

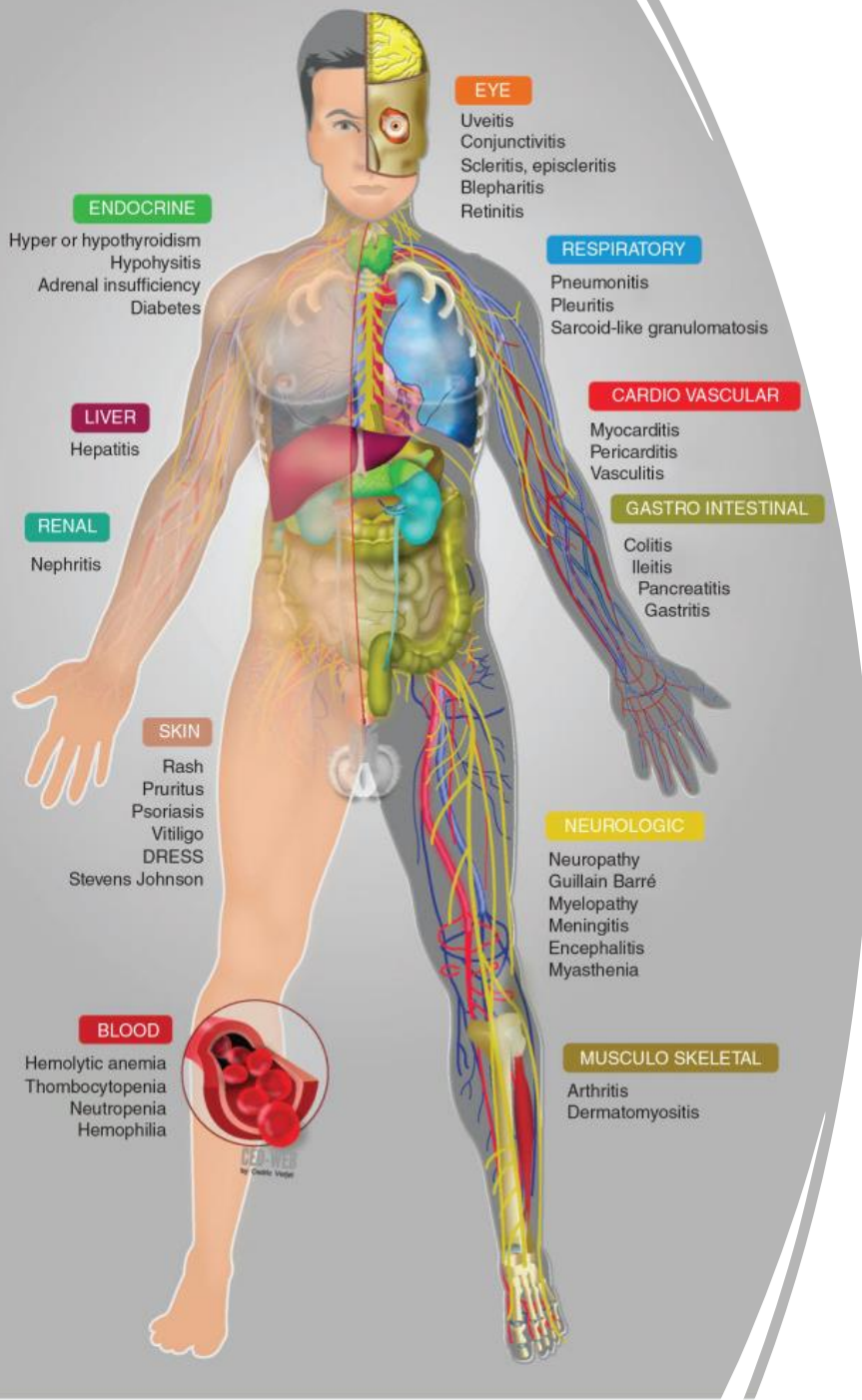
Management immuungemedieerde bijwerkingen

