



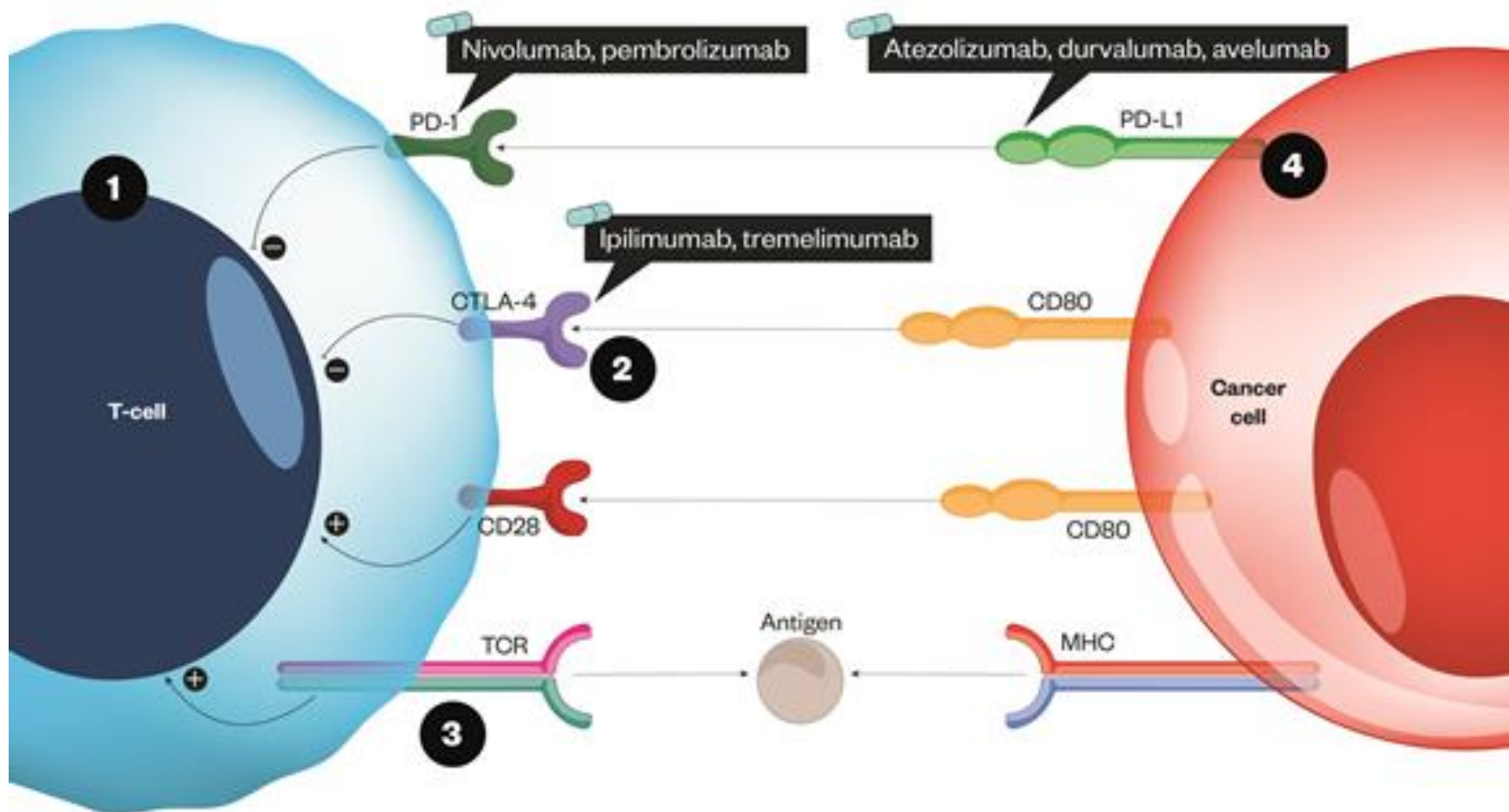
GASTROINTESTINALE BIJWERKINGEN VAN IMMUUNTHERAPIE

JOLANDA VAN DIEREN, MDL-ARTS

DISCLOSURE BELANGEN SPREKER

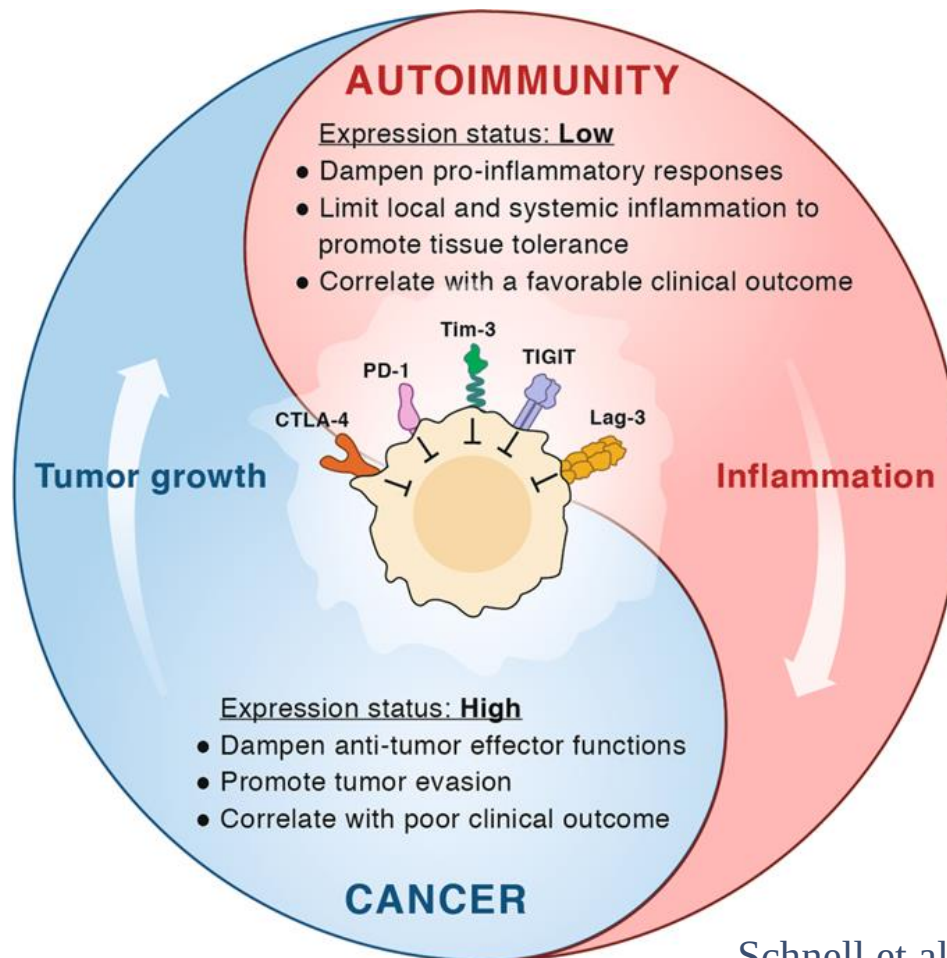
(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	Geen

