

Casus Pneumonitis

Ilona Coenen

VS/MSc

Kernlid

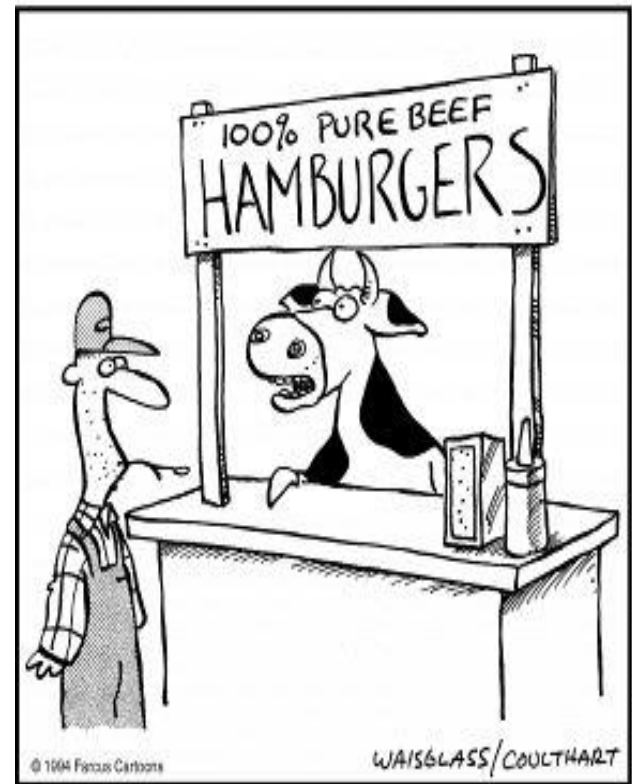
twgpulmonaleoncologie@venvn.nl

Disclosure

GEEN

Farcus

by David Waisglass
Gordon Coulthart



**"What conflict of interest?!
I work here in my spare time."**

Presentatie

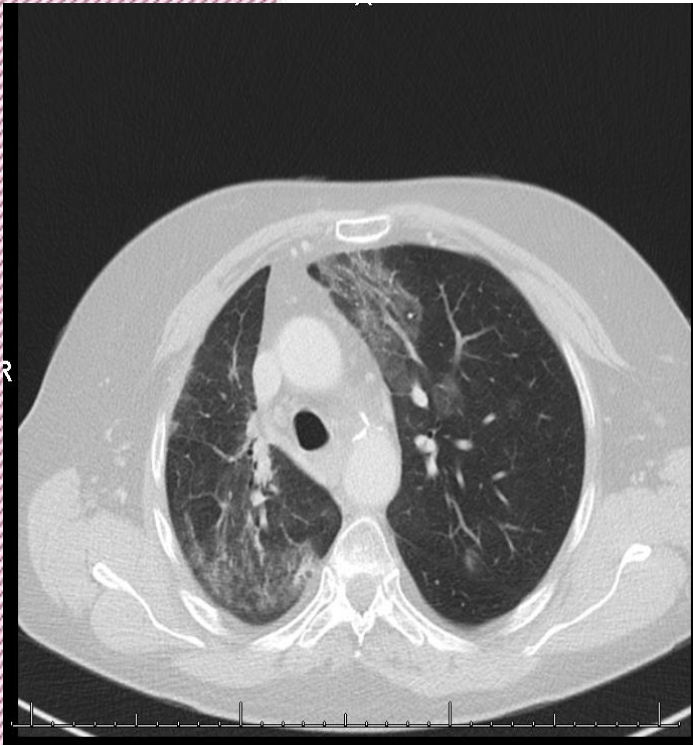
Wat is pneumonitis

Literatuur

Casuïstiek

Vragen/discussie

Verschil pneumonie versus pneumonitis



Een **pneumonie** is een infectie van het longweefsel

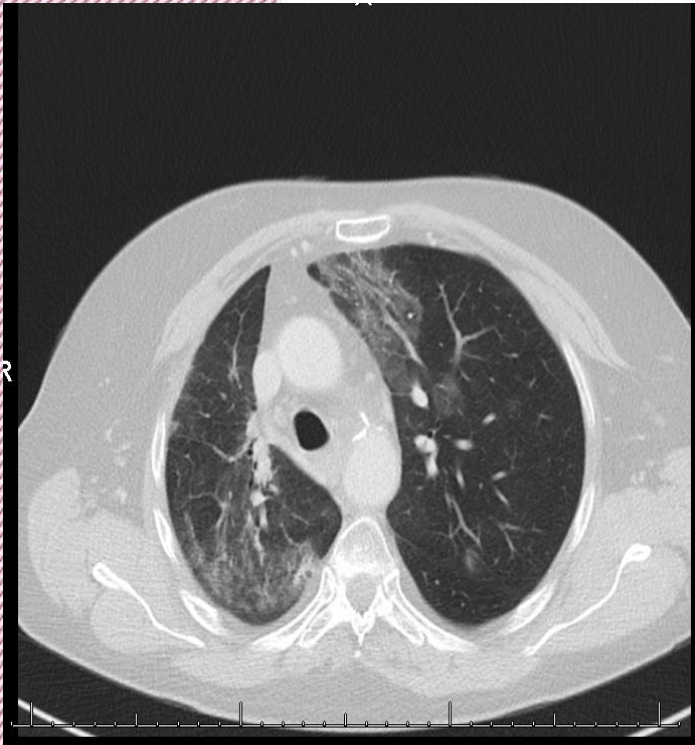
Lobaire pneumonie: een of meerdere longkwabben zijn ontstoken.