Robert Jan Kwakman

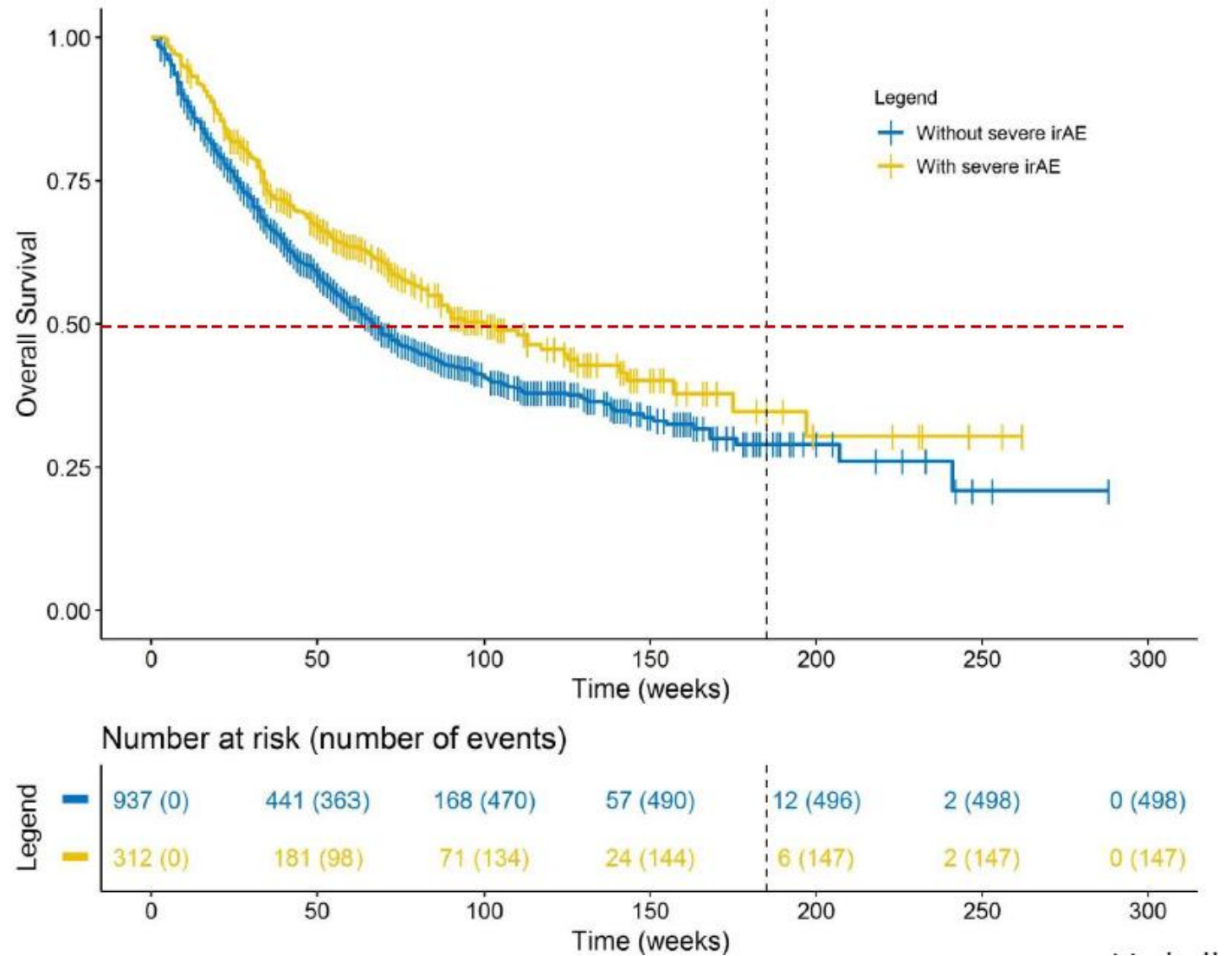
Internist-oncoloog UMC Utrecht

Welke immuungemedieerde bijwerkingen ken je?