IMMUUNTHERAPIE GEÏNDUCEERDE BIJWERKINGEN



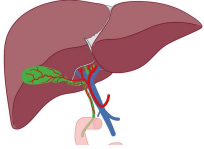
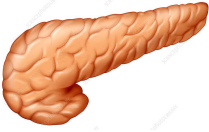
Evans et al, *pharmaceutical journal* 2018

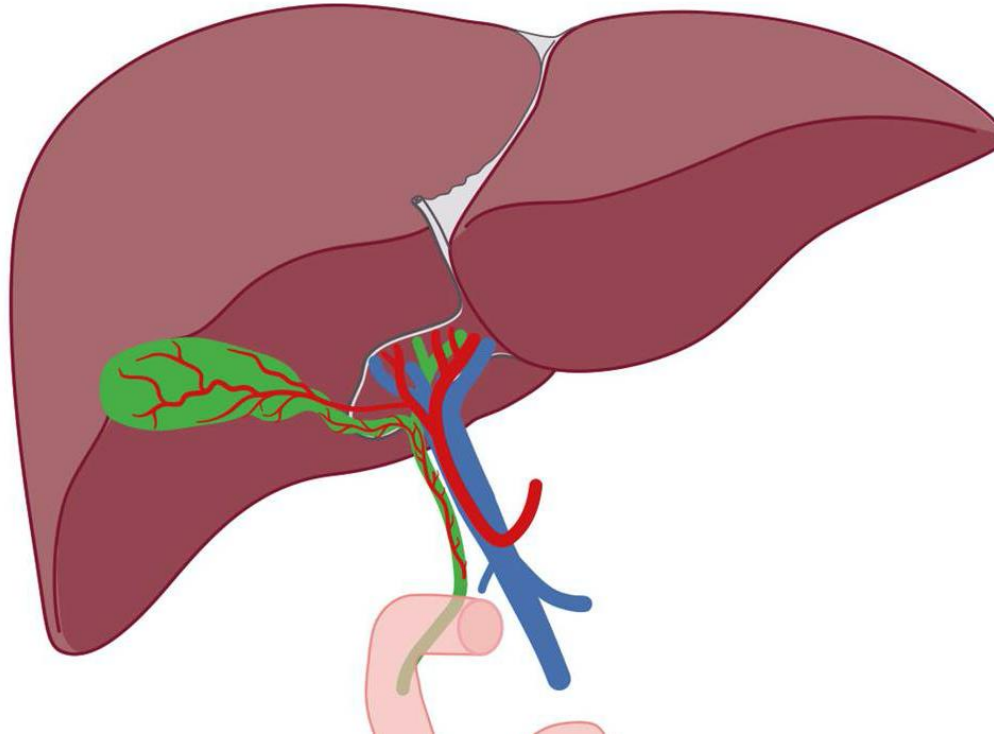
IMMUUNTHERAPIE GEÏNDUCEERDE BIJWERKINGEN



Schnell et al, *Cell Res* 2020

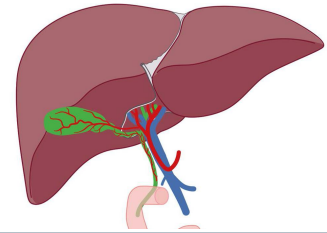
GASTROINTESTINALE BIJWERKINGEN VAN IMMUUNTHERAPIE

-  Hepatitis/ cholangitis
-  Pancreatitis
-  Colitis/ enteritis
-  Gastritis



IR- HEPATITIS/ CHOLANGITIS

HEPATITIS INCIDENTIE



Ipilimumab (anti-CTLA4)
Nivolumab (anti-PD1)
Pembrolizumab (anti-PDL1)



5-10% (waarvan 1-2% $\geq$ graad 3)

Combinatie Ipilimumab en Nivolumab



15-30% (waarvan 15% $\geq$ graad 3)

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

CTCAE v5.0 verhoogde leverenzymen

Graad 1: 1,5-3 x verhoogde transaminasen

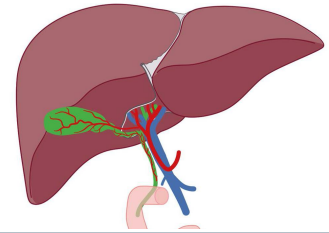
Graad 2: 3-5 x verhoogde transaminasen of bilirubine 1,5-3 keer verhoogd