Bronchopneumonie: de ontsteking verspreidt zich van de kleine bronchiën naar de longblaasjes.

Interstitiële pneumonie: ontstekingsinfiltraten in de zogenaamde interstitiële ruimten, ook het bind- en steunweefsel van de long is aangedaan.

Een **pneumonitis** is een interstitiële pneumonie

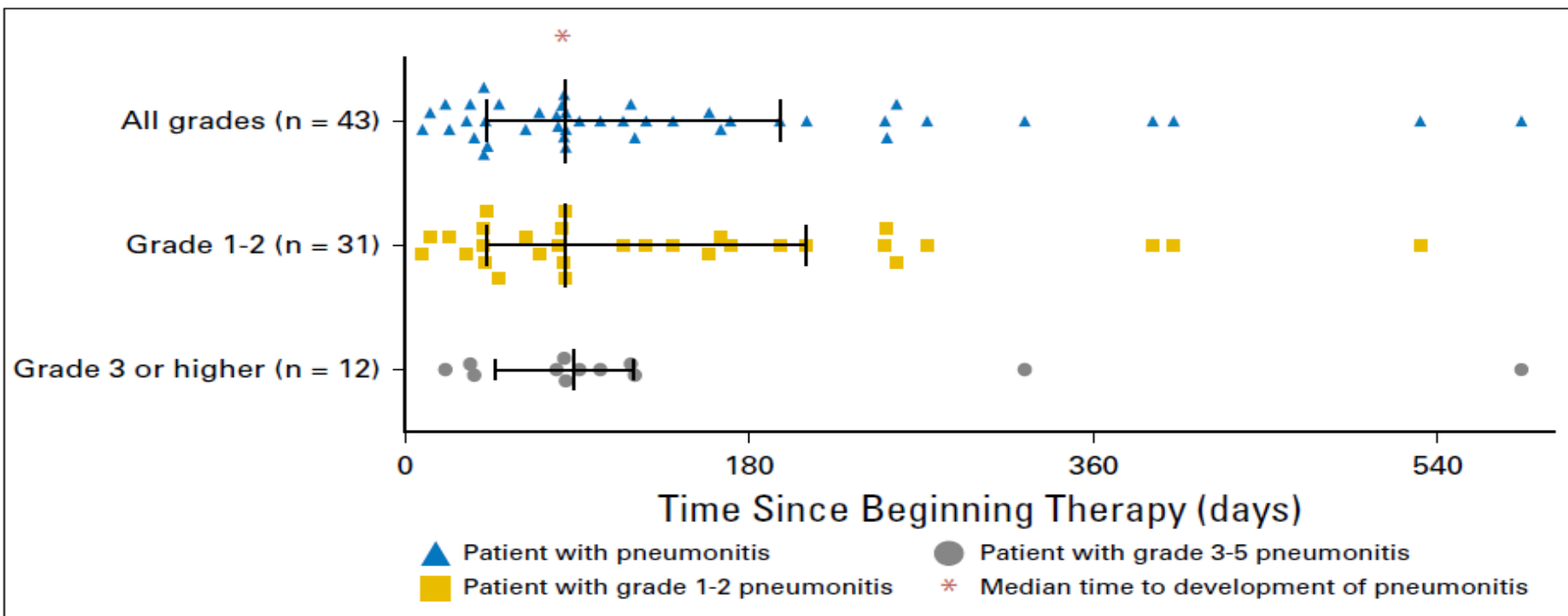
Verschil pneumonie versus pneumonitis



Symptomen pneumonitis:
hoesten (droge)
(subfebriele)koorts
kortademigheid
verlies van eetlust en
gewichtsverlies

INCIDENTIE: Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy

Pneumonitis With Anti-PD-1/PD-L1 Therapy



Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 5.0

Graad 1

2

3

4

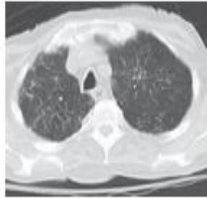
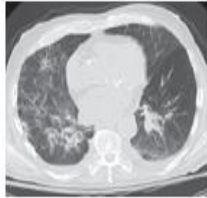
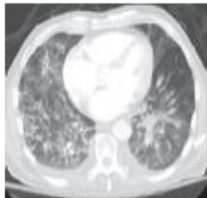
5

Pneumonitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma. Navigational Note: -					

