

Immunmedieret colitis: diagnostik, behandling og kontrol

Forfattere og korrespondance

Jørgen Steen Agnholt, Emilie Dahl, Anders Kirch Dige, Søren Kjær Petersen, Mia Bendix Rasch, Christina Halgaard Ruhlmann, Henrik Schmidt, Jakob Benedict Seidelin

Korrespondance: Jakob Benedict Seidelin, Klinik for Mave-, Tarm- og leversygdomme, Herlev Hospital, jakob.benedict.seidelin@regionh.dk

Status

Første udkast:	23.04 2024
Diskuteret på DSGHs Årsmøde	XX.XX XXXX
Korrigeret udkast:	XX.XX XXXX
Endelig guideline:	XX.XX XXXX
Guideline skal revideres senest:	XX.XX XXXX

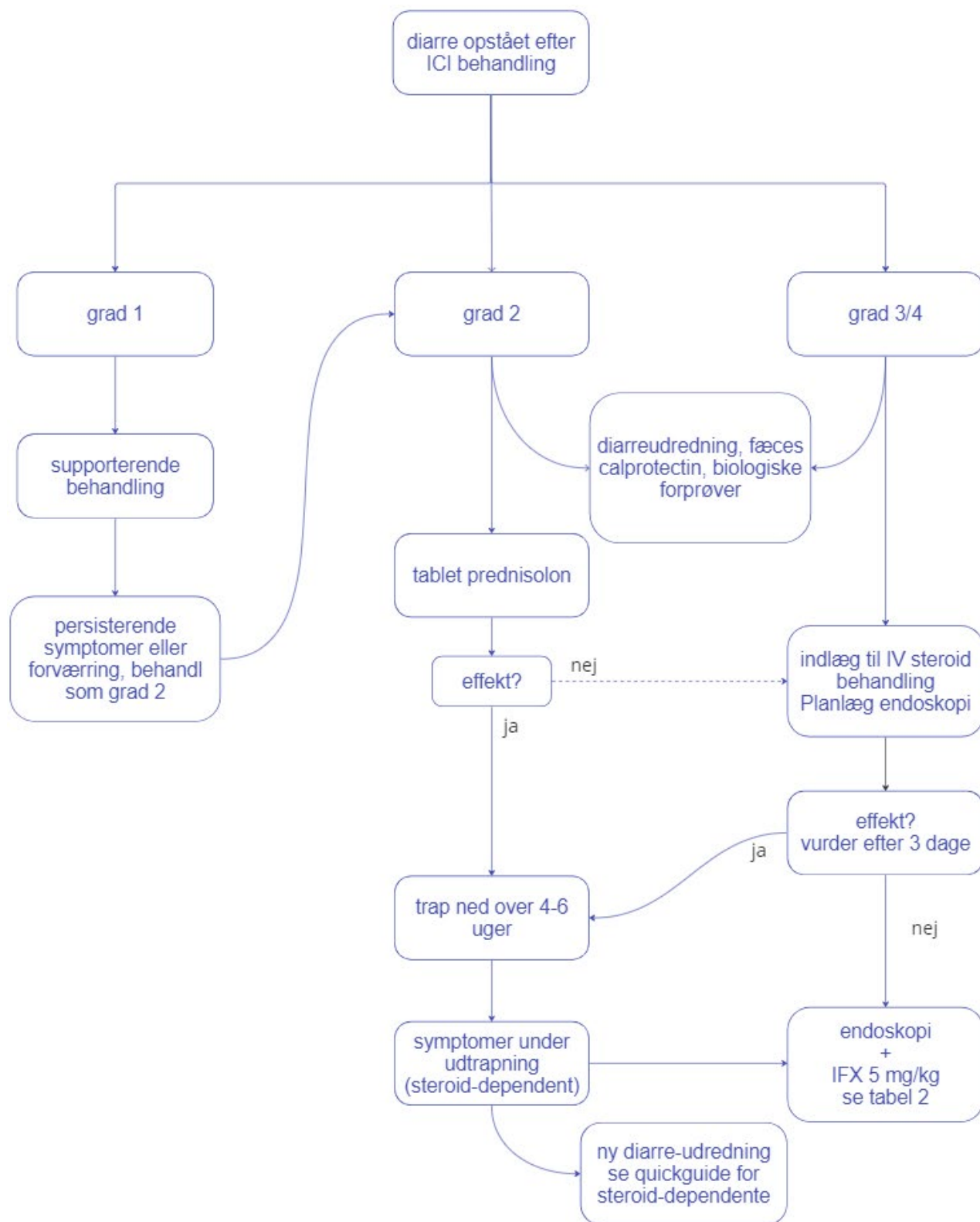
Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler diagnostik, behandling og kontrol af patienter med immunterapiudløst colitis eller diarré. Immunterapiudløst diarré som følge af Inflammation i ventrikel og tyndtarm gennemgås på lige fod med colitis. Guidelinen tager udgangspunkt i patienter, der behandles på gastroenterologiske afdelinger i hospitalsregi, men omtaler også behandlingen på onkologiske og hæmatologiske afdelinger og samarbejdet mellem disse specialer under behandling af immunterapiudløst colitis eller diarré.