Graad 3: 5-20 keer verhoogde transaminasen of bilirubine 3-10 keer verhoogd

Graad 4: > 20 keer verhoogde transaminasen, bilirubine meer dan 10 keer verhoogd

HEPATITIS

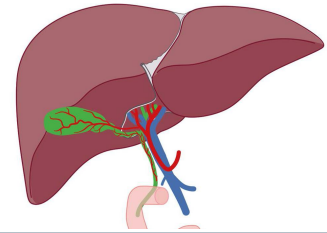
KLACHTEN



- Geen! >>> Laboratoriumonderzoek
- Vermoeidheid
- Geelzucht
- (Koorts)

HEPATITIS

DIAGNOSTIEK



- Transaminasen: ASAT en ALAT ↑↑↑
- Cholestatische leverenzymen: γ GT ↑, AF ↑, bilirubine ↑↑
- Synthese functie: INR, albumine
- Aanvullend laboratorium onderzoek (uitsluiten andere oorzaken):
 - Viraal: hepatitis A,B,C,E , EBV en CMV
 - IJzerstatus
 - Anti-nucleaire antistoffen, Anti-mitochondriale antistoffen, Anti-gladspier
- Echo of CT om vasculaire of biliaire obstructie uit te sluiten
 - hepatomegalie
 - periportaal oedeem
 - periportale lymfadenopathie
- (Leverbiopt)

CTCAE v5.0 verhoogde leverenzymen

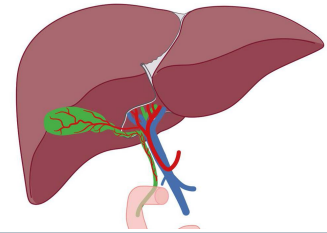
Graad 1: 1,5-3 x verhoogde transaminasen

Graad 2: 3-5 x verhoogde transaminasen of bilirubine 1,5-3 keer verhoogd

Graad 3: 5-20 keer verhoogde transaminasen of bilirubine 3-10 keer verhoogd

Graad 4: > 20 keer verhoogde transaminasen, bilirubine meer dan 10 keer verhoogd

HEPATITIS BEHANDELING



≥ graad 2

- Staken immuuntherapie
- Elke 3 dagen controle leverenzymen
- Steroiden 1-2 mg/kg evt i.v.
- Bij geen respons: Mycophenolaat mofetil/ Tacrolimus
- Niet te snel afbouwen!

*Haanen et al, ESMO guideline,
Ann of Oncol 2017*

CTCAE v5.0 verhoogde leverenzymen

Graad 1: 1,5-3 x verhoogde transaminasen

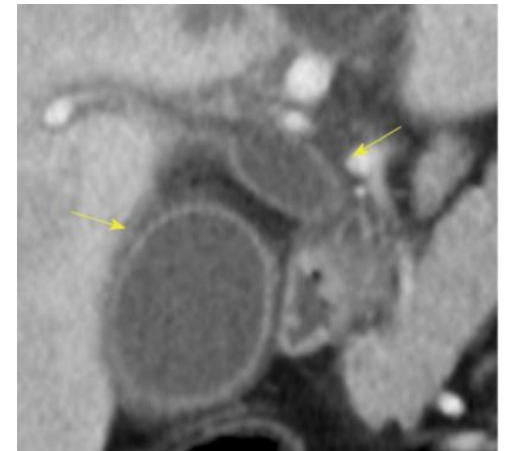
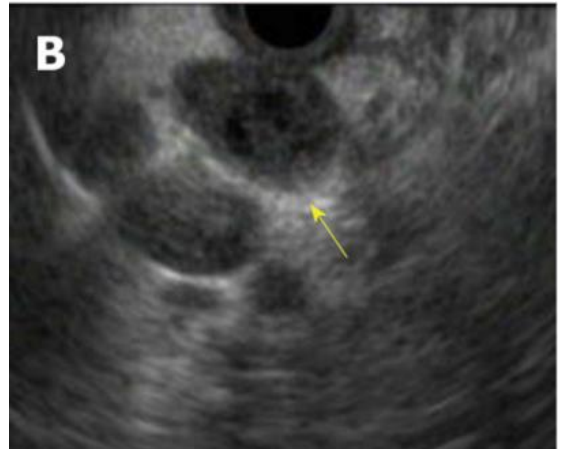
Graad 2: 3-5 x verhoogde transaminasen of bilirubine 1,5-3 keer verhoogd

Graad 3: 5-20 keer verhoogde transaminasen of bilirubine 3-10 keer verhoogd

Graad 4: > 20 keer verhoogde transaminasen, bilirubine meer dan 10 keer verhoogd

CHOLANGITIS

- Zeldzaam (hangt af van definitie)
- Met name bij anti-PD1 gerapporteerd
- Cholestatische (bili, AF, GGT) leverenzymen verhoogd
- Onoyama et al: Literatuur search: 31 patiënten
 - Hypertrofie van de extra-hepatische galwegen
 - Galwegdilatatie zonder obstructie 75%
 - Galwegstricturen 30%
 - Respons op prednison 11%
 - Normaal IgG4