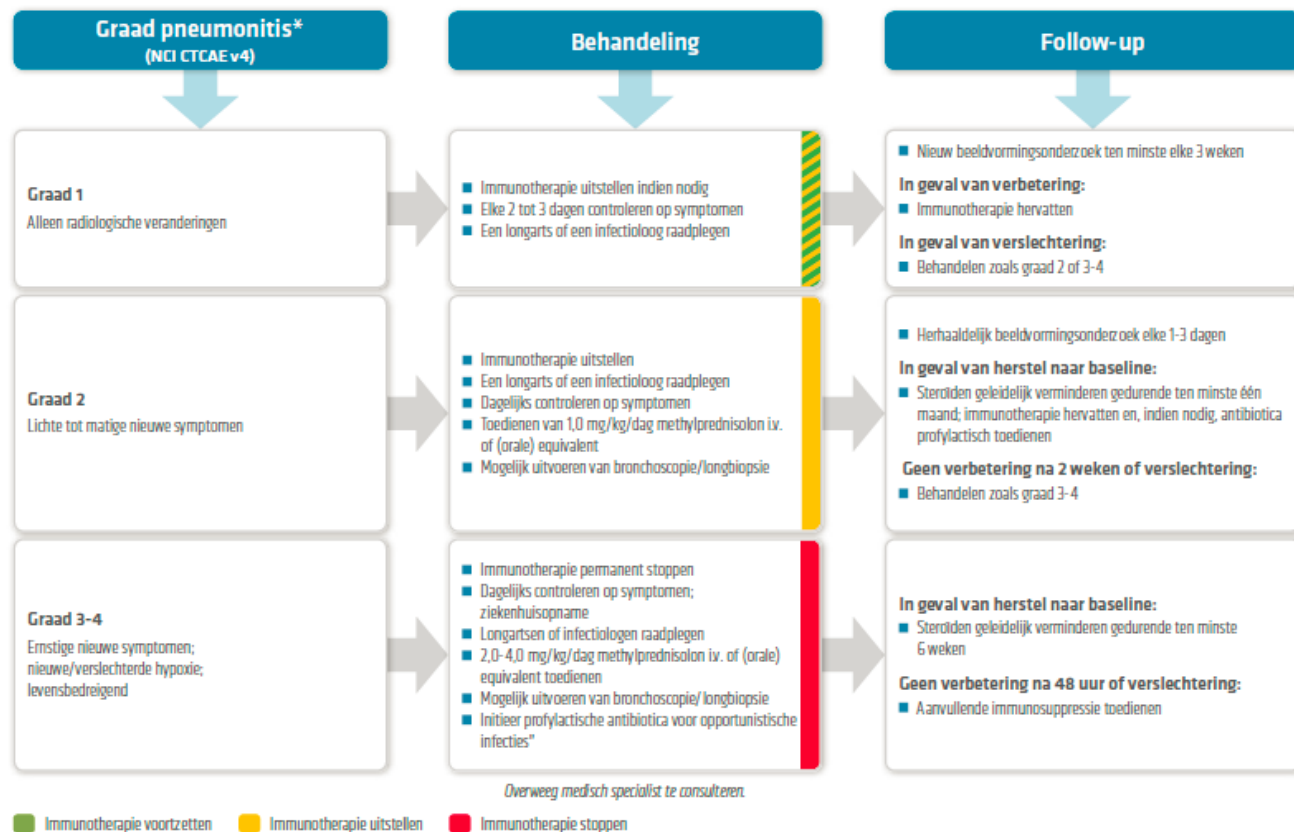
Definition: A disorder characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.

Pneumonitis in Patients Treated With Anti–Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy

Pneumonitis With Anti–PD-1/PD-L1 Therapy

Severity	Mild	Moderate	Severe
CT Image			
Description	Confined to one lobe of the lung or Confined to < 25% of lung parenchyma	Involves more than one lobe of the lung or Involves 25%-50% of lung parenchyma	Involves all lobes of the lung or Involves > 50% of lung parenchyma

Richtlijnen voor behandeling



* De toxiciteitsgraad komt overeen met de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.0.

ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (2018)

J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbone², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