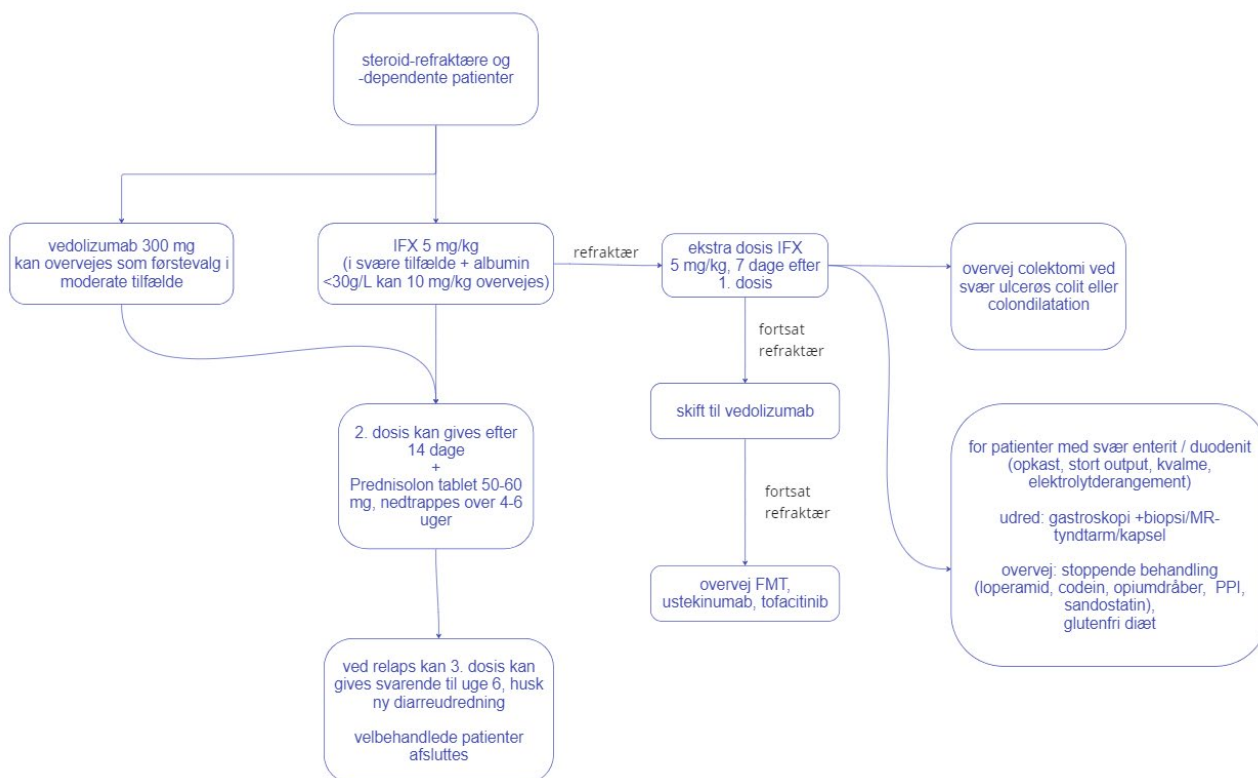
Forkortelser

AGA - American Gastroenterology Association
ASCO - American Society of Clinical Oncology
BAM - Bile acid diarrhea
CDI – *C. difficile* infektion
CTCAE - Common terminology criteria for adverse events
CTLA-4 - Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
ESMO - European Society of Medical Oncology
ICI - Immun-checkpoint inhibitorer
Ir-colitis - Immunterapiudløst colitis eller diarré
FMT – Fæces mikrobiomtransplantation
MES – Endoskopisk Mayo Score
PD-1 - Programmed cell death protein-1
SITC - Society of Immunotherapy in Cancer

Figur 1. Quick-guide til behandling af immunterapiudløst colitis eller diarré (ir-colitis)



Figur 2. Quick-guide til behandling af steroid-refraktær/dependent ir-colitis



Indledning

Anvendelsen af immun-checkpoint inhibitorer (ICI; f.eks. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 antistof (anti-CTLA-4), programmed cell death protein-1 antistof (anti-PD-1) eller dens ligand PD-1L (anti-PD-L1)) har forbedret overlevelsen for mange kræfttyper det seneste årti (1-3). Mere end 3000 danske patienter påbegynder behandling årligt, og dette tal forventes at stige de kommende år. Op mod 50% af patienterne behandlet med immunterapi udvikler bivirkninger. Immunrelaterede bivirkninger i tarmsystemet er de hyppigst forekommende og betegnes immunterapiudløst colitis eller diarré selvom inflammationen også kan inddrage ventrikel og tyndtarm (gastrointestinal inflammation, herefter benævnt ir-colitis/diarré) (4). Symptomer består i varierende grader af diarré, mavesmerter og eventuelt blod i afføringen (5). De fleste tilfælde kan behandles med binyrebarkhormon. De sværeste tilfælde har behov for indlæggelse til behandling og monitorering. Særligt patienter med alvorlig ir-colitis/diarré kan have gavn af gastroenterologisk assistance.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af evidensniveau (EL, 1-5) og rekommandationsgrad (RG, A-D) følger Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations (May 2001) http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels

Litteratur søgningsmetode

European Society of Medical Oncology (ESMO)(5), Society of Immunotherapy in Cancer (SITC) (6), American Society of Clinical Oncology (ASCO) (7) og American Gastroenterology Association (AGA) (8) har udgivet nylige guidelines for behandling af colitis som følge af immuncheckpointinhibitorer (ICI) med litteratursøgninger frem til og med 2022. Arbejdsgruppen besluttede derfor at basere nærværende guideline på disse arbejder. Der er desuden foretaget søgning på Pubmed 08.04.2024 med MeSH-terminerne "checkpoint inhibitor" og "colitis" eller "diarrhea" og "therapeutics" eller "diagnostics" for perioden 01.01.2022-08.04.2024 for at opdatere denne guideline med senere relevante publikationer.

1. Definitioner

ICI gives på onkologiske og hæmatologiske afdelinger i Danmark. Disse specialeselskaber har egne instrukser, som følges til diagnosticering og håndtering af immunterapiudløste bivirkninger. Gradering af bivirkninger til kræftbehandling er i de kliniske studier baseret på Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (9). Seneste, og gældende, opdatering i håndtering af immunterapiudløste bivirkninger fra ESMO har modificeret CTCAE graderingen for ir-colitis/diarré, som anført i Tabel 1 (5). Den modificerede CTCAE-gradering bruges i klinisk praksis til at beskrive sværhedsgraden af ir-colitis/diarré, som har betydning for udredning og terapivalg.

Tabel 1. ESMO modificeret gradering af sværhedsgrad af ir-diarré/colitis.