Onoyama et al, World Journal of Gastroenterol 2020

CASUS CHOLANGITIS/ HEPATITIS

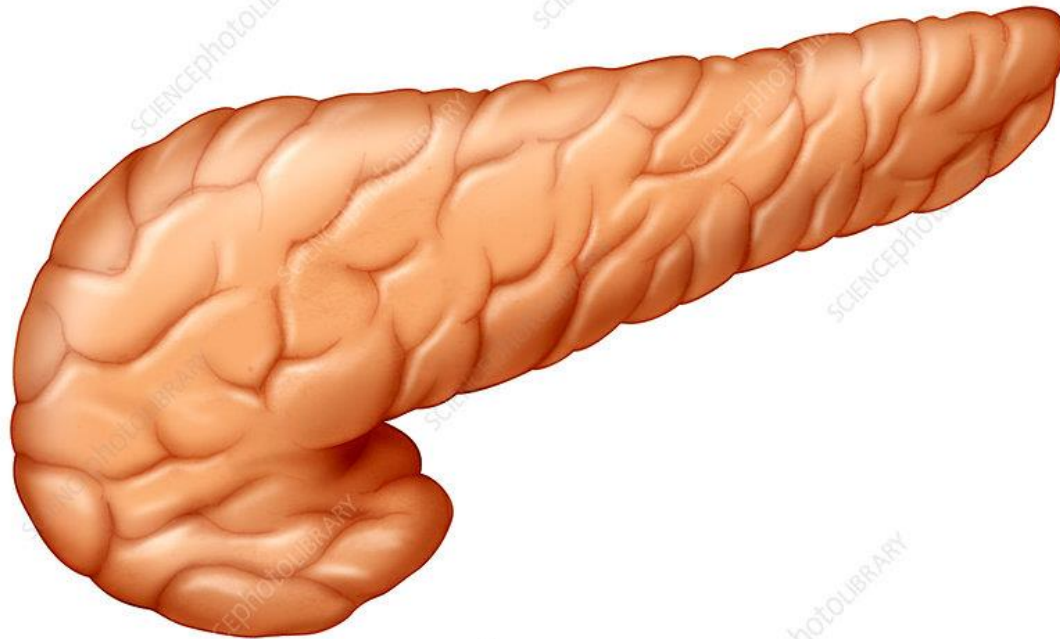
74 jarige man met mesotheliom

- Start ipilimumab en nivolumab in studie verband
- Na 3 maanden ipilimumab en nivolumab staken i.v.m. oplopende leverenzymen
- Behandeling met hoge dosis prednison, MMF en tacrolimus zonder effect
- Bij beeldvorming lichte verwijding intra- en extra hepatische galwegen, bij endo-echo oedeem wand
- ERCP vrijwel geen verbetering van leverenzymen (en niet van de jeuk)
- In het jaar erna aanhoudend leverenzymstoornissen, jeuk verbeterend
- Overlijden door progressie van ziekte

ERCP 22/6



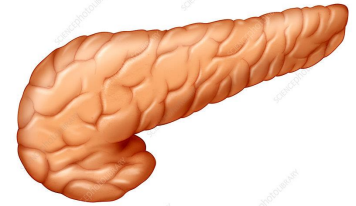
	5/7	2/7	28/6	25/6					
Bilirubine Totaal	124	H 102	H 107	H 118	H -		139	H	<16 µmol/l
Bilirubine Direct	96	H 85	H 89	H 99	H -		109	H	<4 µmol/l
Alkalische Fوسفatase	468	H 489	H 543	H 615	H -		617	H	<115 U/l
ASAT	119	H 100	H 99	H 153	H -		216	H	<35 U/l
ALAT	430	H 421	H 501	H 651	H -		743	H	<45 U/l
Y-GT	2514	H 2650	H 2796	H 3061	H -		3086	H	<55 U/l
LDH-FCC	319	H -	314	H 301	H -		296	H	<248 U/l
che chemie									



IR- PANCREATITIS

PANCREATITIS

INCIDENTIE

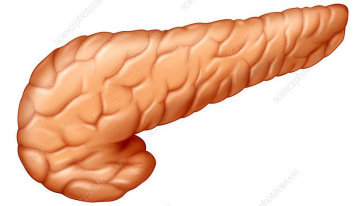


- Atlanta criteria Pancreatitis (2 van de 3 criteria):
 - Acute aanhoudende pijn in epigastrio
 - Verhoging amylase/lipase $> 3 \times$
 - Typische afwijking bij beeldvorming
- 3-20% asymptomatisch enzym verhoging (vaakst bij combi ipi-nivo)
- 30% van de ptn met een asymptomatisch verhoogd amylase krijgt daadwerkelijk een pancreatitis
- 2% presenteert zich met klinisch pancreatitis
 - 5-10% necrotiserend
 - 15% lange termijn effecten
 - recidiverende pancreatitis
 - diabetes 1
 - exocrien pancreas insufficiëntie

- *George et al Pancreatology 2019; 19(4):587-94*
- *Friedman et al J Natl Cancer Inst 2016; 109 (4);djw260*

PANCREATITIS

KLACHTEN



- Continue buikpijn in regio epigastrio, uitstralend naar de rug
- Verminderde eetlust, misselijkheid
- Soms presentatie met steatorroe (exocriene dysfunctie)
- Soms presentatie met DM1 (endocriene dysfunctie)

CTCAE 5.0 pancreatitis

Graad 1: -

Graad 2: enzym verhoging of radiologisch beeld van pancreatitis

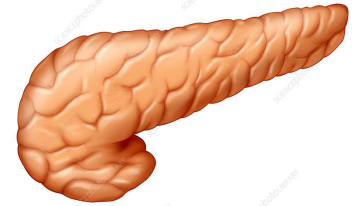
Graad 3: 5-ernstige pijn, braken, medische interventie nodig