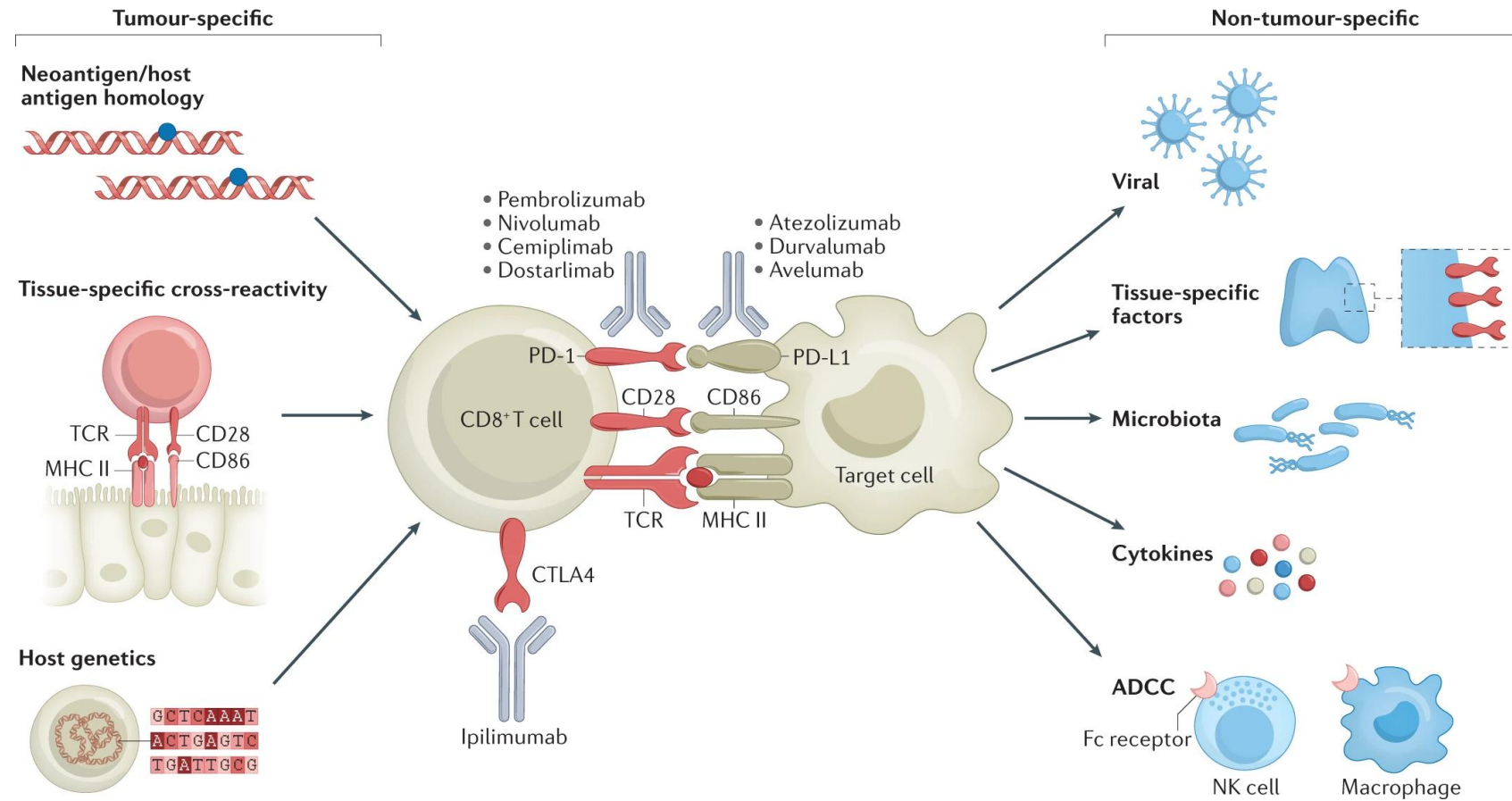
- Kan optreden in ieder orgaan op ieder moment
- Bootst auto-immuunziekten na
- Behoeft actieve behandeling om overlijden te voorkomen
- Behandeling = (bijna) volledig gebaseerd op expert-opinion