Grad 1	Diarré/colitis: øget antal aff. < x 4/dag i forhold til baseline
Grad 2	Diarré/colitis: øget antal aff. 4-6 x/dag i forhold til baseline
Grad 3	Diarré/colitis: øget antal aff. ≥ 7 x/dag i forhold til baseline
Grad 4	Diarré/colitis: Livstruende symptomer, eller vilkårlig grad af diarré og samtidig én af følgende: abdominalsmerter, blod og/eller slim i afføring, dehydratio eller feber

Indlæggelse anses som obligatorisk ved grad 3 og 4. Ikke sjældent ses foruden symptomerne beskrevet i CTCAE væggtab og opkastninger. Komplikationer til ir-colitis omfatter ileus, perforation og død.

Endoskopisk Mayo Score (MES) kan anvendes til at beskrive makroskopiske fund ved endoskopi. Scoren er imidlertid ikke valideret på denne patientgruppe og korrelation mellem symptomscore og endoskopiske fund er svag (10, 11). Endoskopisk undersøgelse kan være normal i op mod 40% af tilfældene hos patienter med CTCAE-grad ≥ 2 ir-diarré/colitis (12). Høj MES og pancolitis synes at være associeret til steroidrefraktær sygdom og behov for biologisk behandling, hvorfor tidlig endoskopi kan være behandlingsvejledende (11, 13). Anvendelse af CT-oversigt af abdomen har lav sensitivitet og specificitet til diagnosticering af ir-colitis/diarré og anbefales ikke. Denne undersøgelse bør begrænses til klinisk påvirkede patienter for at udelukke toksisk megacolon/perforation.

2. Forekomst

Ir-colitis/diarré opstår typisk inden for det første halve år efter opstart af ICI. Ved brug af anti-CTLA-4 (ipilimumab) ses det typisk inden for den første måned. Incidensen af ir-diarré/colitis afhænger primært af valget af ICI. Anti-CTLA-4 er mere tarmtoksisk end anti-PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, cemiplimab, dostarlimab, retifanlimab, toripalimab). I de kliniske studier, der førte til godkendelsen af de forskellige ICI, har man i bivirkningsregistreringen skelnet mellem ir-diarré og ir-colitis. I dag anses de to symptomer for at være et spektrum af samme bivirkning når det udløses af ICI, hvorfor graderingen i klinisk praksis er ændret. De følgende tal for hyppighed er baseret på CTCAE gradering i de kliniske studier. For anti-CTLA-4 rapporteres ir-colitis hos op mod 10% af patienterne og alvorlig (≥ grad 3) hos 5-7%. For PD-1 og PD-L1 antistoffer beskrives tilstanden hos op til 2% og som alvorlig hos 1%. Ved kombination af anti-CTLA-4 og -PD-1 øges risikoen, hvor 13-16% beskrives med alle grader og 9-11% beskrives med alvorlig grad. Immunterapiudløst diarré er hyppigere forekommende og rapporteres for alle grader af diarré hos 9-14% af patienter i behandling med anti-PD-1/PD-L1, 31-41% ved anti-CTLA-4 og 39-49% ved kombinationsbehandling. Alvorlig diarré (≥ grad 3) ses hos under 1% ved brug af anti-PD-1/PD-L1, 6-11% ved anti-CTLA-4 og 7-12% ved kombination (12, 14-16). Hos patienter med præeksisterende inflammatorisk tarmsygdom (IBD) oplever ca. 40% sygdomsaktivitet, hvoraf halvdelen graderes moderat/alvorlig (17).

3. Ætiologi og patogenese

Patogenen for ir-colitis/diarré er ikke velbeskrevet og endnu ikke afklaret. CTLA-4 genet beskrives at være vigtig for udvikling af regulatoriske T-celler i tarmen. Studier i mus har vist at CTLA-4 knockout mus udvikler svære autoimmune sygdomme inklusiv intestinal invasion af T-celler førende til fatal enterocolitis (18). Ir-colitis adskiller sig cyto- og histologisk fra IBD. Ved anti-CTLA-4 induceret colitis er CD4+ T-celler dominerende, hvorimod CD8+ T celler er dominerende ved anti-PD-1/PD-L1 induceret colitis. De inflammatoriske læsioner ved ir-colitis/diarré kan forekomme segmentære, pletvise eller diffuse. Læsionerne kan være ulcerative eller non-ulcerative. Histologisk beskrives både akut og kronisk inflammation, hvor den akutte inflammation beskrives hovedsageligt at bestå af monocytter og neutrofile granulocytter (10, 11, 13).

De seneste år er opmærksomheden rettet på tarmens mikrobiom og dets rolle i udvikling af ir-colitis/diarré. Nogle mikrobiomtyper har været associeret med øget risiko for udvikling af ir-colitis, hvorimod andre beskytter mod bivirkninger (19, 20). Fæcesmikrobiomanalyse bruges dog endnu ikke diagnostisk.

4. Diagnose og udredning

Udredning af diarré påbegyndes oftest af onkologen/hæmatologen. Det anbefales at udredningen inkluderer følgende punkter:

Initial udredning

- Vurdering af almentilstand.
- Gradering af diarré efter modificeret CTCAE (Tabel 1).
- Blodprøver: hæmatologi med differentieltælling, CRP, væske- og levertal, albumin.
- Fæces dyrkninger for tarmpatogene bakterier (PCR) inklusiv *Clostridioides difficile* (*C. difficile*).
- Fæces calprotectin (21).
- Alle klinisk abdominalt påvirkede patienter skal have foretaget CT-oversigt over abdomen for at udelukke colondilatation/perforation.

- Ved grad 3-4 ir-colitis suppleres der ved indlæggelse med biologiske forprøver (væsketal, levertal, hæmatologi, cytomegalovirus-antistof, Epstein-Barr virus antistof, T-lymf-IFN- γ -frigivelse (TB-rel.gr./Quantiferon), HIV-test, akut viral hepatitis (A, B, C), kronisk viral hepatitis (B, C). Røntgen af thorax mhp. latent TB er ofte ikke indiceret, da patienterne vil have nylige CT-skanninger, der inkluderer thorax som led i deres onkologiske monitorering.

