

Management gastrointestinaler und hepataler Nebenwirkungen von Immun Checkpoint Inhibitoren

Erstellt (Version Q4/2022):

Lili Kazemi-Shirazi (lili.kazemi-shirazi@meduniwien.ac.at)

Medizinische Universität Wien

Review:

- Reviewer 1: Matthias Pinter, Medizinische Universität Wien
- Reviewer 2: Angela Djanani, Medizinische Universität Innsbruck

Gastrointestinal/hepatale immun-related adverse events (irAEs) von Immun Checkpoint Inhibitoren (ICI)

- **ICI-Diarrhoe und Colitis**

- Überlappen oft, andere Namen: ICI Enterocolitis, immun-medierte Colitis (IMC), immun-medierte Diarrhoe und Colitis (IMDC)

- **ICI-Hepatitis**

- **Pankreatische Toxizität**

- **Seltene GI Toxizitäten**

- ICI assoziierte Zöliakie
- Mukositis
- Ösophagitis, Gastritis, Enteritis
- Gastroparese
- Cholezystitis
- Appendicitis

[1] ICI Colitis

- Häufigste GI Toxizität durch ICI
- Bis zu 40% der Patienten
- Kombitherapie > anti CTLA-4 > anti PD-1/PD-L1
- Schwere Enterocolitis 2-5% der Pat mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren und 10% mit CTLA-4 Inhibitoren
- Typischerweise Präsentation mit Diarrhoe
 - Bei schwerer Erkrankung: zusätzlich abdominelle Krämpfe, Stuhldrang, rektale Blutung
 - manche haben Übelkeit, Erbrechen, frühe Sättigung (spricht für obere GI Beteiligung, zB Gastritis und/oder Enteritis)
 - Selten Fieber, schwere abdominelle Schmerzen
 - Colonperforation? Toxisches Megacolon?
- Symptome korrelieren schlecht mit endoskop. Aktivität

ICI Colitis

- Zeitpunkt von Symptombeginn
 - Meistens innerhalb weniger Wochen-Monate nach ICI Start
 - Aber jederzeit während ICI Therapie möglich
 - Selten extrem früh (innerhalb der ersten Tage) oder extrem spät (nach Jahren)
- Bei Va ICI Colitis
 - Andere Colitis Ursachen ausschließen
 - Diagnose etablieren
 - Prompte Evaluation
 - Ohne Behandlung kann Colitis rasch fortschreiten

Grad der GI-Toxizität entsprechend CTCAE

Table 1. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5¹⁰ Grading for Gastrointestinal Toxicity

Variable	CTCAE				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhea	Increase of <4 stools/d over baseline; mild increase in ostomy output compared with baseline	Increase of 4–6 stools/d over baseline; moderate increase in ostomy output compared with baseline; limiting instrumental ADL	Increase of ≥ 7 stools/d over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared with baseline; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Enterocolitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe or persistent abdominal pain; fever; ileus; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

ADL, activities of daily living.

ICI Colitis: Vorgehen

- Infektiöse Diarrhoe Ursachen ausschließen
 - <5% der Fälle; Stuhlkulturen auf pathogene Keime+Clostr. Diff., Parasitologie?
Alternativ molekulare panel
- Frühzeitig Bestimmung von fäkalem Calprotectin (alternativ Lactoferrin) bei $\geq$ Grad 2 Diarrhoe/Colitis entsprechend CTCAE
- Endoskopische Diagnosebestätigung und Schweregrad Bestimmung der Colitis vor Beginn mit Steroiden
- Abdominelle Bildgebung bei V.a. Komplikationen