Graad 4: levensbedreigende consequenties

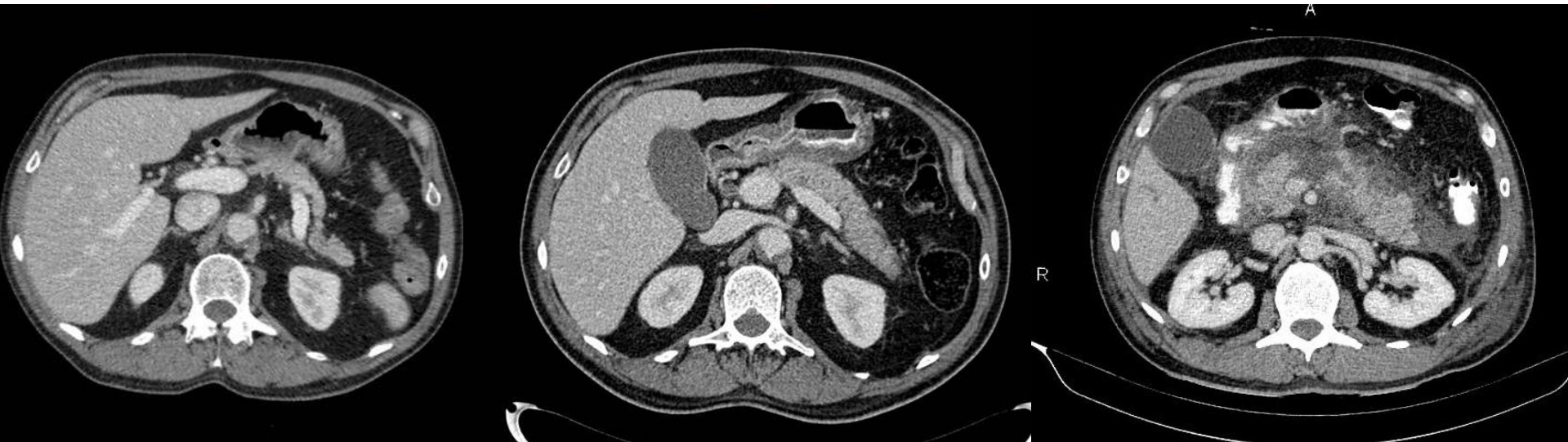
Graad 5: dood

PANCREATITIS

DIAGNOSTIEK

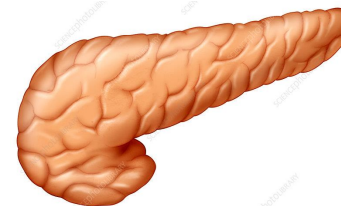


- Echo voor uitsluiten obstructie
- Lab
 - Initieel verhoogd amylase en lipase
 - Later verhoogd CRP
- Aantal dagen later: CT scan: necrose? vochtcollecties?
- Bij aanhoudende diarree aan steatorroe denken (feces elastase)



PANCREATITIS

BEHANDELING



- Steroïden (NB werkt niet bij niet-ICPI pancreatitis)
- Conservatief: opname, vocht, voeding
- Monitor CRP, electrolyten
- Evt. antibiotica en draineren vochtcollecties indien infectie



IR- COLITIS

COLITIS INCIDENTIE



Diarree

anti CTLA-4	35%
anti PD(L)-1	20%
combinatie anti-CTLA-4/anti-PD(L)-1	45%

Colitis

anti CTLA-4	10%
anti PD(L)-1	3%
combinatie anti-CTLA-4/anti-PD(L)-1	20%

CTCAE 5.0 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

CTCAE 5.0 diarree

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

COLITIS

KLACHTEN



- Begin van klachten
 - Anti-CTLA-4: 6-8 weken
 - Anti-PD(L)1: 3-6 maanden
 - Combinatie: 6-8 weken
- Diarree
- Buikpijn
- Bloederige ontlasting
- ...geen

CTCAE 5.0 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

CTCAE 5.0 diarree

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

COLITIS

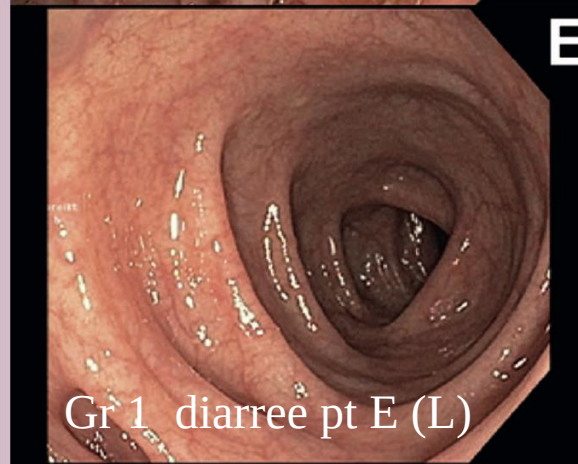
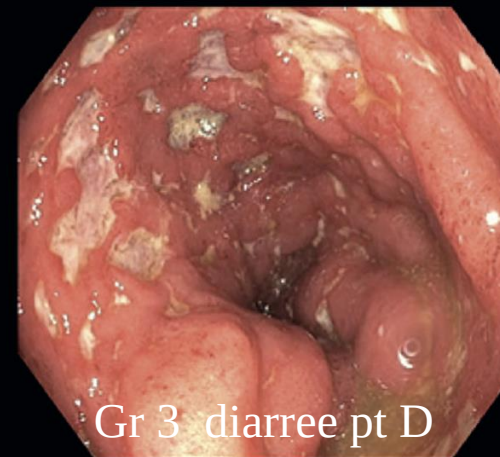
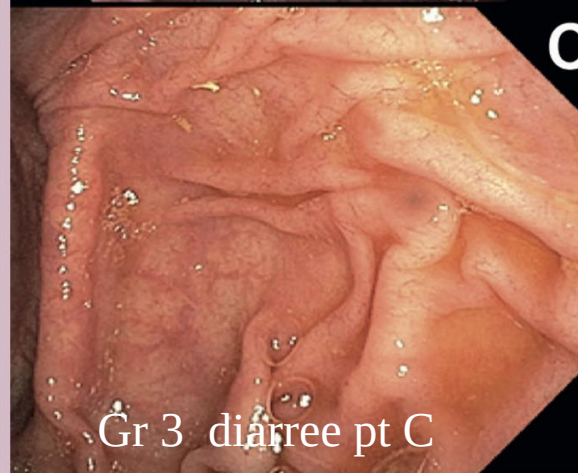
DIAGNOSTIEK