Diagnostiske tiltag ved henvisning til gastroenterolog

Følgende patienter skal/bør henvises til gastroenterolog:

- Steroid-refraktære/dependente patienter. Antallet af steroid-refraktære og steroid-dependente er usikkert, men antages at ligge mellem 1/3-2/3 af steroid behandlede patienter (8, 22).
- Grad 3-4 ir-colitis, der ikke responderer dag 3 på methylprednisolon (Solu-medrol). Ved blødende ir-colitis grad 4 anbefales dog kontakt tidligere, da ulcererende colitis predikerer manglende steroid-respons (23).

Følgende supplerende diagnostik foretages i forbindelse med henvisningen til gastroenterolog:

- Biologiske forprøver skal tages ved første kontakt med gastroenterolog, hvis de ikke er taget tidligere.
- Koloskopi eller sigmoideoskopi med 2 biopsier fra alle skoperede tarmafsnit til bedømmelse af sværhedsgrad og differentialdiagnostik. Sigmoideoskopi kan anvendes som første undersøgelse da flertallet af patienterne har inflammation i venstre colon (24, 25). Sigmoideoskopi er derfor anbefalet som primære undersøgelse i ESMO, ASCO og SITC guidelines (5-7). Ved manglende respons eller atypisk forløb anbefales koloskopi for at afklare differentialdiagnoser og mulig proksimal/tyndtarmsinvolvering (8).
- Ved patienter med gastritis-symptomer (øvre mavesmerter, kvalme, opkast, madlede) bør gastroskopi med biopsier overvejes for at udelukke immunterapi-udløst gastritis og duodenitis.
- Ved patienter med diarré, der ikke responderer på 3 dages methylprednisolon og som har normal koloskopi, kan overvejes supplerende gastroskopi med biopsier fra ventrikel og duodenum og/eller MR tyndtarmsundersøgelse eller tarmultralud for at afklare om der er enteritis (26).

Differentialdiagnoser

- Differentialdiagnostisk kan man overveje gastrointestinale infektioner, herunder *C. difficile* og CMV colitis, iskæmisk colitis, galdesyreinduceret diarre (bile acid diarrhea (BAM)), bakteriel overvækst, ir-pancreatitis. Ir-cøliaki og ir-mikroskopisk colitis henregnes under ir-enterocolitis, men har ofte enklere behandling (hhv. glutenfri diæt og budesonid). Patienterne kan være i andre behandlinger, herunder kemoterapi, som kan give diarré. Proteinkinasehæmmerne cobimetinib, palbociclib, lenvatinib m.fl. giver ofte diarré.

Kliniske rekommandationer

- Patienter under udredning for ir-diarré/colitis bør have udelukket gastrointestinale infektioner inklusive *C. difficile* (EL 3, RG B).
- Patienter under udredning for grad 3-4 ir-diarré/colitis bør have foretaget koloskopi eller sigmoideoskopi med biopsitagning for at vurdere graden af mucosal inflammation og udelukkelse af differential diagnoser (EL 3, RG B).
- Patienter under udredning for grad 3-4 ir-diarré/colitis bør forberedes til mulig biologisk terapi ved blodprøvetagning og røntgen af thorax, hvis der ikke foreligger nylig CT-thorax (EL 4, RG C).

5. Behandling: generelle forhold

Den medicinske behandling afhænger af sværhedsgraden af ir-colitis/diarré (modifieret CTCAE-score, se Tabel 1) og effekten af den forudgående behandling. I sjældne behandlingsrefraktære tilfælde vil der være indikation for subakut kolektomi (se under grad 3-4 ir-colitis/diarré). Effekt af behandlingen vurderes også ud fra den modificerede CTCAE-score.

Størrelse af effekt:

- Effekten af steroid er dårligt undersøgt men antages at være 1/3-2/3 af behandlede patienter (8, 22).
- Effekten af infliximab var på 87%, mens effekten af vedolizumab var på 88% i en metaanalyse af 23 studier med henholdsvis 502 patienter behandlet med infliximab og 111 patienter behandlet med vedolizumab (27).
- Effekten af de øvrige behandlinger (ustekinumab, tofacitinib, tocilizumab og FMT) er ikke tilstrækkeligt belyst.

Tid til effekt:

- Prednisolon har typisk relativt hurtig effekt, som er målbar indenfor 1-3 døgn. Ved manglende effekt efter 4-6 døgn kan ikke forventes effekt senere. Dette er dog baseret på få publicerede data (8).
- Infliximab kan have første effekt på klinisk score indenfor 1-3 døgn, men effekten indtræder ofte først indenfor 1 uge (28, 29). Ved manglende effekt efter 7 døgn er der få, der efterfølgende får effekt. Effekten af vedolizumab kommer typisk senere end for infliximab, men typisk indenfor 1-2 uger (29,

30). Det samme gælder formentlig ustekinumab, men erfaringen er sparsom (28, 29, 31). Tid til effekt for biologisk behandling er nærmere beskrevet under Opfølgning og monitorering, Problemstilling 1.

- Tofacitinib har beskrevet relativt hurtig effekt, indenfor 1-3 døgn. Erfaring sparsom (32, 33).
- FMT har typisk langsomt indsættende effekt, indenfor 1-2 uger. Erfaring sparsom (32, 34).

6. Behandlingsvejledning

Behandlingsvejledningen retter sig efter den modificerede CTCAE-score (se Tabel 1). Behandlingen varetages oftest af onkologer/hæmatologer så længe der bruges standardbehandling (loperamid, prednisolon og methylprednisolon) og i samarbejde mellem onkologer/hæmatologer og gastroenterologer når denne behandling svigter. Der findes ikke randomiserede studier for behandling af ir-colitis og behandlingsvejledningen baserer sig derfor på pro- og retrospektive behandlingsserier og case-serier.

Grad 1

- Tbl. loperamid 2 mg, initialt 4 mg, pause 1 time. Derpå 2 mg efter hver løs afføring. Højest 16 mg i døgnet.

