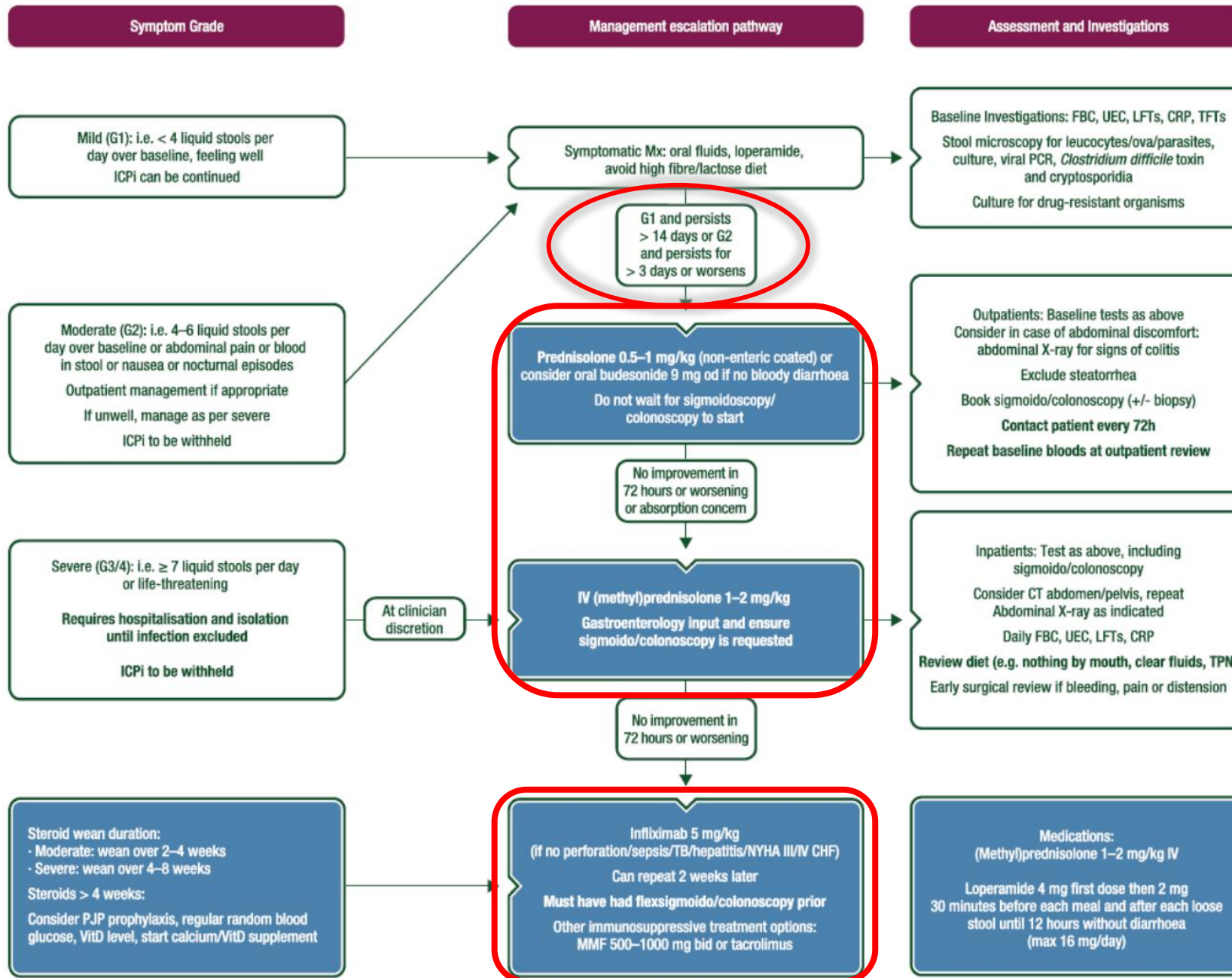
In geval van steroid refractaire colitis is het belangrijk om tevens aanwezigheid CMV middels darmbiopten uit te sluiten.

Vooral casestudies beschreven maar in veel gevallen actieve CMV indien steroid refractair*

Serum CMV vaak vals negatief-> altijd bioteren om CMV colitis te kunnen diagnosticeren.

-> Igv actieve CMV -> toevoegen antivirale middelen

Behandeling



Dit is waarom goede anamnese belangrijk is!