ICI Colitis: Vorgehen

- ICI Colitis spricht in der Regel auf Hochdosis Steroide an
 - 0.5-2mg/kg Prednison Äquivalent/Tag oral oder intravenös mit Ausschleichen über 4-6 Wochen
 - GI Prophylaxe mit PPI
 - Ca++ und Vit D Substitution
- Infliximab (IFX) und Vedolizumab sind Optionen bei Steroid-refraktärer Colitis
 - KI für Biologika beachten! Rechtzeitig Biologikascreen!
 - IFX: 5mg/kg Woche 0, 2, 6
 - 10mg/kg bei Grad 4 Colitis mit schwerer Hypoalbuminämie erwägen
 - Vedolizumab : 300mg Woche 0, 2, 6
 - manche geben nicht alle 3 Dosen außer wenn persistierende Symptome
 - Ansprechen meist schnell, innerhalb 1 Woche (Kontrast zu CED!)
- Budesonid Therapie der Wahl bei ICI-assoziierte mikroskopischer Colitis
 - Maximaldosis bis 12mg/d angewendet, minimale Therapiedauer 5 Wochen

ICI Colitis: Vorgehen

- Alternativen bei Nichtansprechen auf IFX/Vedolizumab:
 - Tofacitinib 10mg 2x/d (bis 10mg 3x/d angewendet)
 - Ustekinumab
 - Fäkale Mikrobiota transplantation (FMT)

Nur kleine Fallzahlen für alle 3 Therapieoptionen

Bishu S et al, Gastroenterology 2021;160:932

Thomas AS et al, N Engl J Med 2021;384:581

Wang Y et al, Nature Medicine 2018;24:1804

Fasanello MK et al, ACG Case Reports J 2020;7:e00360

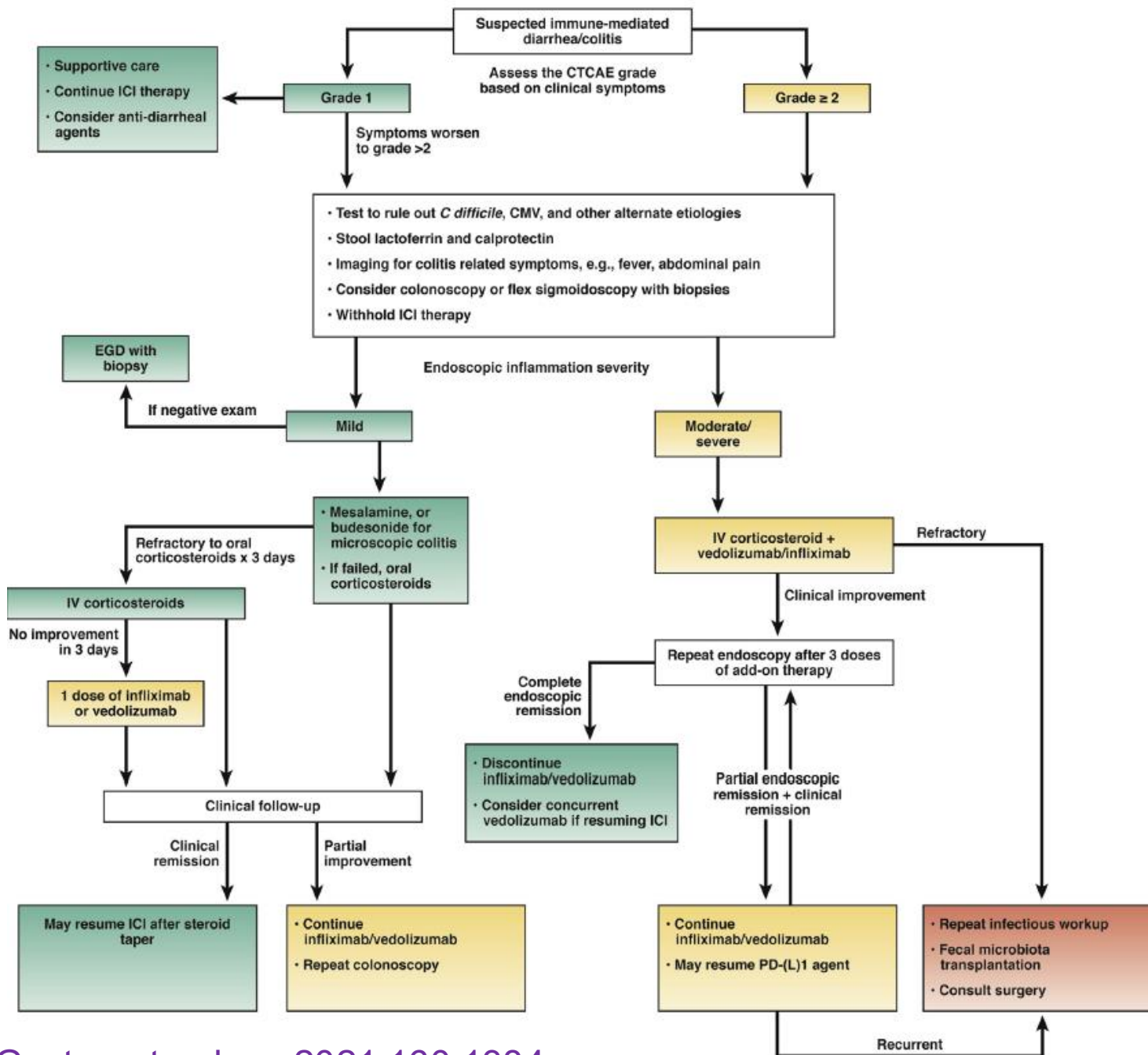
Chen M et al, Frontiers in Oncology 2022;12:913217

