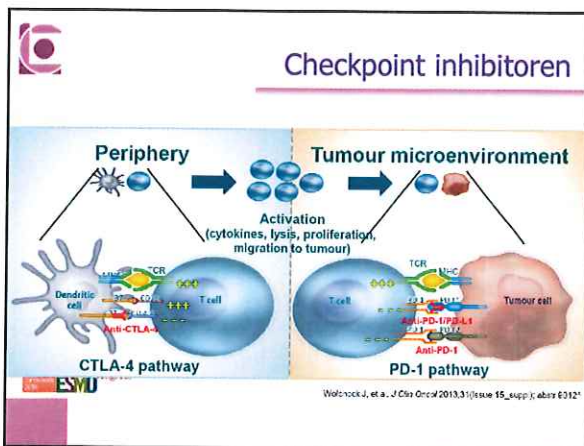
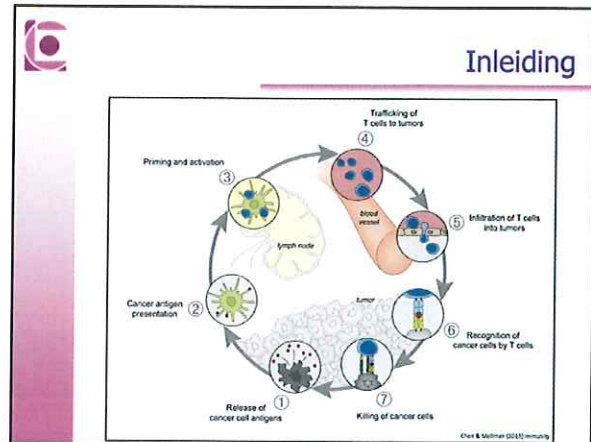


LIMBURGS ONCOLOGISCH CENTRUM

Nevenwerkingen van immunotherapie

Dr. Annelies Requilé




- ### Checkpoint inhibitoren
- Ipilimumab Anti-CTLA4
 - Nivolumab Anti-PD1
 - Pembrolizumab Anti-PD1
 - Atezolizumab Anti-PDL1
 - Avelumab Anti-PDL1
 - Durvalumab Anti-PDL1


Nevenwerkingen CPI

Common		Uncommon	
Skin	Pruritis, rash, vitiligo, urticaria, alopecia, macular rash, hypopigmentation, erythematous rash	General	Fatigue, decreased appetite, arthralgia
Gastro-Intestinal	Diarrhea, colitis, nausea, abdominal pain	Pancreatic	Elevated lipase levels, hyperglycemia
Endocrine	Hypothyroidism, hyperthyroidism, hypopituitarism, hypophysitis, adrenal insufficiency, altered hormone levels	Infusion-related	Infuse-related reactions, hypersensitivity reactions
Hepatic	Hepatitis, increased liver function enzymes	Hematological	Anemia, leucocytosis, thrombocytopenia
Pulmonary	Pneumonitis, pulmonary edema	Neurological	Peripheral neuropathies, headache
		Ocular	Uveitis, episcleritis, eye pruritis


- ### Huidtoxiciteit
- Huidrash/dermatitis
 - Graad 1: <10% BSA
 - Graad 2: 10-30% BSA
 - Graad 3: > 30+ BSA
 - Ipi: 50-70%, na 3-4 weken
 - Vitiligo
 - Ipi: 2%
 - Pembro: 10%
 - Pruritus
 - Zeldzaam: Steven-Johnsonsyndroom, TEN
-

 **Enterocolitis**

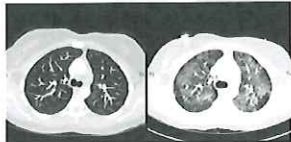
- ✓ Symptomen: diarree, bloedverlies, obstructie, perforatie
- ✓ Diarree
 - Gr 1: 1-3x/d, Gr 2: 4-6x/d, gr 3 > 7x/d
 - Ipi: 40% alle graden, 15% gr 3-4
 - Nivo: 13% alle graden, 1.4% gr 3-4


 **Hepatitis**

- ✓ Symptomen: koorts, stijging bilirubine en/of transaminasen, algemene malaise; kan ook asymptomatisch zijn
- ✓ Ipi: 3-9 %
- ✓ Nivo: 6.9% alle graden, 1.9% gr 3-4


 **Pneumonitis**

- ✓ Symptomen: hoest, crepitaties, progressieve dyspnee, koorts
- ✓ Vaker bij onderliggend longCa, COPD
- ✓ Ipi: 0%
- ✓ Anti-PD-(L)1: 5-10%




