

Casuïstiekbespreking

27 september 2022

Geertje Tabak-Houwaard
Verpleegkundig specialist
Deventer Ziekenhuis

Symposium Immunotherapie
27 sept. 2022 Driebergen

DISCLOSURES

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
• Geen	

INHOUD

- Casus
 - Voorgeschiedenis en beloop
- Cholangitis
 - Definitie en behandeling
- Literatuur
- Vervolg casus
- Vragen & discussie

CASUS

Vrouw, 59 jaar.

VG

2004 HNP

Mei 2019 st. IV NSCLC, adenocarcinoom, PDL-1 100%, geen mutaties.

Proces uitgaande van de rechter bovenkwab.

St. IV o.b.v metastase femur links, bijniermetastasen beiderzijds.

Allergie onbekend.

Juni 2019 start Pembrolizumab/Carboplatin/Alimta. 4 kuren.

Daarna door met Pembrolizumab onderhoud.



CASUS

Lab bij aanvang

Natrium	CS000165	138	
Kalium	CS000168	4.1	
Chloride	CS000171	*	
Ureum	CS000184	2.4	▼
Kreatinine	CS000187	42	▼
eGFR (CKD-EPI)	CS002396	>90	
eGFR (MDRD)	CS000190	*	
Calcium	CS000176	2.49	
Calcium (ber)	CS002381	2.59	
Fosfaat	CS000179	*	
Tot. eiwit	DZ000254	69	
Albumine	CS000301	29.8	▼
Magnesium	CS000182	*	
CRP	CS000277	50	▲
Bilirubine Totaal	CS000197	6	
Bilirubine Direct	CS000200	*	
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	121	▲
GGT	CS000205	56	▲
ASAT	CS000208	18	
ALAT	CS000211	10	
LDH	CS002500	130	

CASUS

April 2020 Een jaar Pembrolizumab onderhoud, stabiele ziekte op CT.

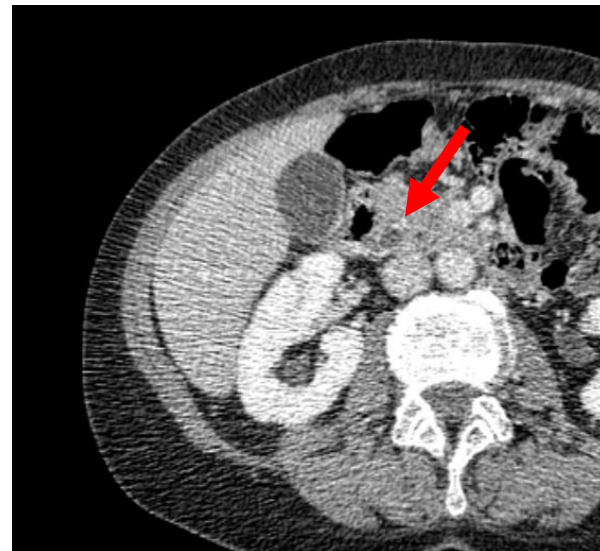
A: iets meer moe, geen buikpijn, geen koorts, niet misselijk.

LO: geen icterus

abdomen: slanke buik, normale peristaltiek, wisselende tympanie, geen pijn.

Lab

	Code	01-04-2020 09:47 KCL Houwaa...
Tot. eiwit	DZ000254	*
Albumine	CS000301	29,4 ▼
Magnesium	CS000182	*
CRP	CS000277	76 ▲
Bilirubine Totaal	CS000197	8
Bilirubine Direct	CS000200	*
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	347 ▲
GGT	CS000205	357 ▲
ASAT	CS000208	245 ▲
ALAT	CS000211	292 ▲
LDH	CS002500	172



DD?

Recente CT mrt. 2020

iets prominente ductus choledochus tot 10 mm e.c.i.