ICI Colitis und Endoskopie

- Endoskopie+Biopsie Ist Referenzstandard für Diagnose
- einzige Möglichkeit ICI assoziierte mikroskopische Colitis zu diagnostizieren
- CMV mittels Biopsie ausschließen
- Colonulzeration ist der einzige prädiktive Faktor für Bedarf an sekundärer Immunsuppression
- Sigmoidoskopie bzw Ileocoloskopie
 - Risiko für Perforation beachten

Differentialdiagnosen der ICI Colitis

- Infektionen
- ICI Enteritis (Dünndarmbeteiligung)
 - ÖGD und/oder Ileocoloskopie
- (Immun-assoziierte) Pankreasinsuffizienz >fäkale Elastase
- (Neue) Zöliakie (seltene Komplikation unter ICI)>IgA , IgA tTG
- Hyperthyreose: TSH
- ischäm. Colits
- GI Beteiligung durch Malignom (z.B. Melanometastasen, CRC)
- RDS (Reizdarmsyndrom)
- Diarrhoe durch Chemotherapie oder antiangiogenetischer Substanzen, die gleichzeitig mit ICI verabreicht werden



ICI Colitis: Wiederbehandlung mit ICI?

- Unter bestimmten Umständen möglich
- V.a. wenn keine andere effektive Krebstherapie verfügbar
- Risiko für Wiederauftreten der Enterocolitis 30%
- Erhaltungstherapie mit IFX/Vedo kann Risiko für Wiederauftreten der Enterocolitis reduzieren

[2] ICI Hepatitis

- Neuere Bezeichnung:
 - Immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors (ILICI)
- Selten mit ICI Monotherapie
 - Inzidenz <5% in klinischen Studien
- Inzidenz steigt substantiell mit ICI Kombitherapie
 - ¼ der Pat unter Nivolumab+Ipilimumab
- Inzidenz auch erhöht unter Chemotherapie/targeted Therapies+ICI
- Histologie:
 - anti-CTLA-4 : granulomatöse Hepatitis , anti-PD/PD-L1 : lobuläre Hepatitis
- spontane Besserung ohne Steroidtherapie möglich