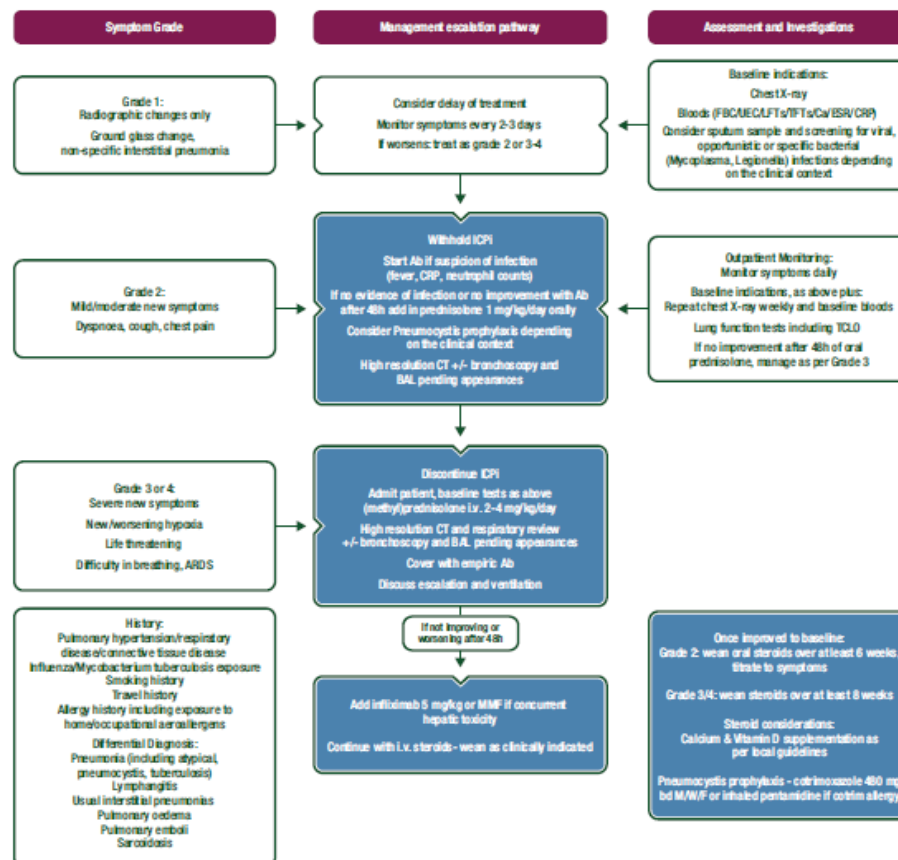


Figure 9. ICI-related toxicity: management of pneumonitis.

Ab, anti-biotic; ARDS, acute respiratory distress syndrome; BAL, bronchoalveolar lavage; bd M/W/F, twice daily Monday/Wednesday/Friday; Ca, calcium; CRP, C-reactive protein; CT, computed tomography; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FBC, full blood count; ICI, immune checkpoint inhibitor; i.v., intravenous; LFT, liver function test; MMF, mycophenolate mofetil; TLCO, transfer factor for carbon monoxide; TFT, thyroid function test; UEC, urea, electrolytes, creatinine.

The American Society of Clinical Oncology

Table 3. Management of Lung irAEs in Patients Treated With ICPIs

3.0 Lung Toxicities

3.1 Pneumonitis

Definition: Focal or diffuse inflammation of the lung parenchyma (typically identified on CT imaging)

No symptomatic, pathologic, or radiographic features are pathognomonic for pneumonitis

Diagnostic work-up

Should include the following: CXR, CT, pulse oximetry

For G2 or higher, may include the following infectious work-up: nasal swab, sputum culture and sensitivity, blood culture and sensitivity, urine culture and sensitivity

Grading	Management
G1: Asymptomatic, confined to one lobe of the lung or < 25% of lung parenchyma, clinical or diagnostic observations only	Hold ICPI with radiographic evidence of pneumonitis progression May offer one repeat CT in 3-4 weeks; in patients who have had baseline testing, may offer a repeat spirometry/DLCO in 3-4 weeks May resume ICPI with radiographic evidence of improvement or resolution. If no improvement, should treat as G2 Monitor patients weekly with history and physical examination and pulse oximetry; may also offer CXR
G2: Symptomatic, involves more than one lobe of the lung or 25%-50% of lung parenchyma, medical intervention indicated, limiting instrumental ADL	Hold ICPI until resolution to G1 or less Prednisone 1-2 mg/kg/d and taper by 5-10 mg/wk over 4-6 weeks Consider bronchoscopy with BAL Consider empirical antibiotics Monitor every 3 days with history and physical examination and pulse oximetry, consider CXR; no clinical improvement after 48-72 hours of prednisone, treat as G3
G3: Severe symptoms, hospitalization required, involves all lung lobes or > 50% of lung parenchyma, limiting self-care ADL, oxygen indicated	Permanently discontinue ICPI Empirical antibiotics; (methyl)prednisolone IV 1-2 mg/kg/d; no improvement after 48 hours, may add infliximab 5 mg/kg or mycophenolate mofetil IV 1 g twice a day or IVIG for 5 days or cyclophosphamide; taper corticosteroids over 4-6 weeks Pulmonary and infectious disease consults if necessary Bronchoscopy with BAL ± transbronchial biopsy Patients should be hospitalized for further management
G4: Life-threatening respiratory compromise, urgent intervention indicated (intubation)	
Additional considerations	
G1 and <i>Pneumocystis</i> prophylaxis with PPI and Bactrim may be offered to patients on prolonged corticosteroid use (> 12 weeks), according to institutional guidelines ^{34,37}	
Consider calcium and vitamin D supplementation with prolonged corticosteroid use	
The role of prophylactic fluconazole with prolonged corticosteroid use (> 12 weeks) remains unclear, and physicians should proceed according to institutional guidelines ³³	
Bronchoscopy + biopsy; if clinical picture is consistent with pneumonitis, no need for biopsy	
All recommendations are expert consensus based, with benefits outweighing harms, and strength of recommendations are moderate.	
Abbreviations: ADL, activities of daily living; BAL, bronchoalveolar lavage; CT, computed tomography; CXR, chest x-ray; DLCO, diffusing capacity of lung for carbon monoxide; G, grade; ICPI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse event; IV, intravenous; IVIG, intravenous immunoglobulin; PPI, proton pump inhibitor.	

Casuïstiek

Hr. K, 70 jarige patiënt met diagnose cT2bN1Mx-1a adenocarcinoom LOK, sinds juli 2017.

PA; PD-L1 >50%, ALK IHC: negatief, Ros-1 IHC; negatief.

NGS: geen mutatie in KRAS, EGFR, BRAF of ERBB2, (Her2/neu) aangetoond.