CASUS

Levertoxiciteit - Hepatitis

Graad	Onderzoek	Beleid	Follow-up
1 - Asymptotisch ASAT of ALAT >3-4x ULN	Standaard leverfunctie testen (LF)	- Continueer immuuntherapie indien asymptomatisch - Monitor LF totdat waarden hersteld zijn	- herhaal LF test over een week - Als LF verslechteren of symptomen, behandel als hogere toxiciteitsgraad
2 - ASAT of ALAT >3-5x en ≤5x ULN - Tot Bili >1.5x ULN en ≤3x ULN	Sluit uit: Virale hepatitis Medicamenteuze oorzaak	- Immunotherapie TNO stop - 3 dgn opnieuw LF, indien stijging start oraal prednisolon 1mg/kg/dg of equivalent - Monitor LFT dagelijks	- Als verbeterd naar ≤ Gr1 hervat immuuntherapie evt. onder 10mg prednisolon. - Als symptomen afnemen en LF verbeterd, bouw prednisolon af in 4-6 wk. met wekelijkse controle LF
3 - ASAT of ALAT 5-20x ULN - Tot Bili >3x ULN	Overweeg radiologisch onderzoek om maligne oorzaken uit te sluiten	- Immunotherapie stop. - ASAT/ALAT < 400 en normaal billi/INR/albumine: oraal prednisolon 1mg/kg - ASAT/ALAT > 400 of gestegen billi/INR/albumine i.v. methylprednisolon 2mg/kg/dg - Monitor LF dagelijks, neem indien nodig patiënt op.	- Als symptomen en LFT verbeteren tot normaal, bouw prednisolon af in 4-6 wk. mnd met wks LF controle - Als geen respons in eerste 72hr, overweeg toevoegen immuunsuppressivum (mycophenolaat mofetil 2 dd 500mg, antitymocyten globuline) - Overweeg overname door tertiair centrum.
4 - ASAT of ALAT >20x ULN - Tot Bili >10x ULN	Consult MDL-arts Overweeg leverbiops	- Definitief stoppen immuuntherapie - i.v. methylprednisolon 2 mg/kg/dg of equivalent - Monitor LF dagelijks, neem indien nodig patiënt op.	(geen infliximab gezien risico leverfalen!)

Haanen J.B.A.G. et al. Ann Oncol 28 (supplement 4); 2017.

Brahmer R., et al. SITC clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J for Immunoth.mrt. 2021

Naidoo J, et al. Ann Oncol 2015;26:2375-91

CASUS

anti-Hepatitis A IgTotaal	DZ001366	NEG
anti-Hepatitis A IgM	DZ001367	NEG
HBsAg	DZ001369	NEG
anti-HBc	DZ001353	NEG
anti-Hepatitis C virus	DZ001352	NEG
anti-Hepatitis E IgG	DZ001385	NEG
anti-Hepatitis E IgM	DZ001388	NEG
Immuungecompromitteerd	DZ001391	NEE
anti-CMV IgG	DZ001357	POS
anti-CMV IgM	DZ001360	NEG
anti-Toxoplasma IgG	DZ001404	NEG
anti-Toxoplasma IgM	DZ001406	NEG
anti-EB-VCA-IgG	DZ001365	POS
anti-EB-VCA IgM	DZ001364	NEG
anti-EB-NA	DZ001363	POS

- Geen RIP
- Geen galstenen
- Geen andere uitlokkende factoren

Conclusie: gr. 3 immuun gemedieerde hepatitis/cholangitis.