 **Hypofysitis**

- ✓ Symptomen: hoofdpijn, vertigo, nausea, diplopie, zwakte
- ✓ Ipi: 3-10%, gemiddeld 6w na start
- ✓ MRI, hormonaal bilan
 - TSH, T4, cortisol, ASTH, LH, FSH, estradiol, testosteron, prolactine
 - MRI in 25% vd gevallen normaal
- ✓ Vaak langdurig supplementen noodzakelijk

 **Reumatologie**


- ✓ Artralgie, myalgie, spierspasmen
- ✓ Pembro: 9-20%
- ✓ Nivo: 5-13%

 **Neurologie**

- ✓ Perifere neuropathie, Guillain-Barré, myositis, encefalopathie
- ✓ CTLA-4-inhibitoren

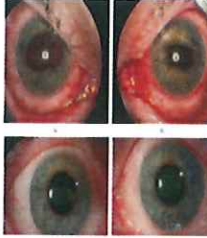
Nefrologie

- Interstiële nefritis, granulomateuze nefritis, glomerulaire lupus-nefropathie
- Ipi en nivo: 1-4%



Uveïtis

- Fotofobie, pijn, droge ogen, troebel zicht
- < 1% bij ipi
- Gemiddeld na 2 maanden
- R/ topische cs



Atlia P, et al. J Clin Oncol. 2005
Weber JS, et al. J Clin Oncol. 2012

Algemene behandelingsaanbevelingen

Graad	Behandeling
1	Supportief, monitoring
2	Therapie uitstellen Glucocorticosteroiden 0.5-1mg/kg/dag indien symptomen > 5 dagen. Indien verergering, behandel als graad 3/4 Immuuntherapie mag herstart worden indien toxiciteit tot ≤ graad 1 herstelt, cs afbouwen over een maand
3/4	Permanente onderbreking CPI (behalve endocrinopathie en huidtoxiciteit) Glucocorticoiden 1-2 mg/kg/dag Eventueel hospitalisatie Indien persisterend, overweeg alternatieve immuunsuppressie (infliximab 5 mg/kg)

Behandeling graad 1/2

AE	Behandeling
Diarree	Loperamide, (iv) vocht
Huidrash	Topische steroiden (hydrocortisone 1%, betamethasone 0.1%), urea, antihistaminica bij jeuk
Endocrinopathies	L-Thyroxine voor hypothyroïdie, andere substituties, betablokker voor hyperthyroïdie

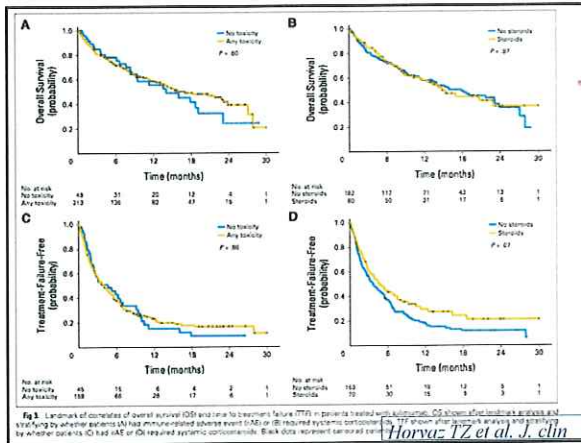
Behandeling graad 3/4

Orgaan	Behandeling
Huid	Naast topische en systemische toediening van cs, voer huidbiopt uit
Long	Naast systemische toediening van cs, overweeg bronchoscopie met BAL, overweeg infliximab indien geen respons op cs
GI	Naast systemische corticosteroiden, sluit C-diff infectie of CMV infectie uit CT abdomen en sigmoidoscopie Overweeg infliximab bij ernstige colitis
Lever	Indien bioptisch bewezen auto-immune hepatitis: naast systemische cs, overweeg mycophenolate mofetil of azathioprine.

Corticosteroiden negatief effect op outcome?

- MSKCC: 298 MM ptn R/ Ipilimumab
 - 85% irAE; 31% gr3, 20% gr4
 - Frequentste nevenwerking= diarree
 - Frequentst bij 2^{de} toediening
 - 35% kreeg CS
 - CS geen effect op OS en TTF

Horvaz TZ et al. J. clin oncol. 2015



Conclusie

- ✓ Waakzaamheid!
- ✓ Tijdig doorverwijzen
- ✓ Laagdrempelig voor corticosteroiden
- ✓ Therapie uitstellen vanaf graad 2
- ✓ Therapie staken vanaf graad 3
- Uitzondering: huidtoxiciteit, endocrinopathie

Vragen?