Relevante VG

2003; myocardinfarct; PTCA

2006; OSAS

2007; Gehoorverlies beiderzijds

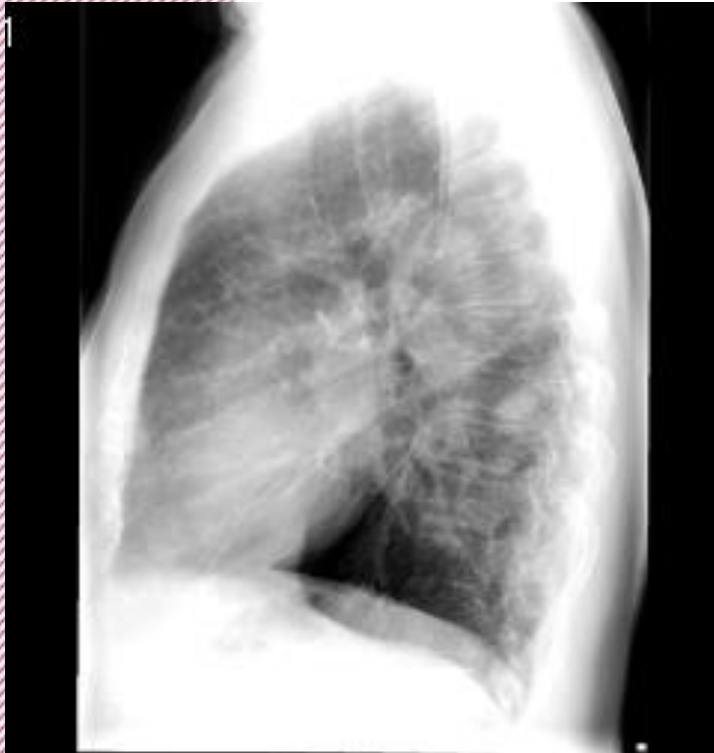
2012; AAA 43mm

2017; Atriumfibrilleren

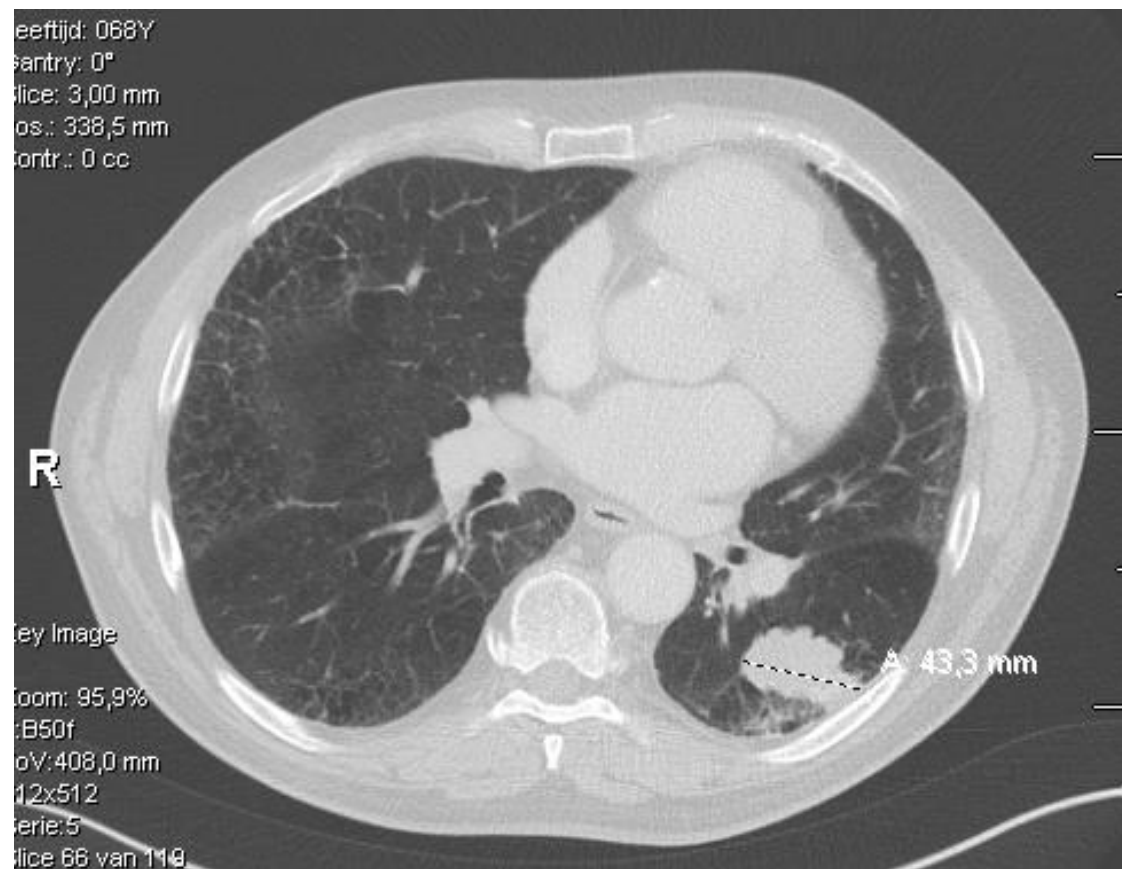
2017; Gewrichtspijn

X-thorax voor start 1^e lijns behandeling (juli 2017)

Wat is er te zien?