CASUS

Week later

		01-04-2020 09:47 KCL Houwaa...
	Code	
Tot. eiwit	DZ000254	*
Albumine	CS000301	29,4 ▼
Magnesium	CS000182	*
CRP	CS000277	76 ▲
Bilirubine Totaal	CS000197	8
Bilirubine Direct	CS000200	*
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	347 ▲
GGT	CS000205	357 ▲
ASAT	CS000208	245 ▲
ALAT	CS000211	292 ▲
LDH	CS002500	172

		08-04-2020 15:09 KCL Houwaa...
	Code	
CRP	CS000277	89 ▲
Bilirubine Totaal	CS000197	20 ▲
Bilirubine Direct	CS000200	15 ▲
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	1539 ▲
GGT	CS000205	1153 ▲
ASAT	CS000208	326 ▲
ALAT	CS000211	485 ▲
LDH	CS002500	165

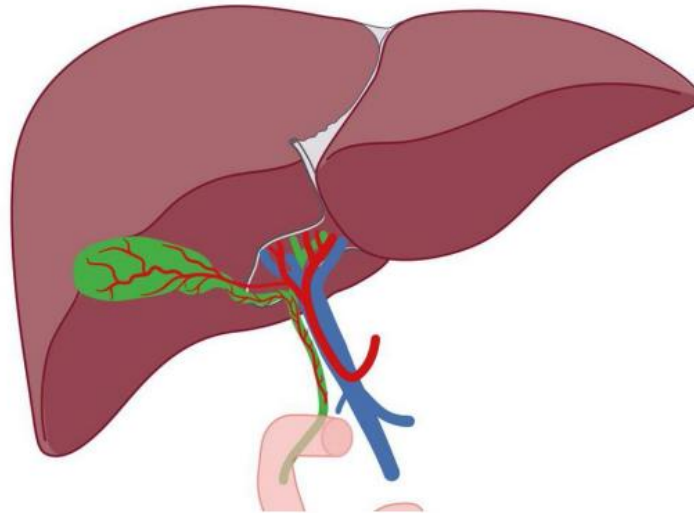
Beleid:

Start prednisolon 1mg/kg (60mg).

TNO stop immuuntherapie.

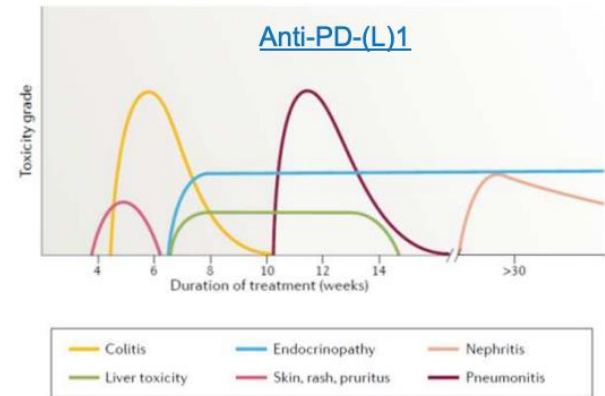
DEFINITIE EN BEHANDELING

(Acute) cholangitis is een ontsteking van de galwegen. De galwegen vormen de verbinding tussen de lever, galblaas en de twaalfvingerige darm, waardoor gal naar de darm stroomt. *



Immuuntherapie gerelateerde cholangitis:

- Zeldzaam 0,05%**.
- IgG4 pos. = auto-immuun cholangitis.



F. Martins & M. Obeid, Nature Clinical Oncology Reviews ,2019

Hepatitis:

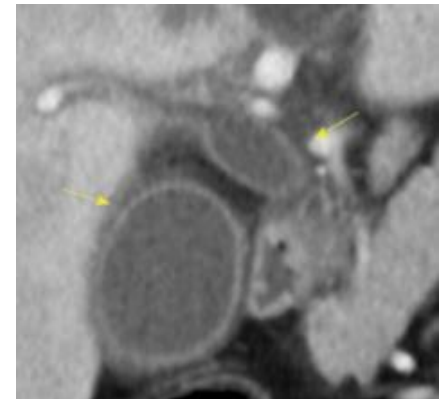
- Ipilimumab (anti-CTLA4) Nivolumab (anti-PD1) Pembrolizumab (anti-PDL-1)
5-10% (waarvan 1-2% > graad 3)
- Combinatie Ipilimumab en Nivolumab 15-30% (waarvan 15% > graad 3)

Meestal 8-12 weken na start behandeling (1 week - 2 jaar)

Immuuntherapie gerelateerde cholangitis:

Takumi Onoyama et al. 31 patiënten:

- Cholestatische leverenzymen verhoogd (bilirubine, AF, GGT).
- Galweg dilatatie zonder obstructie 75%
- Hypertrofie van extra-hepatische galwegen 90,5%
- Vernauwingen van intra-hepatische galwegen 30,4%
- 48% CD8+ T cellen gevonden bij biopsie.