- Feceskweken
- Coloscopie:
 - Continue of discontinue ontsteking
 - Ulcera
 - Soms alleen microscopische afwijkingen
 - 10% heeft alleen rechtszijdig ontsteking
 - soms ook enteritis zonder colitis
 - Bij refractaire colitis: Bipten om CMV colitis uit te sluiten
- CT scan bij peritoneale prikkeling

COLITIS DIAGNOSTIEK

Ernst colitis $\neq$ Ernst diarree



Geukes Foppen MH, et al. ESMO Open
2018;3:e000278. doi:10.1136

COLITIS

BEHANDELING



- Staken of uitstellen immunotherapie (bij herintroductie 20-50% opnieuw klachten)
- Steroïden 1-2 mg/kg
- Bij milde klachten (distal release) budesonide
- Infliximab (anti-TNF α) 5-10 mg/kg (1-2 maal)
- Tacrolimus
- Mycophenolaat mofetil
- Vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ integrine)
- Overweeg residu arme (sonde) voeding bij ernstige colitis
- Bij ernstige colitis eventueel ook antibiotica (bacteriële translocatie)
- Behandeling mede afhankelijk van scopiebeeld
- Bij hoge dosis immuunsuppressie ook co-trimoxazol profylaxe (PJP)

Bij aanhoudende klachten

- (Herhalen) scopie; CMV diagnostiek



IR- GASTRITIS

GASTRITIS INCIDENTIE



- Zeldzaam maar onder-rapportage!
- Niet alle ontsteking bij endoscopie of in bipten is immuun gerelateerd
- Tang et al; rapport over 60 gastroscopieën bij ptn die met IT werden behandeld
- Bij anti- PD1 > anti- CTLA-4?