Ct-scan voor start 1^e lijns behandeling



Behandeling

1^e lijns behandeling; sequentiële chemo-radiotherapie in juli/augustus 2017.

September 2018; recidief met 2 tal botmetastasen en bijniermetastasen (M1c)

Oktober 2018; palliatieve radiotherapie op tweetal botmetastasen (mastoid links en L3-L4)

Verwijzing naar JBZ

15-11-'18

Start Pembrolizumab in 2e lijn i.v.m. radiologische progressie.

Anamnese en lichamelijk onderzoek voor start IT

05-11-2018

A/

Over het algemeen gaat het allemaal wel.

Dyspneu d'effort blijft, zeker met traplopen, fietsen en wandelen.

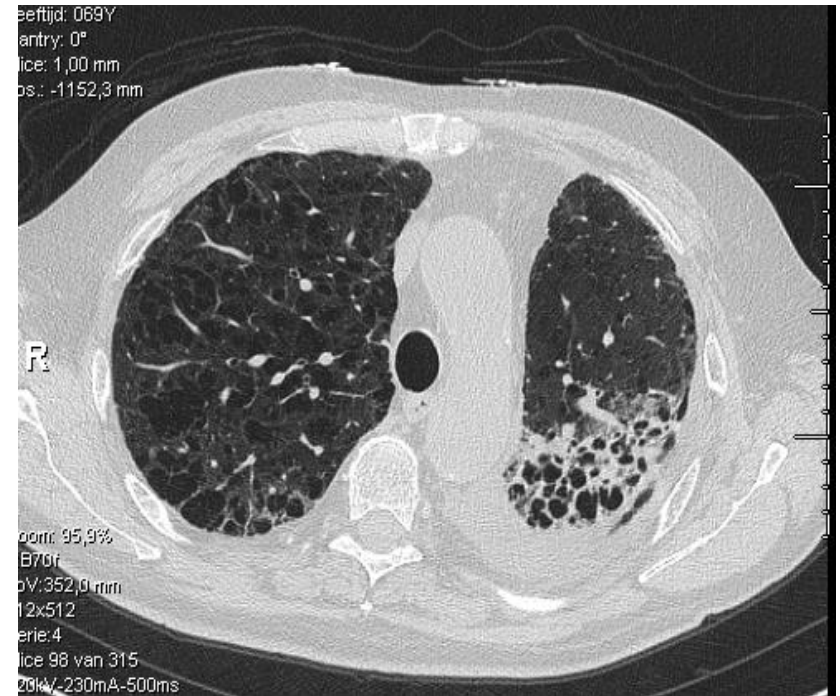
Vermoeidheidsgraad: CTC 1 bij inspanning. Over het algemeen erg actief.

PS: 1

X-thorax en CT-scan voor start 2^e lijn

05-11-2018

Wat is er te zien?



Controle voor 2^e pembrolizumab

03-12-'18

A/ Patiënt geeft aan dat het redelijk gaat.

Na de 1^e kuur een KR gehad, geen temperatuur gemeten, geen contact VS.

Hartkloppingen & dyspneu bij inspanning is niet toegenomen, zakt na paar minuten.

Geen bloedverlies.

Hoesten & slijm niet veranderd.

Differentiaal diagnose?

Differentiaal diagnose

Pneumonitis CTC 1 door immunotherapie?
Opvlamming oude radiatie effecten door
immunotherapie?
Progressie en post-obstructief probleem?
Infectieus?

Beleid?

Dag van 2^e kuur_{6-12-'18}

Telefonisch contact VS in de ochtend i.v.m. toenemende dyspneu bij inspanning.

Hoesten is toegenomen, geen sputum, geen koorts.

Vanmiddag 15.00uur kuur ingepland

Opname i.v.m. 2^e kuur

Verpleegkundige oncologisch dagcentrum belt; niet pluis gevoel.

- Saturatie 91%
- P 89
- AH 20
- RR 112/59

Patiënt beoordeeld door arts ass., voor kuur.

B/ Kuur door, X-thorax ter controle

Wat zie je?
X-thorax; 06-12-2018



Bel-consult VS 7-12-'18

Ernstige dyspneu, vermoeidheid, hoge pols/irregulair 124, kan nauwelijks meer lopen, T 36.2

B/ SEH-> HRCT-scan + lab

Anamnese

Gisteren 2e kuur pembrolizumab gehad. Daarvoor al langzaam progressieve klachten van dyspneu en vermoeidheid.

Geen hoesten, sputum of hemoptoë. Geen koorts of malaise. Geen thoracale pijn of klachten van een DVT. Geen oedemen of orthopneu.

Daarnaast veel last van een irregulaire snelle pols (normaliter 50/min).. Kan thuis amper een stap zetten. Is na iets eten al kort van adem.

Een wat stram gevoel in de vingers, verder geen andere klachten in de overige tracti.