Behandeling:

- Respons (labwaarden) op prednisolon 11%... En duurt lang, soms maanden.
- Ursodeoxycholzuur (UCDA) * of immuunsuppressivum (mycofenolaat mofetil 2 dd 500mg, antitymocyten globuline)

*Onoyama et al, World J. of Gastroent. Jan. 2020

**Heenan J B A G et al. Ann Oncol 28 (supplement 4): 2017

CASUS vervolg

Start prednisolon 60mg, ASAT/ALAT stabiliseert en daalt in de tijd, met AF GGT stijgt nog enkele weken door.

14/4 naar 45 mg prednisolon.

Volgens schema bouw prednisolon af over 4-6w. (PJP profylaxe)

A: voelt zich goed, fit. Geen buikpijn. Erg goede eetlust.

Test	Code	08-04-2020		14-04-2020		17-04-2020		24-04-2020		06-05-2020		20-05-2020	
		15:09	KCL	09:01	KCL	10:04	KCL	09:56	KCL	11:05	KCL	11:00	KCL
		Houwaa...		Houwaa...		Houwaa...		Heemst		Houwaa...		Heemst	
☐ CRP	CS000277	89	^	21	^	14	^	*		*		21	^
☐ Bilirubine Totaal	CS000197	20	^	4		5		6		8		4	
☐ Bilirubine Direct	CS000200	15	^	*		*		*		*		*	
☐ Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	1539	^	1044	^	901	^	797	^	820	^	649	^
☐ GGT	CS000205	1153	^	1697	^	1930	^	2554	^	2887	^	1923	^
☐ ASAT	CS000208	326	^	324	^	288	^	*		208	^	78	^
☐ ALAT	CS000211	485	^	463	^	480	^	*		278	^	117	^

CASUS vervolg

Onder 10mg prednisolon opnieuw stijgende leverenzymen.

Terug naar 20mg, waarop wederom daling.

2w 20mg / 2w 15mg/ 2w 10mg/ 2w 7,5/ 4w 5mg/ 2w 2,5mg (geen evidence voor)

11-06-2020 13:28 Heemst	KCL	29-06-2020 11:03 Heemst	KCL	08-07-2020 11:43 Heemst	KCL	15-07-2020 11:23 Heemst	KCL
11	^	18	^	14	^	8.2	
8		*		*		*	
*		*		*		*	
481	^	792	^	747	^	723	^
1451	^	1987	^	2137	^	2062	^
83	^	297	^	143	^	121	^
76	^	226	^	152	^	121	^

	Code	16-12-2020 16:08 Heemst	KCL
CRP	CS000277	3.3	
Bilirubine Totaal	CS000197	*	
Bilirubine Direct	CS000200	*	
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	135	^
GGT	CS000205	105	^
ASAT	CS000208	26	
ALAT	CS000211	12	

CASUS vervolg

CT dec. 2020: progressie ziekte intra pulmonaal, lymfogeen en bijnier.

PA: opnieuw PDL-1 > 50%, herstart Pembro (2x).Forse progressie, snelle achteruitgang.

Anamnese: Hoestklachten, moe. Erg geschrokken van uitslag. Het ging zo goed..

Herstart Pembrolizumab, na 2 kuren opname i.v.m. passage klachten en dyspnoe.

CTA: forse progressie intrapulmonale metastasen.

PA PV: pleuritis carcinomatosa.

Hospice en feb. 2021 overleden.

CASUS 2

Vrouw, 79 jaar.