Respons 59%*, 1-92 dagen na start
 Tapering prednison indien graad I (4-6 weken)
 Relapse 15-50%

Ifx wordt naast prednison gestart

Respons 81%, na 2-14 dagen
 # giften 1-3

Igv therapie resistentie: start Tacrolimus, MMF of Vedolizumab

Terug naar patiënt R. (1973)

S156 Microbiome Alteration via Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Is Effective for Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Induced-Colitis (IMC) Refractory to Immunosuppressive Therapy

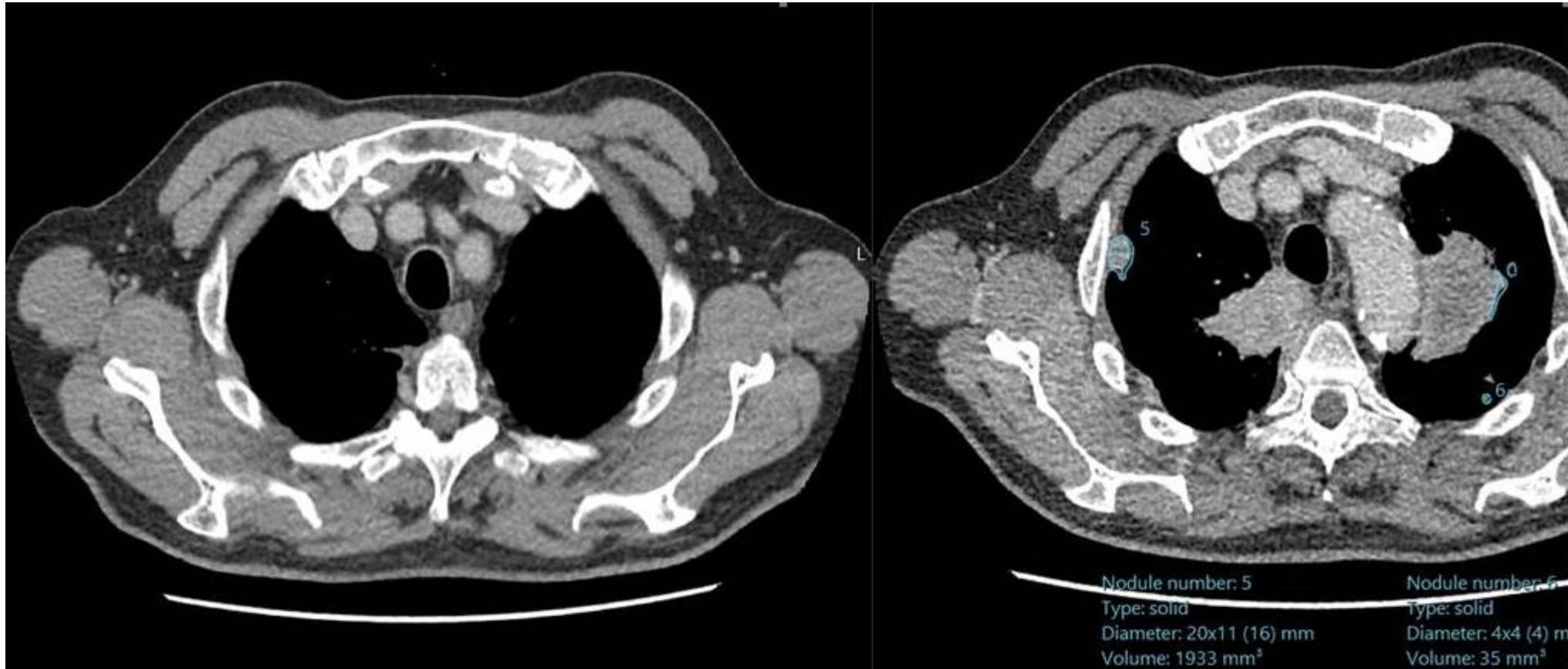
Thomas, Anusha Shirwaikar MD¹; Halsey, Taylor MS¹; Jiang, Zhi-Dong MD, DrPh²; DuPont, Herbert MD³; Jenq, Robert MD¹; Wang, Yinghong MD, PhD, MS¹

[Author Information](#) ✓

The American Journal of Gastroenterology: October 2021 - Volume 116 - Issue - p S68-S69
doi: 10.14309/01.ajg.0000773096.64765.a8



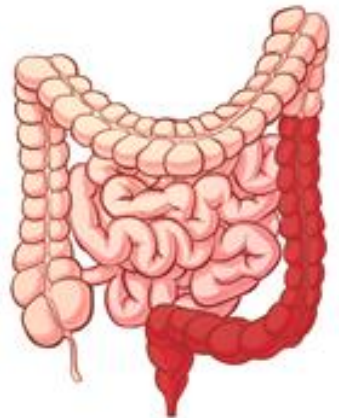
Waar doen we het allemaal voor?