ICI Hepatitis: klinische Manifestation

- Hepatozelluläres Muster: asymptomatische AST/ALT Erhöhung
 - Am häufigsten
- Cholestatisches Muster: AP und /oder Gesamt Bilirubin erhöht
- Gemischtes Muster
- Selten Fieber, Müdigkeit und/oder Ikterus
- Zeitpunkt des Auftretens:
 - Typisch: 8-12 Wochen nach Therapiebeginn
 - Aber auch so früh wie 8d nach Therapiebeginn oder so spät wie mehrere Monate nach Therapieende

ICI Hepatitis: Vorgehen

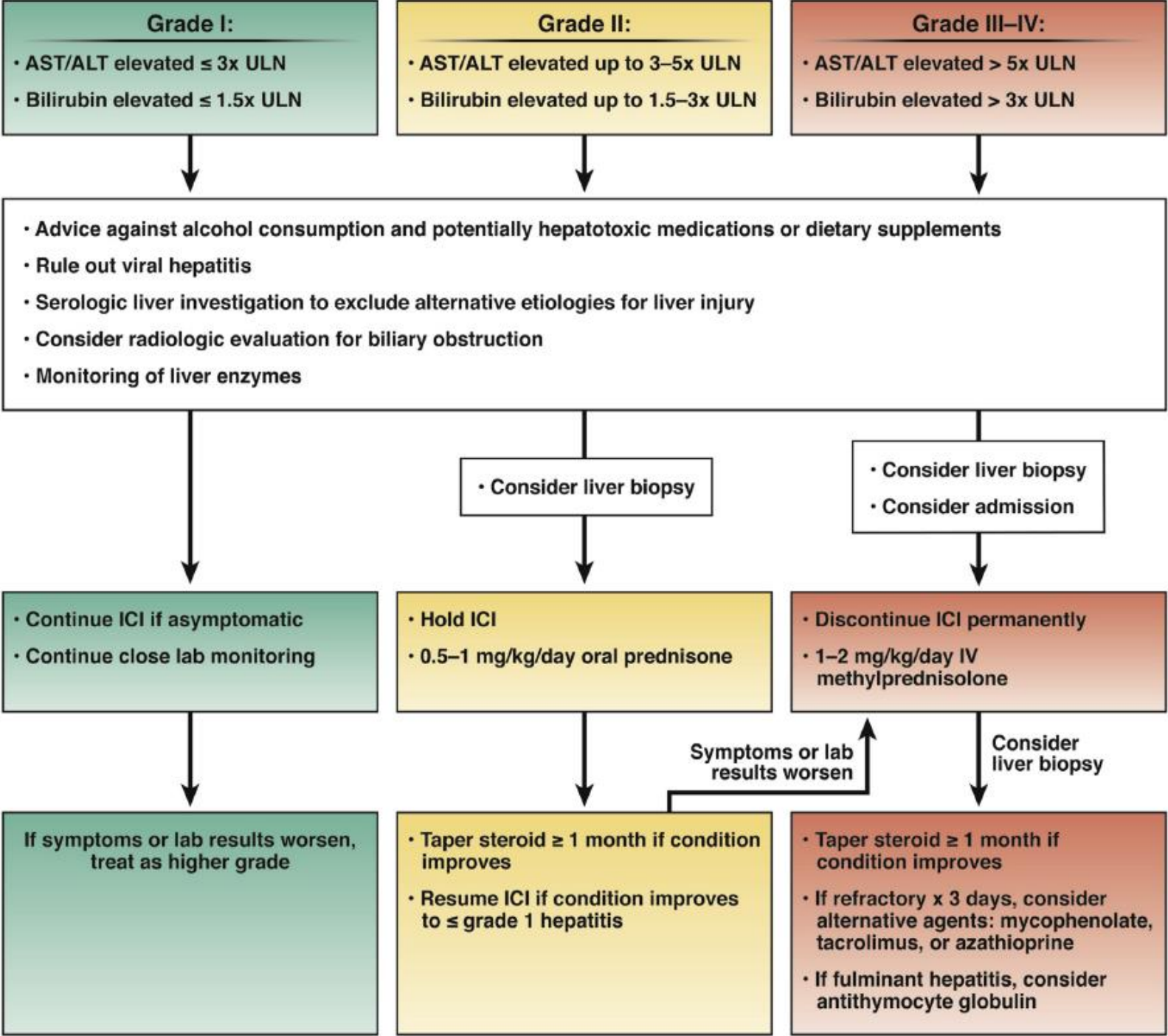
- Bestimmung von Leberparametern (Gesamt Bilirubin, alkalische Phosphatase, AST, ALT) vor Beginn mit ICI Therapie und Wiederholung vor jedem ICI Therapiezyklus bei allen Patienten
- Vor ICI Therapie Beginn Hep B Status erheben (HBsAg, HBcAk, HBsAk)
 - Antivirale Prophylaxe bei HBsAg positiven Pat. während und für mindestens 1 Jahr nach Therapie wegen Gefahr der Reaktivierung/Flare