Tang et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2019 54 (5) 538-545

GASTRITIS

KLACHTEN



- Misselijkheid braken
- Buikpijn
- Bloeding
- Gewichtsverlies

CTCAE 5.0 gastritis

Graad 1: asymptomatisch, geen interventie nodig

Graad 2: symptomen (bijv misselijkheid) waarvoor interventie nodig

Graad 3: ernstig veranderd voedingspatroon (TPN) of opname geïndiceerd

Graad 4: levensbedreigende consequenties, operatieve interventie nodig

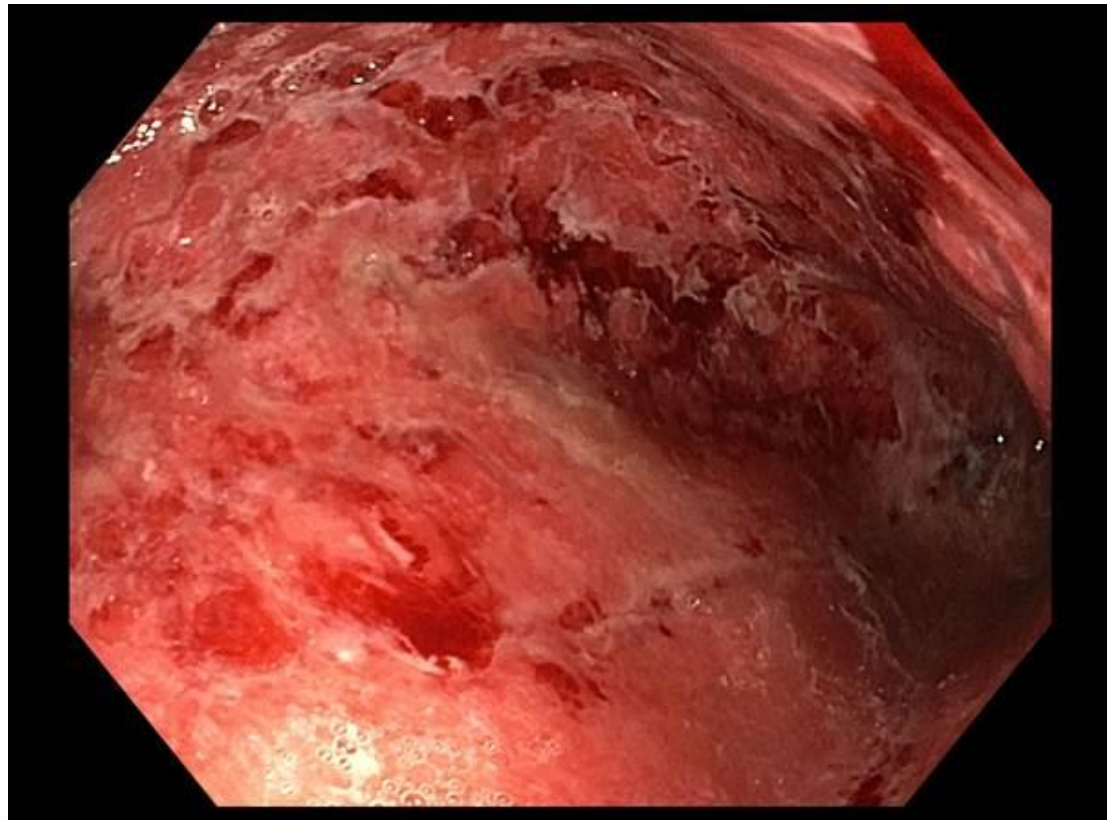
Graad 5: dood

GASTRITIS

DIAGNOSTIEK



- Gastroscoopie, biopsie
- Helicobacter Pylori diagnostiek



GASTRITIS

BEHANDELING



- ??
- PPI
- Eventueel HP eradicaatie
- Prednison
- Infliximab
- Sondevoeding

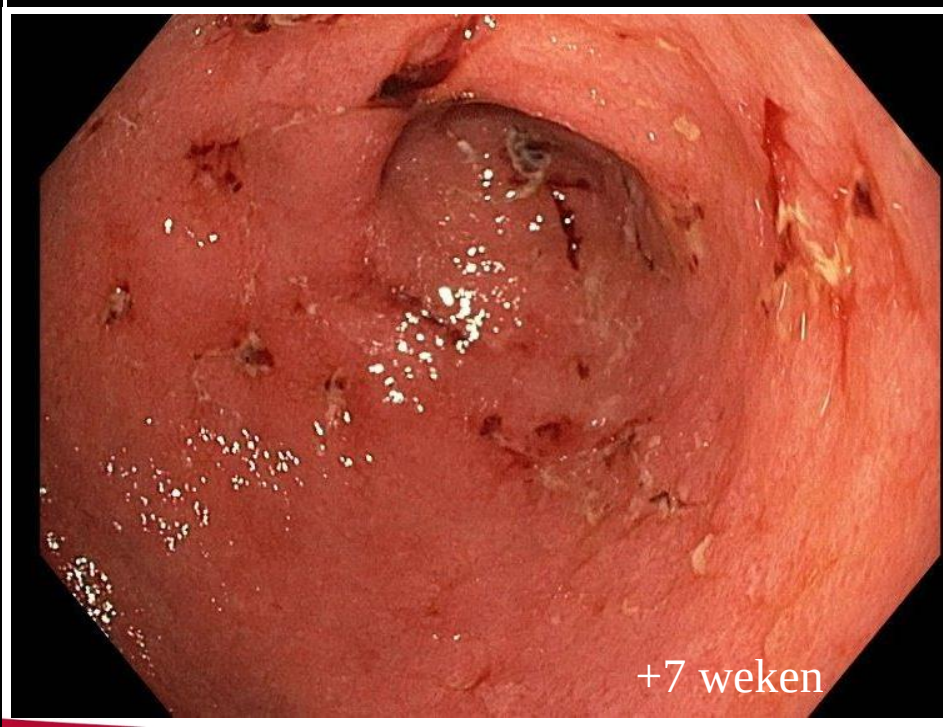
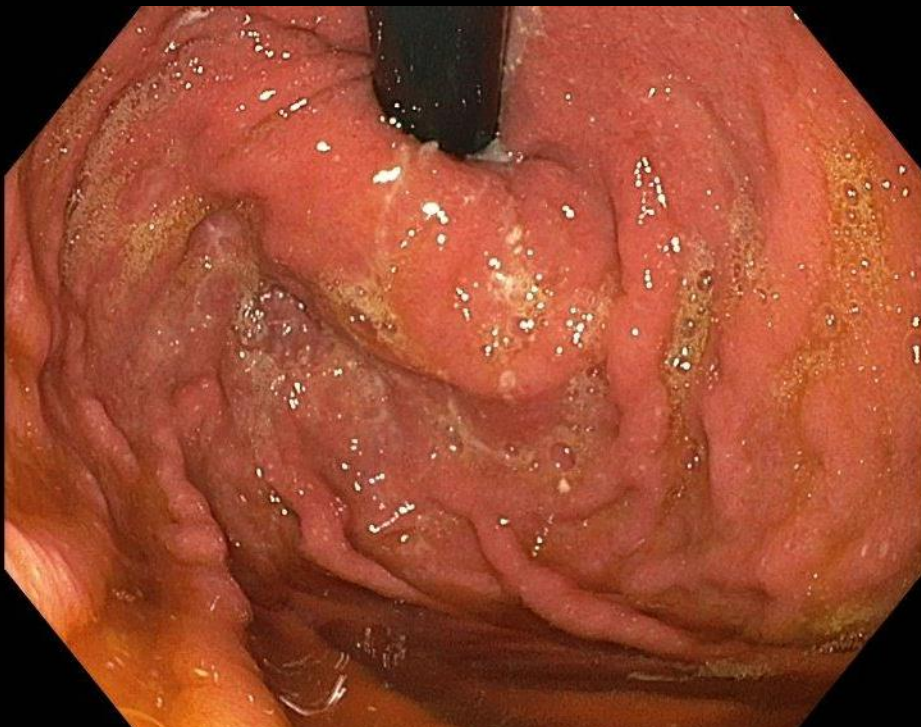
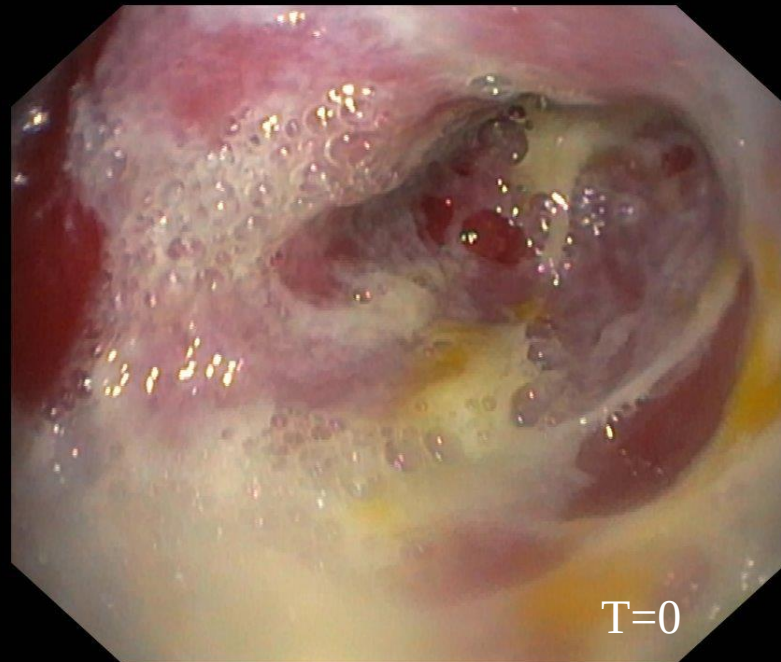
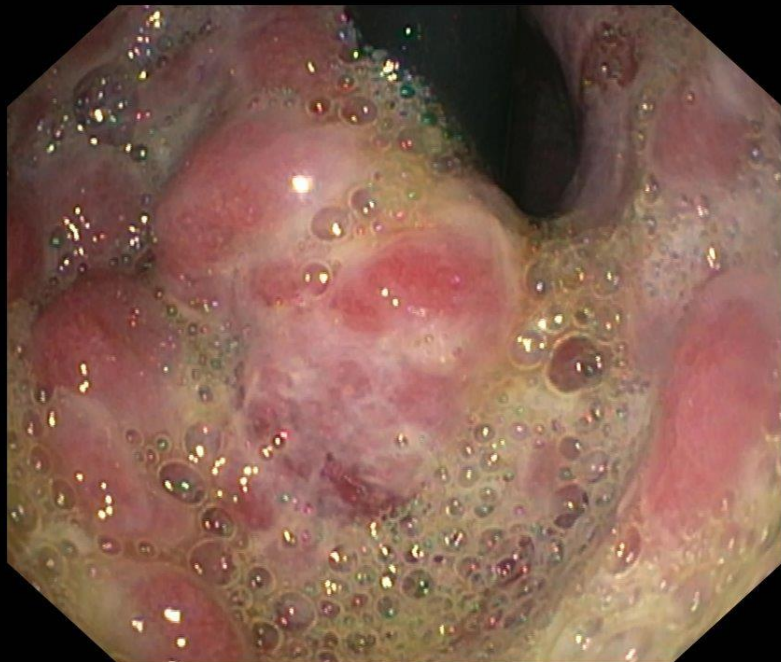
GASTRITIS CASUS