VG

Hyperchol.

2002 sigmoidcarcinoom w.v. resectie

Aug. 2019 st. IV NSCLC, adenocarcinoom, KRAS G12V mutatie PDL-1 5%

Proces uitgaande van de rechter onderkwab met ingroei in de pleura, pleuritis carcinomatosa.

T3N0M1a.

Allergie onbekend.

Anamnese:

Pijnklachten thoracaal, waarvoor oxycodon. ECOG 1.

Wisselend buikklachten bij regelmatig obstipatie.

Beleid:

Sept. 2019 start Pembrolizumab/Carboplatin/Alimta. 4 kuren.

Daarna door met Pembrolizumab/Alimta onderhoud. 28-12 1^e kuur onderhoud.

CASUS 2

Na 1^e kuur pembro/alimta onderhoud

A: Voelt zich minder goed dan na voorgaande kuren.

Misselijk geweest, gelige ontlasting. Zeurend gevoel re-bovenbuik.

LO: Abd. Palperen lever pijnlijk, P+

Albumine	CS000301	27.6	▼	*	23.9	▼	*
CRP	CS000277	25	▲	*	40	▲	*
Bilirubine Totaal	CS000197	<3		*	4		*
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	192	▲	*	1106	▲	*
GGT	CS000205	279	▲	*	1750	▲	*
ASAT	CS000208	63	▲	*	221	▲	*
ALAT	CS000211	96	▲	*	284	▲	*
LDH	CS002500	234		*	266	▲	*

CASUS 2

Beleid:

Hepatitis lab ingezet.

TNO stop chemo/immunotherapie.

Echo buik: jan. Gedilateerde galwegen, zowel intra als extrahepatisch.

MRCP jan.: opnames sterk gedilateerde ductus choledochus met multiple stricturen. Ook de intrahepatische galwegen zijn verwijd met multiple stricturen en een parelsnoer effect.

Start prednisolon 40mg.

		17-01-2020 10:26 Houwaa...	KCL	21-01-2020 08:17 Houwaa...	KCL
	Code				
Albumine	CS000301	*		26.3	▼
CRP	CS000277	*		14	▲
Bilirubine Totaal	CS000197	7		4	
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	1169	▲	920	▲
GGT	CS000205	1878	▲	1993	▲
ASAT	CS000208	198	▲	93	▲
ALAT	CS000211	249	▲	160	▲

VERVOLG CASUS 2

A: afname misselijkheid en
buikklachten. Slaapt erg slecht.
Gebruikt Temazepam.

Op en af verhogen en afbouwen
prednisolon. M.n. schommelen
GGT.

Mrt. 2020 progressie ziekte,

Uiteindelijk t/m mei afgebouwd
naar 5mg.

Begin juni overleden.

		23-04-2020	KCL	13-05-2020	KCL
Test	Code	Houwaa...		Houwaa...	
Hematologie					
☐ Hemoglobine	CS000001	8.1		*	
☐ Hematocriet	CS000002	0.42		*	
☐ MCV	CS000005	87		*	
☐ RDW (SD)	DZ000010	48		*	
☐ Erytrocyten	CS000003	4.83		*	
☐ Leucocyten	CS000013	14.0	^	*	
☐ IG	CS002230	3.7	^	*	
☐ Trombocyten	CS000009	642	^	*	
Differentiatie					
☐ Basofielen	CS000024	0.13		*	
☐ Eosinofielen	CS000021	0.37		*	
☐ Neutrofielen	CS000015	11.4	^	*	
☐ Lymfocyten	CS000017	1.4		*	
☐ Monocyten	CS000019	0.81		*	
Chemie					
☐ Natrium	CS000165	139		135	
☐ Kalium	CS000168	4.8		4.7	
☐ Ureum	CS000184	7.4		6.6	
☐ Kreatinine	CS000187	93	^	88	
☐ eGFR (CKD-EPI)	CS002396	50	▼	54	▼
☐ Calcium	CS000176	2.46		2.52	
☐ Calcium (ber)	CS002381	2.65		2.76	^
☐ Albumine	CS000301	23.9	▼	20.4	▼
☐ CRP	CS000277	66	^	140	^
☐ Bilirubine Totaal	CS000197	6		4	
☐ Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	267	^	223	^
☐ GGT	CS000205	274	^	152	^
☐ ASAT	CS000208	35	^	30	
☐ ALAT	CS000211	24		9	
☐ LDH	CS002500	304	^	407	^
☐ Glucose (nn)	CS002415	6.4		8.5	^