Famlie: reuma

SEH 7-12-'18

AH 22 /min

Temp ° C 36.8

RR 145/119

HR 74

SpO2 % 86 zonder O2 --> 96 met 3L O2

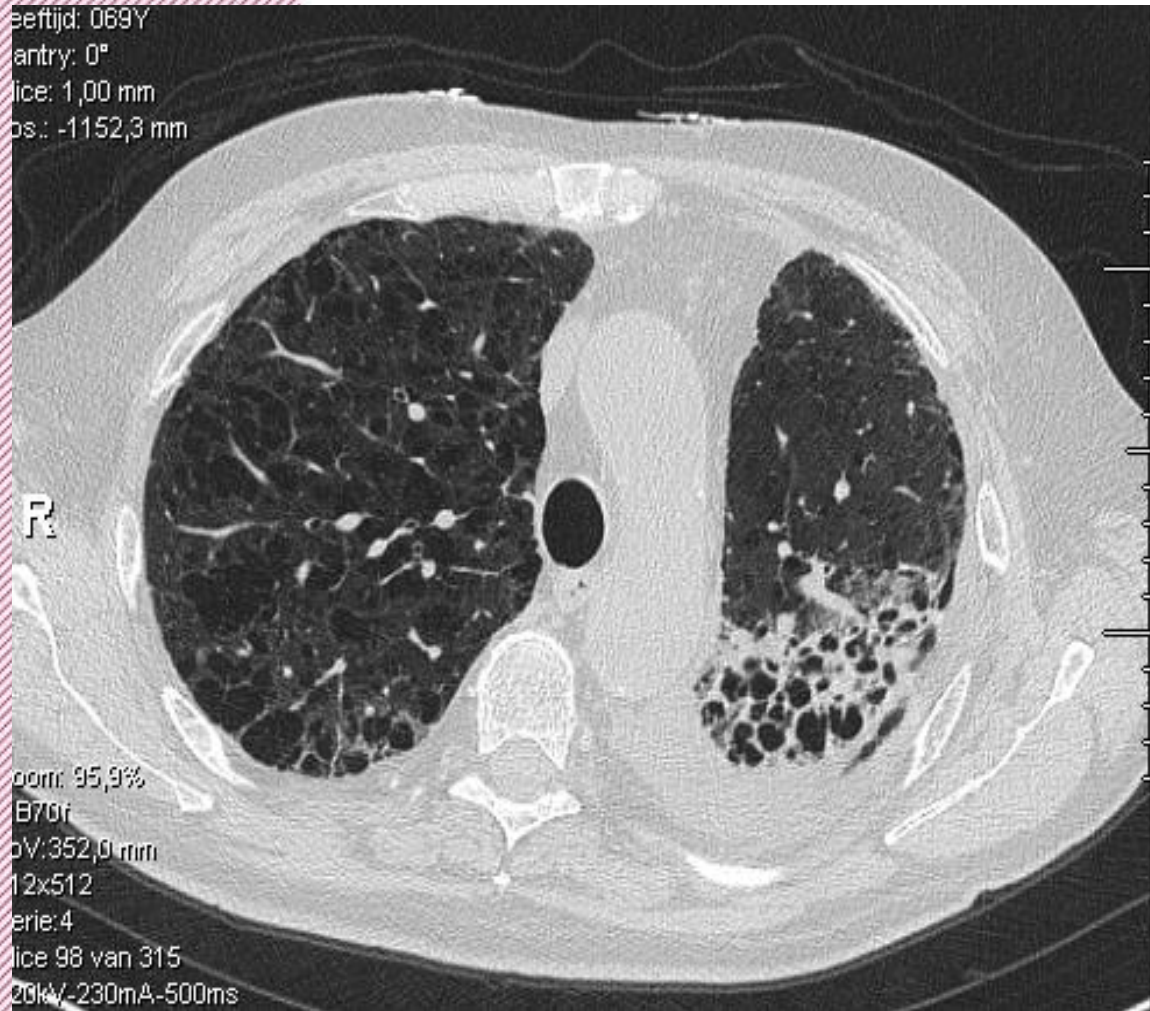
Alg: oogt niet acuut ziek, is licht kortademig in rust, spreekt in volzinnen.

Pulm: VAG bdz met links basaal gedempt ademgeruis en bdz basaal een handbreedte fijne crepitaties.

Cor: S1S2, geen soufflé.

Extr: warm, geen oedeem, kuiten soepel.

SEH



Beleid

Conclusie;

Dyspneu WD pneumonitis (graad III) o.b.v. immunotherapie DD decompensatio cordis (echter geen kliniek hiervan). Geen aanwijzingen voor een onderliggende infectie.

Cave ILD bij familiale belasting RA.

- + Opname
- + Volgens ESMO richtlijn: start 2mg/kg prednisolon iv + pragmatisch cefuroxim.
- + sputumkweek
- + Geen extra vocht iv i.v.m. overvulling.
- + Zuurstof.
- + Streef saturatie 94%.
- + Eigen medicatie door behoudens Etoricoxib.
- + PM osteoporose profylaxe.
- + NRRB op medische gronden.
- + IT stop

prednison

Alendroninezuur tablet 70mg; oraal; alleen op woensdag 1 stuk

Calciumcarb/colecalc kauwtb 1,25g/800ie (500mg ca); oraal; 1 x per dag 1 stuk

Opname 7-12 t/m 22-12-'18

Sputumkweek; alles negatief.