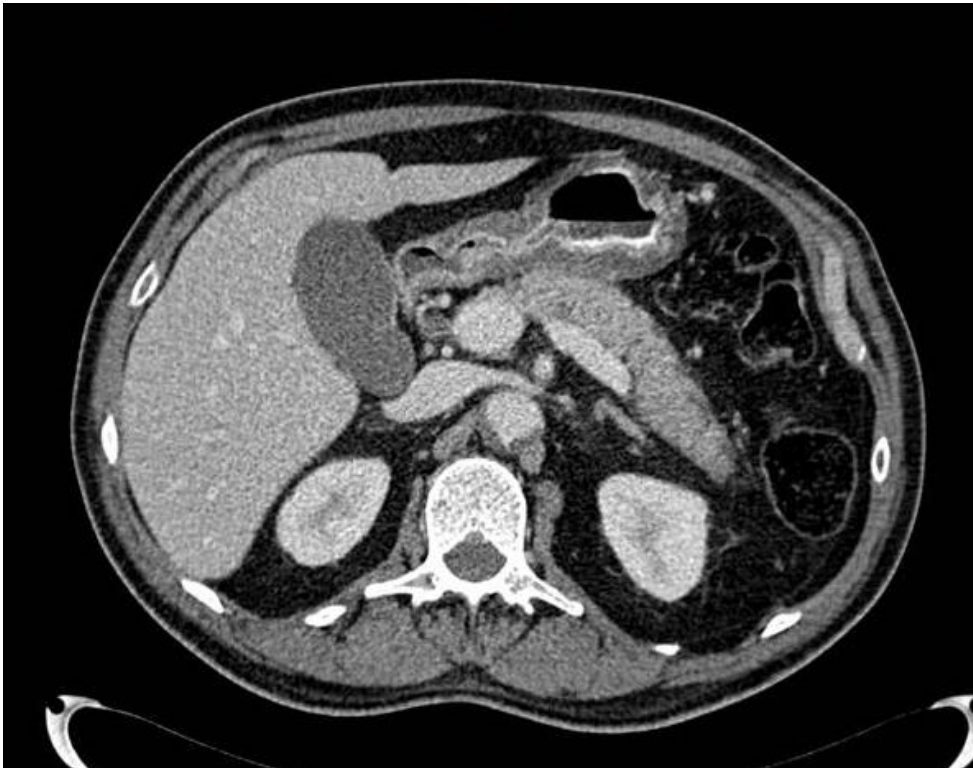
61 jarige man met gemetastaseerd melanoom

- Progressie na 9x pembrolizumab (anti-PD1)
- Start ipilimumab
 - Na eerste kuur misselijkheid gerapporteerd
 - Na tweede kuur pijn in epigastrio: pancreatitis (lab en CT)
- Opname gedurende 2 weken, prednison 1 mg/kg
- 1 week na ontslag op poli: start afbouwen prednison
- Na 1 week: opnieuw opname met toenemende misselijkheid en braken, gewicht -20 kg
 - CT: geen pancreatitis!
 - Scopie: zeer ernstig gastritis beeld
 - Start sondevoeding, terug ophogen prednison en infliximab
 - Klinische verbetering. Scopie na 7 weken: genezende gastritis
- NB: aanhoudend klinische remissie nu 1 jaar na 2 kuren ipilimumab

Klinische chemie				
☐ t-Amylase	151	H	<107	U/l
☐ Lipase	550	H	15-65	U/l



GASTRITIS CASUS



CONCLUSIES

IMMUUNTHERAPIE GEÏNDUCEERDE BIJWERKINGEN

- Herken de bijwerkingen
- Zet controle diagnostiek in (leverenzymen), maar geen overbodige (lipase etc)
- Klachten $\neq$ ernst
- Sluit andere oorzaken uit, maar loop daarmee geen vertraging op
- Wees snel met het starten van immuunsuppressieve therapie als IR meest voor de hand ligt
- Bouw immuunsuppressie niet te snel af

DANK VOOR UW AANDACHT!!!

FOKKE & SUKKE

STELLEN VLOT DE
DIAGNOSE