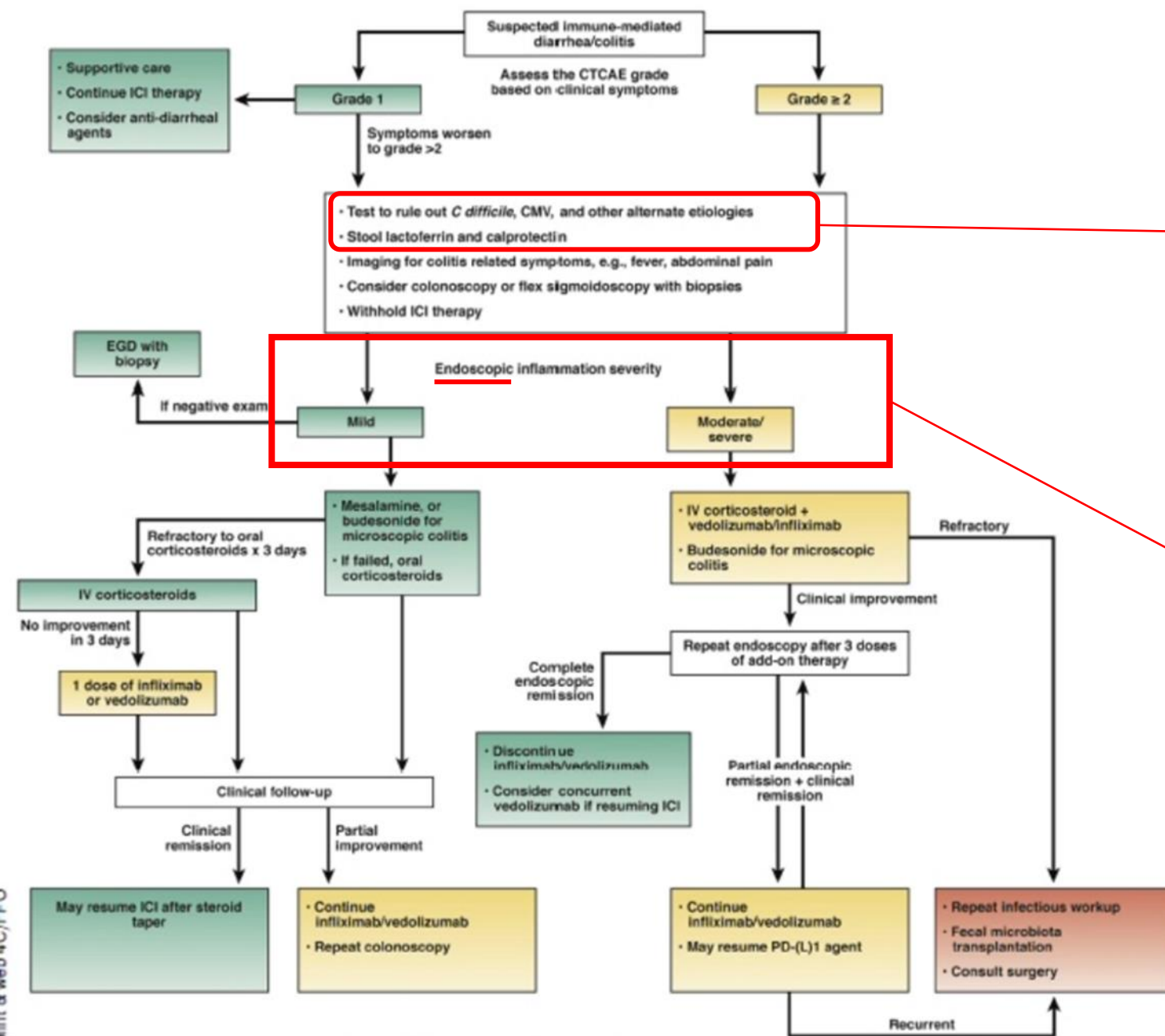
Responseevaluatie ipilumumab/Nivolumab
Scaninterval: 3 maanden

Aandachtspunten in behandeling

- Indien start prednison, direct inzetten IFx screening
-> HBV, HIV, X-thorax (ikv TBC), evt T-SPOT
- X-BOZ ter beoordeling perforatie/ toxisch megacolon (LO kan misleidend zijn bij patiënt die hoge dosis steroiden gebruikt!!)
- Om de dag PCR clostridium indien uitblijven verbetering
- Denk aan CMV bij steroid refractaire patiënt
- PJP (Pneumocystis jirovecii Pneumonie) profylaxe -> meestal start indien steroiden > 4 weken of bij combinatie steroiden)
- Denk ook aan Vit D/calcium en evt maagbescherming



Ontwikkelingen



In deze richtlijn (2020) CMV biopten opgenomen + FCP test

FCP= Fecale marker die vaak ingezet wordt bij IBD. Rol bij IMDC nog niet helemaal bekend.