CASUS 3

Vrouw, 55 jaar.

VG

Blanco

Mrt. 2018 spraakstoornissen: MRI multiple hersenmetastasen.

Mrt. 2018 st IV NSCLC adenocarcinoom, PDL-1 > 50%. Tevens ossale metastasen.
Pijn heup-> RT 1/3 .

5/3 Start 1e Pembrolizumab. (toen nog geen chemo-immuuntherapie)

Allergie onbekend.

Medicatie

Oxycodon langw. en kortw. i.v.m. pijnlijke heup.

Laxans, macrogol.

Omeprazol 1x 40mg

Primperan z.n.

ECOG 0

CASUS 3

Komt na 1^e kuur ECOG 1

A: Kort na 1e kuur misselijk, soms braken. Grieperig gevoel. Geen koorts. Buikpijn over hele buik, diarree sinds enkele dagen < 4x daags. Opgeblazen gevoel.

Graad 3-4 stijging lever enzymen DD bij immuuntherapie DD RIP DD viraal DD bij med.

Beleid:

TNO stop immuuntherapie
i.v.m. kliniek opname afd.

MDL icc.:

- Viraal lever lab.
 - Echo buik: vocht rondom lever, slanke galwegen
 - Start 100mg methylprednisolon i.v.
- Daarna door met 50mg per os.

		21-02-2018 13:32 Samii	23-03-2018 09:39 Samii
Calcium (ber)	CS002381	2.36	2.28
Fosfaat	CS000179	*	*
Albumine	CS000301	31.5 ▼	26.8 ▼
Magnesium	CS000182	*	*
CRP	CS000277	75 ▲	131 ▲
Bilirubine Totaal	CS000197	5	13
Bilirubine Direct	CS000200	*	*
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	97	1033 ▲
GGT	CS000205	37	804 ▲
ASAT	CS000208	25	253 ▲
ALAT	CS000211	14	241 ▲
LDH	CS002500	433 ▲	368 ▲

CASUS 3

Ontslag na 3 dgn. klinisch beter, verbetering lab.
Afbouwschema prednisolon.

833	736	600
635	566	526
56	30	26
136	93	62
188	177	*

April SEH, forse buikpijn

Echo: uitgesproken galwegdilatatie

ERCP: wijde ductus choledochus zichtbaar.

Tevens zijn er zeer onregelmatige
intrahepatische galwegen beiderzijds.

Een en ander kan passen bij pus of ingedikte gal in deze galwegen.

Lever biopt: matige portale ontsteking met cholangitis component. Tevens lobulair
ontstekingscomponent met cholestase.

IgG4 pos.

	Code	04-04-2018 07:00 Longar...
Magnesium	CS000182	*
CRP	CS000277	227
Bilirubine Totaal	CS000197	34
Bilirubine Direct	CS000200	31
Alkalische Fosfatase (AF)	CS000203	1156
GGT	CS000205	1248
ASAT	CS000208	408
ALAT	CS000211	649

Vervolg CASUS 3

Vervolg

Klinisch weken stabiel, voelt zich goed. Slaapt goed. Geen buikpijn.
Prednisolon weken lang 50mg, geen daling enzymen, ook geen stijging.
Ursogolzuur 2x daags 600 mg overwogen.

Juni vasculaire vasculitis, onwel wording op toilet. Opgenomen in het AVL.
Immuunsuppressiva (Mycofenotaal Mofetil 2x 1000mg + hoge dosis prednisolon.