ICI Hepatitis: Vorgehen

- Ausschluss alternativer Ätiologien einer Leberschädigung bei Anstieg der Leberparameter inklusive Erwägung einer Leberbiopsie (LBx)
 - LBx ist kontroversiell
 - LBx erwägen bei
 - Steroid-refraktären Patienten
 - Unklarer Diagnose: cholestatisches Muster ohne identifizierbare Ursache (biliäre Obstruktion)>infiltrierendes Malignom?

ICI Hepatitis: Differentialdiagnosen

- Anamnese:
 - andere DILI? Alkohol? Präexistente Lebererkrankung?
- Ausschluss viraler Hepatitis
 - Hep A, B, C, E, CMV, HSV, VZV, EBV
- US: biliäre Obstruktion? Lebergefäße (Thrombose?)
- CT/MRT: Lebermetastasen?
- Serologie für autoimmune/genetische Lebererkrankungen erwägen



→ LBx idealerweise VOR Steroidgabe

Dougan M et al, Gastroenterology 2021;160:1384

Steroidrefraktäre Hepatotoxizität

- Mycophenolat Mofetil
 - Initial 500mg 2x/d bis maximal 1.5g 2x/d
 - Blutbild Kontrollen (Myelosuppression)!
- Tacrolimus
 - 1-2mg alle 12h
 - Niedrigere Dosis bei Nierendysfunktion
 - Höhere Dosis bei Adipositas
 - Talspiegel: 8-10 ng/mL
 - Nierenfunktion kontrollieren! (Nephrotoxizität)

[3] ICI induzierte Pankreasschädigung

- Inzidenz der asymptomatischen Lipaseerhöhung nach ICI-Gebrauch ist 2.7%
- Akute und chronische Pankreatitis möglich
- Therapie: i.v. Flüssigkeit, ggfls. Steroide, aber fraglicher Nutzen
- (Irreversible) Pankreasatrophie, exokrine Pankreasinsuffizienz und Diabetes Typ I möglich
- CTLA-4 inhibitoren haben eine höhere Pankreatitis Inzidenz verglichen mit PD1 Inhibitoren
- Mit ICI behandelte Melanom Patienten haben höhere Pankreatitis Inzidenz verglichen mit Nicht-Melanom Krebs
- Additive Erhöhung der Pankreatitisinzidenz mit Kombination von CTLA4 and PD-1 Inhibitoren versus jedes alleine

Hassel JC et al, Cancer Treat Rev 2017;57;36

Abu-Sbeih H et al, Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2019

George J et al, Pancreatology 2019;19:587

Eshet Y et al, Cancer Immunol Res 2018;6:1453

ICI und Pankreatitis: Differentialdiagnosen

- Alkohol
- Biliäre Pankreatitis
- Andere Medikamente/Supplemente
- Komplikation des zugrundeliegenden Malignoms
- ICI Duodenitis/Gastritis