Grad 2

Ved manglende effekt af loperamid eller forværring af grad 1 behandlet med loperamid:

- Loperamid seponeres.
- Udeluk anden årsag til diarré, vigtigst *C. difficile* infektion (se udredning).
- Tbl. prednisolon 25-50 mg dgl., udtrappes over 4-6 uger, f.eks. med 12,5 mg/5. døgn. Der er generelt dårlig evidens for udtrappingsregimer, men nævnte er baseret på nuværende guidelines fra ESMO, ASCO og AGA (5, 7, 8).

Ved ≥ grad 2 recidiv under udtrapping:

- Prednisolon dosis overvejes øget til 50 mg igen.
- Tag forprøver til biologisk behandling og planlæg ambulant infliximab 5 mg/kg, evt. 10 mg/kg ved s-albumin < 30 g/l. Der er evidens for forkortet plasma halveringstid af infliximab ved nedsat s-albumin ved IBD, og evidens for lavere effektivitet ved lav serumkoncentration af infliximab, men begrænset evidens for øget klinisk effektivitet af højere dosering (35).

Ved manglende effekt af p.o. prednisolon:

- Indlæggelse til i.v. methylprednisolon 80 mg x 1. Patienter, som oplever god kontrol med symptomer lige efter methylprednisolon dosering, men dårlig kontrol senere på døgnet har ofte god effekt af at opdele dosis i 2 doseringer, dvs. 40 mg x 2/dagligt.
- Biologiske forprøver tages ved indlæggelse.
- Hvis der ikke er nylig udelukkelse af infektion, tages ny infektionsudredning.
- Koloskopi/sigmoideoskopi med biopsier planlægges ved indlæggelse.
- Ved effekt af i.v. prednisolon (2 graders fald) udskrives patienten og overgår til tabl. prednisolon 50 mg, som udtrappes over 4-6 uger. CRP-fald kan ikke altid bruges som markør grundet den bagvedliggende cancersygdom.

Ved manglende effekt af i.v. prednisolon efter 3 hele døgn behandling:

- Infliximab 5 mg/kg (evt. 10 mg/kg ved s-albumin < 30 g/l).
- Methylprednisolon forsættes.
- Ved effekt af infliximab (2 graders fald, halvering/normalisering af CRP) udskrives patienten og overgår til tabl. prednisolon 50 mg, som udtrappes over 4-6 uger.
- Ved udskrivelse kan planlægges ny infusion infliximab 2 uger efter 1. infusion.

Ved manglende effekt af infliximab se under behandling af grad 3-4 diarré nedenfor.

Grad 3-4

- Indlæggelse til i.v. methylprednisolon 80 mg x 1 eller 40 mg x 2/dagligt ved dårlig symptomkontrol på engangsdosering.
- Loperamid seponeres.
- Biologiske forprøver tages.
- Hvis der ikke er nylig udelukkelse af infektion, tages ny infektionsudredning.
- Koloskopi/sigmoideoskopi med biopsier planlægges.
- Ved effekt af i.v. prednisolon (2 graders fald) udskrives patienten og overgår til tabl. prednisolon 50 mg, som udtrappes over 4-6 uger. Bedring i inflammationsmarkører (leukocytter/CRP) kan benyttes til bedømmelse af behandlingseffekt, men vil ofte være forhøjede på grund af cancersygdommen.

Ved manglende effekt af i.v. prednisolon efter 3 hele døgn behandling:

- Infliximab 5 mg/kg (evt. 10 mg/kg ved s-albumin < 30 g/l).
- Methylprednisolon forsættes.
- Ved effekt af infliximab (2 graders fald, halvering/normalisering af CRP) udskrives patienten og overgår til tabl. prednisolon 50 mg, som udtrappes over 4-6 uger.
- Der planlægges ifm. udskrivelse evt. ny infusion infliximab 2 (og evt. 6 uger, ved partielt respons) efter 1. infusion.

Ved manglende effekt af infliximab 3-4 døgn efter infusionen:

- *C. difficile* infektion udelukkes.
- Overvej kolektomi (hos toksiske ptt., vedvarende CRP > 100 mg/l, kolondilatation på CT-abdomen, koloskopi med ulcererende ir-colitis).
- Ved klinisk dårlige patienter kan ny dosering af infliximab overvejes, men hvis der slet ikke har været effekt, bør man overveje vedolizumab 300 mg i.v.. Ved svær infliximab-refraktær sygdom overvejes kombination af i.v. methylprednisolon, infliximab og vedolizumab.
- Hos patienter med svær enteritis (f.eks. nyrepåvirkning, elektrolytderangement, stort output, opkastninger) trods hidtidige behandling og hvor der ikke samtidig er svær ir-colitis kan overvejes gastroskopi med ventrikel og duodenalbiopsier og/eller kapselendoskopi og/eller MR tyndtarm/intestinal ultralyd (mhp. afklaring af ir-enteritis) og påbegyndelse af stoppende/sekretionshæmmende behandling (loperamid, codein, PPI, opiumdråber, sandostatin).
- Glutenfri diæt kan overvejes. Evidens meget sparsom (8).
- Øvrige potentielle behandlingsregimer er tofacitinib (10 mg x 2-3/dagligt), ustekinumab (i.v. efter vægt), FMT (særlig ved samtidig *C. difficile* – men kan også have effekt på isoleret ir-colitis; evidensen er sparsom), tocilizumab (8 mg/kg hver 4. uge) og ciclosporin (28, 29, 32, 33, 36, 37). Af disse 3. linje-behandlinger er dog kun tofacitinib og ustekinumab aktuelt anbefalet af ESMO og ASCO (5, 7).
- Tofacitinib har den fordel at man relativt hurtigt kan bedømme effekt og hurtigt stoppe behandlingen og gå videre til anden immundæmpende medicin uden risiko for >trippel-immundæmpende effekt (38).