Wel beschreven dat FCP duidelijke correlatie met ernst colitis heeft en is vaak verhoogd is bij IMDC¹

Bij CTCae ≥2 scopie. Aan de hand daarvan beleid

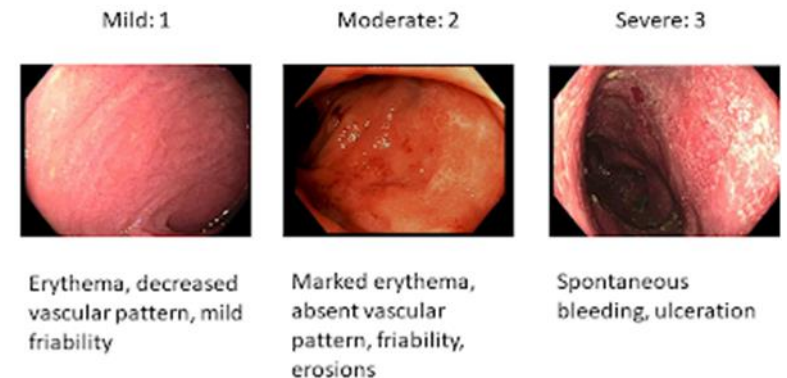


Figure 1. ICI colitis management algorithm. *Alternate etiologies include stool infectious workup for common and uncommon pathogens, pancreatic insufficiency, celiac disease, and thyroid dysfunction.

Herstart Immunotherapie

- Afweging risico recidief IMDC vs. voordeel therapie

Herstart alleen indien graad $\leq$ I

Anti-CTLA-4 34% recidief¹

Anti-PD1 6%²

Graad	Symptomen
1	Defecatie $\leq$ 4 x, milde verhoging van stoma productie. Colitis 1: asymptomatisch
2	Defecatie > 4-6 x, matige verhoging van stoma productie, geen beperkt ADL. Colitis 2: buikpijn, bloed bij defecatie
3	Defecatie > 7 x, ernstige verhoging van stomaproductie, beperkt ADL. Colitis 3: ernstige buikpijn, peritoneale prikkeling verschijnselen
4	Levensbedreigende consequenties, perforatie

Over het algemeen meer terughoudend in herstart anti CTLA-4 dan herstart anti PD(L)-I ivm risico op recurrence

Igv graad 4 colitis is algemeen advies immunotherapie te staken

PM Herhalen scopie voor herstart immunotherapie

- Slechte correlatie klinische respons en endoscopisch beeld
- Mogelijk in toekomst ook hier rol voor FCP?

¹ 2019 Abu-Sbeih J Clin Onc

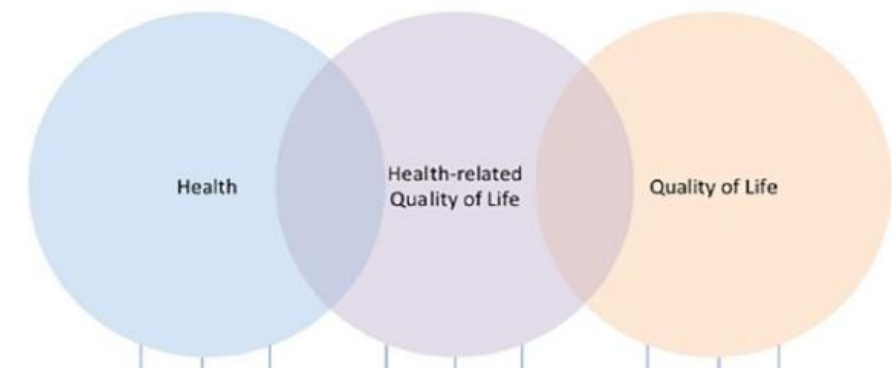
² 2018 Pollack Ann Onc

Denk aan (psychosociale) aspecten

IMDC is vaak van overgaande aard, echter kunnen klachten zeer ingrijpend zijn en beloop beangstigend voor patiënt en naasten.

Bekend is dat gastro-intestinale bijwerkingen het meest voorkomen en het meest geassocieerd zijn met een verminderde kwaliteit van leven*

-> Geef voorlichting en breng naast de fysieke klachten ook de psychosociale gevolgen in kaart.



Samenvatting

- IMDC wordt frequent gezien, mn bij anti-CTLA-4 (mono/combi)
- Agv IMDC wordt immunotherapie het frequentst (tijdelijk) gestaakt
- Meeste richtlijnen gebaseerd op CTCAE -> helaas slechte correlatie met ernst van inflammatie en respons op therapie
- Endoscopie incl bipten moet vroeg ingezet worden om patiënten te identificeren bij wie vroegtijdig medicatie gestart moet worden
- Bij steroid refractaire patiënt; sluit CMV uit!
- Denk aan profylaxe bij langdurig/ gecombineerd steroid gebruik
- Belangrijke rol voor verpleegkundige/ VS in signalering klachten en psychosociale zorg

Vragen en discussie