Overname DZ: stent ductus choledochus. Persisterend hoge leverwaarden

Juli CT gedilateerde galwegen. Progressie.

Samenvatting

- Cholangitis is zeldzaam
- Met name verhoogd GGT en AF
- Klinisch weinig klachten over het algemeen.
- Andere oorzaken uitsluiten, medicatie, viraal, RIP.
- Start prednisolon, lage respons rate.
- Aandacht voor psyche, stoppen van behandeling heeft veel impact!

Cholangitis/cholecystitis

Graad	Onderzoek	Beleid	Follow-up
1 - Asymptotisch GGT en/of AF ULN tot < 3x ULN	Standaard leverfunctie testen (LF)	- Continueer immuuntherapie indien asymptomatisch - Monitor LF totdat waarden hersteld zijn	- herhaal LF test over een week - Als LF verslechteren of symptomen, behandel als hogere toxiciteitsgraad
2 - GGT en/of AF >3x en ≤5x ULN - Tot Bilj >1.5x ULN en ≤3x ULN - milde symptomen	Sluit uit: Medicatie-toxische oorzaak of andere oorzaken van cholestase en/of obstructie	- Immuuntherapie TNO stop. - 3 dgn opnieuw LF, indien stijging start met prednisolon 0,5-1 mg/kg/dg of equivalent - Immuuntherapie stop - Gestegen GGT en/of AF normaal bili/INR/albumine, bouw prednisolon 1mg/kg - Gestegen GGT en/of AF en gestegen bili/INR/albumine i.v. methyl- prednisolon 2-4mg/kg/dg - Monitor LF dagelijks, neem indien nodig patiënt op.	- Als symptomen afnemen en lab verbeterd, bouw prednisolon af in ≥ 1 mg met wekelijkse controle LF - Als verbeterd naar ≤ Gr1 hervat immuuntherapie (onder max. 10mg prednisolon) - Als LF verslechteren behandel als hogere toxiciteitsgraad
3 - GGT en/of AF 5-20x ULN - Tot Bilj >3-10x ULN - matige symptomen	Echo buik. Consult MDL-arts	- Immuuntherapie stop - Gestegen GGT en/of AF en gestegen bili/INR/albumine i.v. methyl- prednisolon 2-4mg/kg/dg - Monitor LF dagelijks, neem indien nodig patiënt op.	- Als symptomen en LFT verbeteren tot normaal, bouw prednisolon af in ≥ 1 mnd. met regelmatig LF controle - Overweeg bij geen respons op steroïden toevoegen van ursodeoxycholzuur of immunosuppressivum (mycophenolaat mofetil 2 dd 500mg, antitymocyten globuline)
4 - GGT en/of AF >20x ULN - Tot Bilj >10x ULN - ernstige symptomen	ERCP/MRCP	- Definitief stoppen immuuntherapie - I.v. methylprednisolon 2 mg/kg/dg of equivalent - Monitor LF dagelijks, neem indien nodig patiënt op.	- Als symptomen en LFT verbeteren tot normaal, bouw prednisolon af in ≥ 1 mnd. met regelmatig LF controle - Overweeg bij geen respons op steroïden toevoegen van ursodeoxycholzuur of immunosuppressivum (mycophenolaat mofetil 2 dd 500mg, antitymocyten globuline) Infliximab wordt afgeraden.

Vragen?



- Onoyama et al, Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review World J. of Gastroent. Jan. 2020;
- Brahmer R., et al. SITC clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor- related adverse events. J for Immunother. 2021
- Borui et al, Immune-related cholangitis induced by immunecheckpoint inhibitors: a systematic review of clinical features and management Eur. J. of Gastroent. & hep. Jun. 2021;
- Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (supplement 4), 2017
- Naidoo J. et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Annals of Oncology, Volume 26, 2015;
- CTC CEA version 4.03;