Supplerende overvejelser ved grad 3-4 ir-colitis:

- Overvej kolektomi i hele forløbet hos abdominalt påvirkede eller toksiske ptt. (dvs. takykardi, feber, høje inflammationstal), kolondilatation på CT-abdomen, koloskopi med ulcererende ir-colitis.
- Overvej infliximab 10mg/kg ved p-albumin <30 g/l eller ved svær ir-colit efter kombinations-CTLA4-PD1/PDL1-hæmmer behandling eller ved svær ulcererende colitis ved endoskopi. Der er ikke evidens for øget effekt af højdosis infliximab ved ir-colitis, men evidens for forkortet plasma halveringstid af infliximab ved svær colitis (28, 39).
- Overvej infliximab/vedolizumab kombinationsbehandling ved svær ir-colit efter kombinations-CTLA4-PD1/PDL1-hæmmer behandling eller ved svær ulcererende colitis ved endoskopi (sparsom evidens).
- Forekomsten af CMV colitis ved ir-colitis er omdiskuteret, men rapporteret (40, 41). Ved histologisk tegn på CMV colitis i colonbiopsier (histologi, IHC, PCR) anbefales kvantitativ CMV blodprøve for at sikre at der er tale om klinisk aktiv CMV-infektion. Er dette tilfældet gives ganciclovir (5 mg/kg x1/dagligt).
- Overvej andre årsager til diarre (ir-pancreatitis eller følger efter pancreatectomi, BAM, fistler og bakteriel overvækst efter tarmkirurgi), som kræver andre behandlingstiltag (8).

Klinisk rekommandation

- Behandling af ir-colitis styres efter modificeret CTCAE-sværhedsgrad og respons på tidligere behandling [EL3, RG-B].
- Loperamid kan bruges til grad 1 diarré men bør seponeres ved forværring til grad ≥ 2 (se Tabel 1) [EL3, RG-C].
- Prednisolon/methylprednisolon er effektivt til behandling af alle grader af ir-diarré/colitis [EL2, RG-B].
- Infliximab er effektiv til behandling af steroidrefraktær ir-diarré/colitis. [EL2, RG-B].
- Vedolizumab er effektiv til behandling af steroid- og/eller infliximab-refraktær ir-diarré/colitis [EL2, RG-B].
- Ustekinumab, tofacitinib, tocilizumab og FMT kan forsøges ved infliximab/vedolizumab-behandlingsrefraktær ir-diarré/colitis. [EL4, RG-B].

7. Opfølgning og monitorering

Problemstilling 1

Hvordan skal nedtrappingen af prednisolon foregå efter behandling med biologiske lægemidler?

Indlagte patienter behandles ofte med højdosis iv. methylprednisolon før og under opstart af biologiske lægemidler. Ved behandling med infliximab kan man forvente en klinisk effekt hos >80% efter 2-14 dage. Ved behandling med vedolizumab ses en klinisk effekt efter 5-18 dage hos >80% (29, 42). Det er ikke opgjort om tiden til respons er forskellig afhængigt af om patienterne er steroid dependente eller steroid refraktære. Patienter, der er behandlingsresistente til infliximab, har en lavere responsrate til vedolizumab end bionåve (67% vs. 95%)(43).

I daglig praksis vil skiftet fra iv. methylprednisolon til tablet prednisolon være individuelt. I et dansk national retrospektiv kohorte studie fandt man at patienter, der efter behandling med infliximab blev trappet ned fra <75 mg prednisolon dagligt (ofte 50 mg dagligt), levede længere end patienter, som trappede ned fra højere dosis tablet prednisolon (>75 mg dagligt). Årsagen til dette er ikke belyst (28). Der foreligger ingen studier, som undersøger varigheden af nedtrapningsperioden for prednisolon efter infliximab, men i henhold til nyligt publiceret Delfi-konsensusrapport anbefales udtrapning af steroid over 4 til 6 uger (44).

Klinisk rekommandation

- Efter klinisk effekt af biologisk lægemiddel overgår patienten til tablet prednisolon 50-75 mg med udtrapning over 4-6 uger [EL5, RG-D].

Problemstilling 2

Hvor mange doser infliximab/vedolizumab skal der som standard gives?

Patienter behandlet med infliximab er ofte steroid refraktære og sværere at få bragt i ro. For patienter, der kun behandles med steroid, er der i et retrospektivt studie beskrevet tilbagefald af symptomer under udtrapning af prednisolon hos 19-23% og for patienter behandlet med infliximab steg dette til 26 - 43%, trods initial effekt af infliximab (28, 45). Hos patienter der har fået 3 eller flere infusioner med biologisk lægemiddel (infliximab eller vedolizumab) ses der lavere tilfælde af tilbagefald af symptomer end hos dem der har fået en eller to infusioner (46). Hos steroid-refraktære patienter kan man derfor overveje at trappe hurtigt ud af prednisolon og i stedet intensivere behandling med flere doser infliximab (47).

Et prednisolonforbrug på over 10 mg daglig vil ofte være en hindring for yderligere behandling med immunterapi. Dette er ikke tilfældet for biologiske lægemidler, som kan gives sammen med ICI, såfremt der er ro i patientens tarmsymptomer, selvom evidensen for denne strategi er sparsom (48). Derfor skal der som udgangspunkt ikke gives vedvarende steroid og det er bedre at fortsætte med biologisk terapi og afslutte steroid.

- Det anbefales at patienter med klinisk respons til infliximab hurtigst muligt skiftes til 50-75 mg prednisolon dagligt, og trappes ned over 4-6 uger. Yderligere anbefales, at der efter individuel vurdering kan planlægges 2 infliximabinfusioner, for at sikre hurtig effektiv udtrapning af steroid med mindsket risiko for opblussen. Det anbefales, at patienten følges op 6 uger efter første infliximab infusion i gastromedicinsk regi. Hvis der fortsat er symptomer, kan 3. dosis infliximab gives før yderligere optrapning af steroid.
- Ved svigt af infliximab trods optimal behandling med minimum 2 infusioner foreslås skift til vedolizumab. Patienten bør revurderes klinisk (nye blodprøver, *C. difficile* udredning, f-calprotectin samt evt. ny skopi mhp. inflammationsgrad) inden behandlingsskiftet.