irAEs zijn
geassocieerd met
betere overleving



Pathofysiologie van irAEs



irAEs pembrolizumab bij mCRC

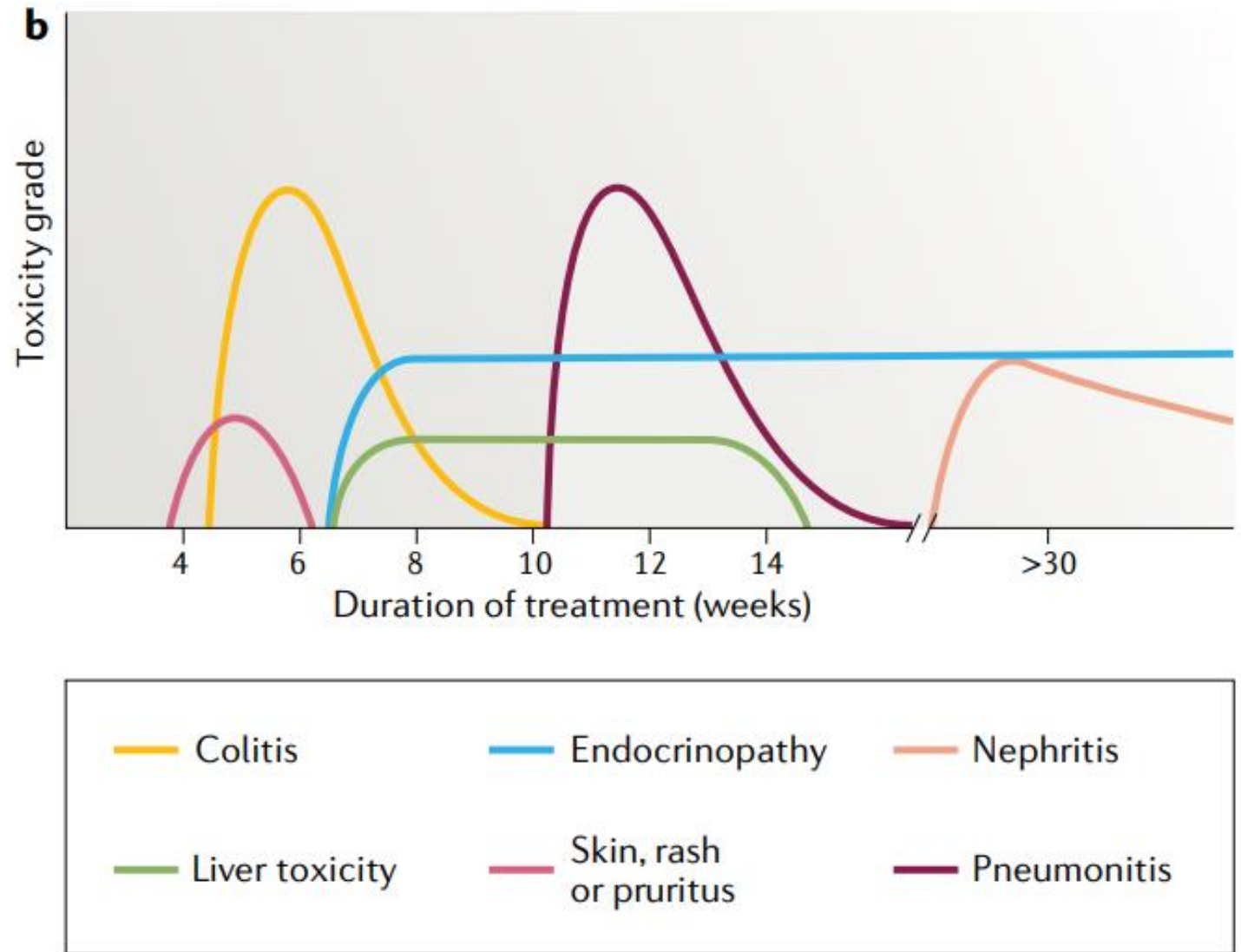
<i>N=153</i>	Graad 1-2	Graad 3	Graad 4
All events	33 (22%)	12 (8%)	2 (1%)
Hypothyroidism	19 (12%)	0	0
Colitis	5 (3%)	3 (2%)	2 (1%)
Hyperthyroidism	6 (4%)	0	0
Pneumonitis	6 (4%)	0	0
Adrenal insufficiency	2 (1%)	2 (1%)	0
Hepatitis	0	4 (3%)	0
Infusion reactions	3 (2%)	0	0
Severe skin reactions	0	2 (1%)	0
Thyroiditis	2 (1%)	0	0

irAEs ipilimumab/nivolumab bij mCRC

	Ipi/nivo Any grade/ graad 3/4	Nivolumab Any grade/ graad 3/4
Rash	23 (7%)/ 5 (1%)	20 (6%)/ 3 (1%)
Diarrhoea/colitis	21 (6%)/ 12 (3%)	13 (4%)/ 8 (2%)
Hepatitis	13 (4%)/ 6 (2%)	4 (1%)/ 3 (1%)
Pneumonitis	7 (2%)/ 4 (1%)	7 (2%)/ 4 (1%)
Nephritis and renal dysfunction	6 (2%)/ 2 (1%)	1 (<1%)/ 1 (<1%)
Hypersensitivity	0	3 (1%)/ 0
Endocrine events		
Hypothyroidism/thyroiditis	62 (18%)/ 3 (1%)	33 (9%)/ 0
Hyperthyroidism	42 (12%)/ 0	16 (5%)/ 0
Adrenal insufficiency	35 (10%)/ 10 (3%)	12 (3%)/ 3 (1%)
Hypophysitis	23 (7%)/ 11 (3%)	4 (1%)/ 4 (1%)
Diabetes mellitus	4 (1%)/ 2 (1%)	2 (1%)/ 1 (<1%)

Timing van irAEs

- Rash/jeuk en colitis treden doorgaans vroeg op
- Gevolgd door levertox en endocrinopathieën
- Pneumonitis en nefritis late toxiciteit
- Let op: hoe sneller het optreedt, hoe ernstiger!