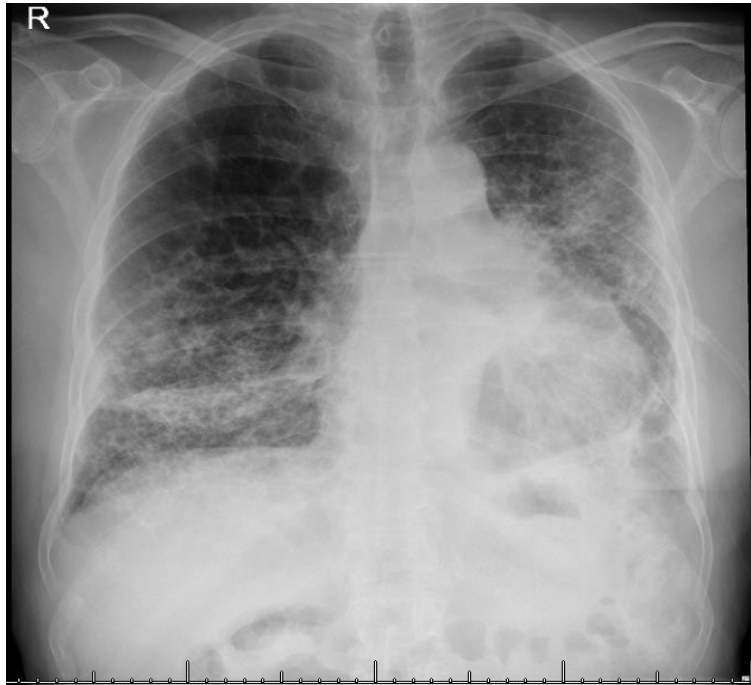
X-thorax 12-12

13-12 Bronchoscopie;
geen groei.

15-12: klinische
verbetering



17-12 X-thorax



screening op: HIV, CMV,EBV, HBV,HCV
Cytomegalovirus & Epstein-Barr-virus IgG-
antistoffen beide positief.

Infliximab

contra-indicaties: Koorts, infectie, hypotensie / hypertensie

screening op: HIV, CMV,EBV, HBV,HCV.

5mg/kg lichaamsgewicht.

De inloopsnelheid van Infliximab:

1^e infuus 4 uur, stand 75 ml/uur (bij totaalvolume van ongeveer 300 ml)

2^e infuus 3 uur, stand 100 ml/uur (bij totaalvolume van ongeveer 300.ml)

Cotrimoxazol 480 tablet 80/400mg; oraal; 1 x per dag 1 stuk

Infliximab

Milde acute infusiereacties:

Symptomen:

flushes, milde hartkloppingen hoofdpijn, misselijkheid, jeuk, huiduitslag

Evt. Tavegil 2mg (2mg/2ml) i.v. en/of Dexamethason 4mg (4mg/1ml) i.v. en Paracetamol 1000mg per os

Als patiënt klachtenvrij is dan in opdracht van de arts herstarten op lagere snelheid.

Verminder infusiesnelheid tot 10 ml/ uur gedurende 20 minuten, 20 ml/uur gedurende 15 minuten, 40 ml/ uur gedurende 15 minuten, 80 ml/uur etc.

Infliximab

Anafylactische reactie:

Symptomen:

plotselinge roodheid met name in het gezicht,
heftige kortademigheid, pijn op de borst,
heftige rillingen en/of bloeddruk daling of
stijging

Actie:

Stop het infuus en sluit een blanco infuus aan
Controles doen; saturatie bloeddruk pols en temp
Na overleg met de arts, evt. Tavegil 2 mg (1mg/ml)
iv en/of Dexamethason 8 mg i.v. geven

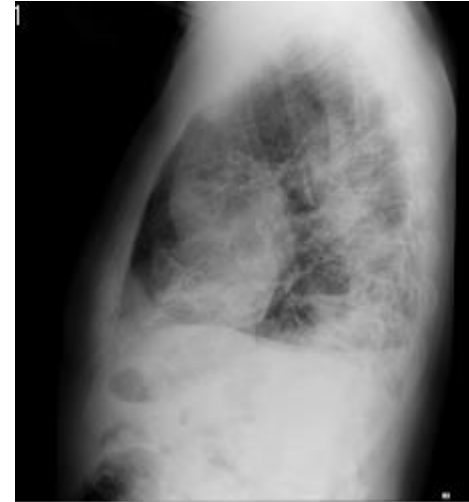
Opname 7-12 t/m 22-12-'18

20-12: klinische vooruitgang

Gesprek met patiënt en familie over situatie
reactie op immunotherapie zo ernstig dat opnieuw
behandelen geen optie is.

22-12 ontslag met zuurstof.

23-12-18 opnieuw naar SEH



24-12 Ct scan (na 2 kuren):
respons op immunotherapie
Pneumonitis beeld neemt af
nog randpneumothorax

Prednison nu naar 40 mg/d

Vervolg

11-01-19: Infliximab 420mg iv

2019-01: evidente afname pneumonitisbeeld onder immunosuppressiva

2019-02: Hernieuwd radiotherapie mastoid/schedel links en L3-4

2019-03: Vermoeden recidief pneumonitis bij afbouw steroiden: opnieuw verhoging.

2019-05 re-reirradiatie processus spinosus L3 (1x 8Gy) ivm recidief pijnklachten

2019-06 re-reirradiatie mastoid (1x 8 Gy)

2019-08: Hernieuwde pijnklachten thv L3

Vragen??