Kliniske rekommandationer

- Det anbefales, at der efter individuel vurdering gives 2 doser infliximab med 14 dages mellemrum for at minimere risiko for recidiv under steroid udtrapning [EL3, RG-C].
- Planlægning af kontrol 6 uger efter initiering af infliximab mhp på mulighed for 3. dosis infliximab, ved komplet remission afsluttes forløbet i gastroenterologisk regi [EL3, RG-C].
- Overvej fornyet behandling med biologisk lægemiddel før optrapning/forlængelse af prednisolonbehandling – evidens niveau [EL5, RG-D].
- Ved svigt af infliximab foreslås skift til vedolizumab [EL3, RG-C].

Problemstilling 3

Genoptag af immunterapi – hvornår/er der indikation for profylaktisk vedligehold med biologiske lægemidler

Evidensen er meget sparsom på dette område. Det drejer sig om patienter, der tidligere har haft et godt respons til immunterapi og hvor onkologen ønsker at genbehandle med immunterapi, men aktuelt er afholdende overfor dette pga. tidligere svær ir-diarré/colit.

Ved genbehandling med ICI er risikoen for at få ir-diarré/colitis i retrospektive kohorte-studier mellem 6 % og 34%(28, 49, 50). Tallene er angivet for alle sværhedsgrader af ir-diarré/colitis; disponerende faktorer er i et studie fundet at være associeret med svær ir-diarré/colit og genbehandling med anti-CTLA-4 (49).

I et mindre studie med 14 patienter, der genoptog anti-PD-1/PD-L1 behandling, fandt man at samtidig profylaktisk behandling med vedolizumab mindskede risikoen for tilbagefald af symptomer fra 50% til 13%(46). Tilsvarende data er rapporteret for infliximab (48).

- Generelt anbefales det, at hvis der er ønske om profylaktisk behandling med et biologisk lægemiddel for at muliggøre genoptag af ICI behandling skal det være muligt i et tværfagligt samarbejde. Valg af

biologisk behandling (vedolizumab eller infliximab) må afhænge af alder, tidligere behandlingsrespons og comorbiditet (kardielle og infektiøse).

Klinisk rekommandation

- Ved ønske om profylaktisk behandling med biologiske lægemiddel for at gøre genbehandling med ICI mulig efter svær ir-colit, foreslås vedolizumab eller infliximab afhængig af hvilken behandling der virkede ved den tidligere ir-diarré/colit [EL5, RG-D].

Problemstilling 4

C. difficile infektion (CDI) samtidig med ir-colitis

Baggrund

Patienter med ir-colit synes at være særligt i risiko for infektion med *C. difficile* infektioner (28). Som udgangspunkt skal *C. difficile* infektion behandles i henhold til retningslinjerne i DSGHs guideline [https://dsgh.dk/wp-content/uploads/2022/06/CDIFF_FMT.pdf]. Det kliniske billede bliver ofte komplekst da symptomerne er ens ved begge tilstande. Det er vigtigt at sikre optimal behandling af både den immunterapiinducerede ir-diarré/colitis og *C. difficile* infektionen. Hvis ikke der er klinisk bedring på vancomycinbehandlingen bør det overvejes at øge patienten i steroid eller tillægge/give yderligere biologisk behandling efter ovenstående behandlingsvejledning. FMT bruges ved svær CDI og FMT er vist også at kunne behandle svær ir-diarré/colit (21, 51). Tidlig FMT kan derfor være en fordel ved ir-diarré/colit og *C. difficile*-infektion.

Klinisk rekommandationer

- Første *C. difficile* infektion verificeres og graderes efter DSGHs guideline [https://dsgh.dk/wp-content/uploads/2022/06/CDIFF_FMT.pdf]. Alle første *C. difficile*-infektioner behandles med vancomycin (kaps. 125 mg x 4 dagligt i 10 dage) [EL2, RG-B].
- Hvis der ikke er klinisk respons efter 5 dages vancomycin skal tidlig FMT overvejes og eventuelt gentages tre dage senere, hvis colitten opfylder kriterierne for fulminant forløb [EL4, RG-C].
- Hvis der under steroid aftrapning og efter negativ *C. difficile* diagnostik efter en primærinfektion findes en positiv test (altså recidiv) gives der umiddelbart FMT [EL2, RG-B].
- Overvejelser om kirurgi på er linje med samme overvejelser som ved fulminant CDI colitis [EL3, RG-C].

Referencer

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-46.
2. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol*. 2021;Jco2100174.
4. Desnoyer A, Broutin S, Delahousse J, Maritaz C, Blondel L, Mir O, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies. *Eur J Cancer*. 2020;128:119-28.
5. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022.
6. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6).
7. Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3978-92.
8. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1384-93.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
10. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh VA, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1695-705.
11. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, van Thienen JV, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open*. 2018;3(1):e000278.
12. Collins M, Soularue E, Marthey L, Carbonnel F. Management of Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enterocolitis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1393-403.e1.

13. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, Qiao W, Raju GS, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):95.
14. Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):202-10.
15. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1344805.
16. Arnaud-Coffin P, Mailliet D, Gan HK, Stelmes JJ, You B, Dalle S, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer*. 2019;145(3):639-48.
17. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, Mendelsohn RB, Naqash AR, Cohen JV, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):576-83.
18. Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, et al. Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1238-46.
19. Hakozaki T, Richard C, Elkrief A, Hosomi Y, Benlaïfaoui M, Mimpfen I, et al. The Gut Microbiome Associates with Immune Checkpoint Inhibition Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(10):1243-50.
20. Andrews MC, Duong CPM, Gopalakrishnan V, Iebba V, Chen WS, Derosa L, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. *Nat Med*. 2021;27(8):1432-41.
21. Zou F, Wang X, Glitza Oliva IC, McQuade JL, Wang J, Zhang HC, et al. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1).
22. Ibraheim H, Baillie S, Samaan MA, Abu-Sbeih H, Wang Y, Talley NJ, et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of anti-inflammatory therapy in immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(9):1432-52.
23. Jain A, Lipson EJ, Sharfman WH, Brant SR, Lazarev MG. Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):2023-8.
24. Wright AP, Piper MS, Bishu S, Stidham RW. Systematic review and case series: flexible sigmoidoscopy identifies most cases of checkpoint inhibitor-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(12):1474-83.
25. Herlihy JD, Beasley S, Simmelink A, Maddukuri V, Amin A, Kamionek M, et al. Flexible Sigmoidoscopy Rather than Colonoscopy Is Adequate for the Diagnosis of Ipilimumab-Associated Colitis. *South Med J*. 2019;112(3):154-8.
26. Sakurai K, Katsurada T, Nishida M, Omotehara S, Fukushima S, Otagiri S, et al. Characteristics and usefulness of transabdominal ultrasonography in immune-mediated colitis. *Intest Res*. 2023;21(1):126-36.
27. Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, Kellermann L, Nielsen OH. Immune checkpoint Inhibitor-Induced diarrhea and Colitis: Incidence and Management. A systematic review and Meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2022;109:102440.
28. Dahl EK, Abed OK, Kjeldsen J, Donia M, Svane IM, Dige A, et al. Safety and efficacy of infliximab and corticosteroid therapy in checkpoint inhibitor-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(9):1370-82.
29. Zou F, Faleck D, Thomas A, Harris J, Satish D, Wang X, et al. Efficacy and safety of vedolizumab and infliximab treatment for immune-mediated diarrhea and colitis in patients with cancer: a two-center observational study. *J Immunother Cancer*. 2021;9(11).
30. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljär M, Griph H, Kinhult S, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(5):581-92.
31. Thomas AS, Ma W, Wang Y. Ustekinumab for Refractory Colitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *N Engl J Med*. 2021;384(6):581-3.
32. Holmstroem RB, Dahl EK, Helms M, Nielsen HV, Andersen JB, Bjerrum JT, et al. Tofacitinib and faecal microbiota transplantation in treating checkpoint inhibitor-induced enterocolitis: case report. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1).
33. Bishu S, Melia J, Sharfman W, Lao CD, Fecher LA, Higgins PDR. Efficacy and Outcome of Tofacitinib in Immune checkpoint Inhibitor Colitis. *Gastroenterology*. 2021;160(3):932-4 e3.
34. Chen M, Liu M, Li C, Peng S, Li Y, Xu X, et al. Fecal Microbiota Transplantation Effectively Cures a Patient With Severe Bleeding Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis and a Short Review. *Front Oncol*. 2022;12:913217.
35. Hemperly A, Vande CN. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):929-42.
36. Holmstroem RB, Nielsen OH, Jacobsen S, Riis LB, Theile S, Bjerrum JT, et al. COLAR: open-label clinical study of IL-6 blockade with tocilizumab for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced colitis and arthritis. *J Immunother Cancer*. 2022;10(9).
37. Daetwyler E, Wallrabenstein T, König D, Cappelli LC, Naidoo J, Zippelius A, et al. Corticosteroid-resistant immune-related adverse events: a systematic review. *J Immunother Cancer*. 2024;12(1).
38. Steenholdt C, Ovesen PD, Brynskov J, Seidelin JB. Tofacitinib for acute severe ulcerative colitis: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2023.

39. Demaris A, Widigson ESK, Ilvemark J, Steenholdt C, Seidelin JB, Huisinga W, et al. Ulcerative Colitis and Acute Severe Ulcerative Colitis Patients Are Overlooked in Infliximab Population Pharmacokinetic Models: Results from a Comprehensive Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(10).
40. Panneerselvam K, Szafron D, Amin RN, Wei D, Tan D, Altan M, et al. Cytomegalovirus infection among patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(5):522-31.
41. Dahl E, Abed O, Agnholt J, Bjerrum J, Dige A, Kjeldsen J, et al. Letter: be careful of gastrointestinal CMV infection in adverse event from ICIs therapy in solid tumours-Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(8):918-9.
42. Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, Jennings J, Luo W, Gong Z, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):142.
43. Attaoui M, Vind I, Pedersen G, Bendtsen F, Seidelin JB, Burisch J. Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in treatment-refractory patients with ulcerative colitis and Crohn's disease - a real-world two-center cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021.
44. Hazarika A, Nongkhilaw B, Mukhopadhyay A. Identification of stable reference genes in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):486.
45. Wang DY, Mooradian MJ, Kim D, Shah NJ, Fenton SE, Conry RM, et al. Clinical characterization of colitis arising from anti-PD-1 based therapy. *Oncoimmunology*. 2019;8(1):e1524695.
46. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, Mallepally N, Chen E, Altan M, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):93.
47. Powell N, Ibraheim H, Raine T, Speight RA, Papa S, Brain O, et al. British Society of Gastroenterology endorsed guidance for the management of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):679-97.
48. Badran YR, Cohen JV, Brastianos PK, Parikh AR, Hong TS, Dougan M. Concurrent therapy with immune checkpoint inhibitors and TNFalpha blockade in patients with gastrointestinal immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):226.
49. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, Owen DH, Patel S, Otterson GA, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2738-45.
50. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-71.
51. Vuillamy C, Arnault JP, Fumery M, Mortier L, Monestier S, Mansard S, et al. Clostridium difficile infection and immune checkpoint inhibitor-induced colitis in melanoma: 18 cases and a review of the literature. *Melanoma Res*. 2023;33(3):192-8.

Appendiks 1

Interessekonflikter

Jørgen Steen Agnholt: Advisory board for Ferring pharmaceuticals, AbbVie, Bristol Meyers Squibb, Pfizer.

Foredragsholder: BMS, Takeda, Norgine, Janssen og Pfizer.

Emilie Kristine Dahl: Forskningsstøtte fra Takeda.

Anders Kirch Dige: Undervisningshonorar fra Takeda, Ferring, Janssen-Cilag, Pfizer og Tillots Pharma.

Mia Bendix Rasch: Advisory board for Janssen samt forskningsstøtte fra MSD.

Søren Kjær Petersen: Ingen.

Christina Bruvik Ruhlmann: Honorar (inviteret foredragsholder) fra BMS, MSD, Astellas Pharma, Helsinn Healthcare, Pharmanovia, samt forskningsstøtte fra Novo Nordisk Fonden og Helsinn Healthcare.

Henrik Schmidt: Ingen.

Jakob Benedict Seidelin: Forskningsstøtte fra Takeda og Janssen-Cilag.