Casus 1

CASUS

Vrouw, 65 jaar, gemetastaseerd maagcarcinoom, CPS >5 waarvoor CAPOX nivolumab. Na 4 weken ontwikkelt ze jeuk en een huiduitslag

Vragen?

Waar zit de uitslag?

Hoe uitgebreid?

Blaarvorming, wonden?



Huidtoxiciteit

Casus 1 - vervolg

Beleid?

Clemastine tegen jeuk

Graad 1 = <10% huidoppervlakte

Cetomacrogol

Corticosteroidcreme (triamcinolon; betamethason)

Graad 2 = 10-30% van huidoppervlakte

Sterke corticosteroidcreme (dermovate)

Immuuntherapie eventueel onderbreken

Graad 3-4 = >30%, blaarvorming of ulcera en klachten. Over oraal of iv prednisolon. Dermatoloog in consult. Immuuntherapie onderbreken en afhankelijk van ernst wel/niet herstarten

Casus 2

CASUS

Man, 49 jaar, uitgebreid gemetastaseerd MSI coloncarcinoom, waarvoor pembrolizumab.
Na 6 weken ontwikkelt hij klachten van spierpijn en vermoeidheid.

DD?

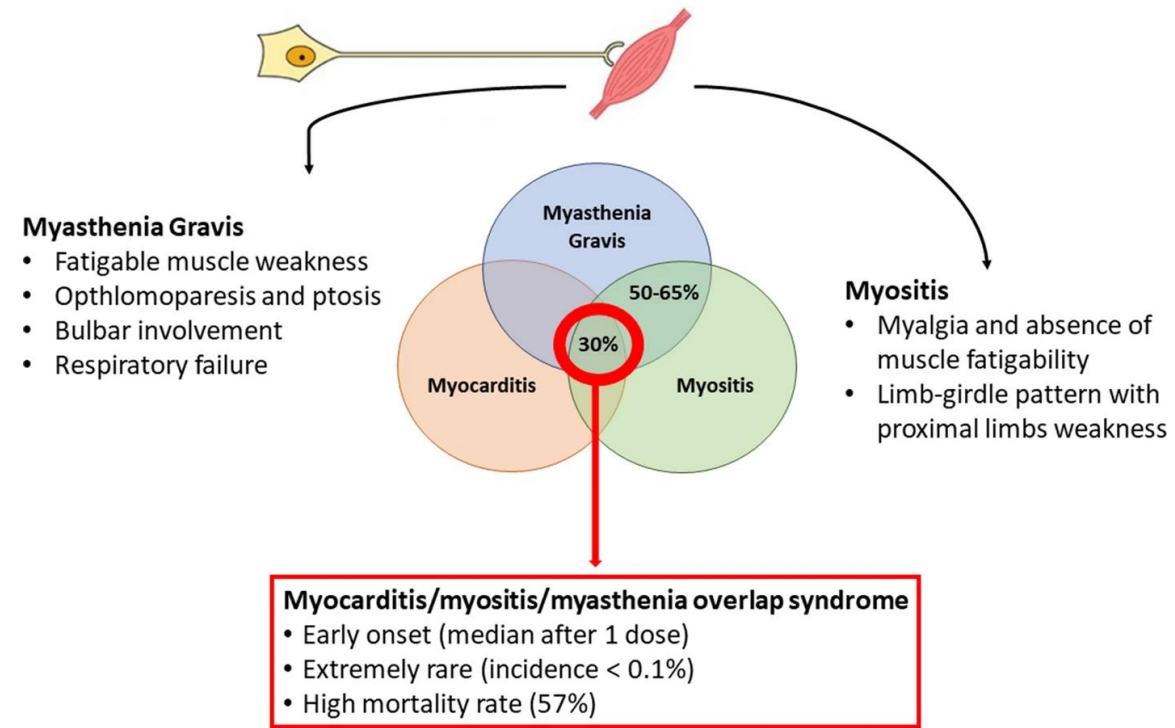
Myositis, bijnierinsufficiëntie.

Vragen?

*Spierzwakte? Slikklachten?
Dubbelzien? Misselijk, braken?
Kortademig? Pijn op de borst?
Buikpijn? Hoofdpijn? Koorts?*

Beleid?

*Bloedonderzoek: CK, CK-MB,
troponine, cortisol, TSH/FT4
ECG
Saturatie meten*



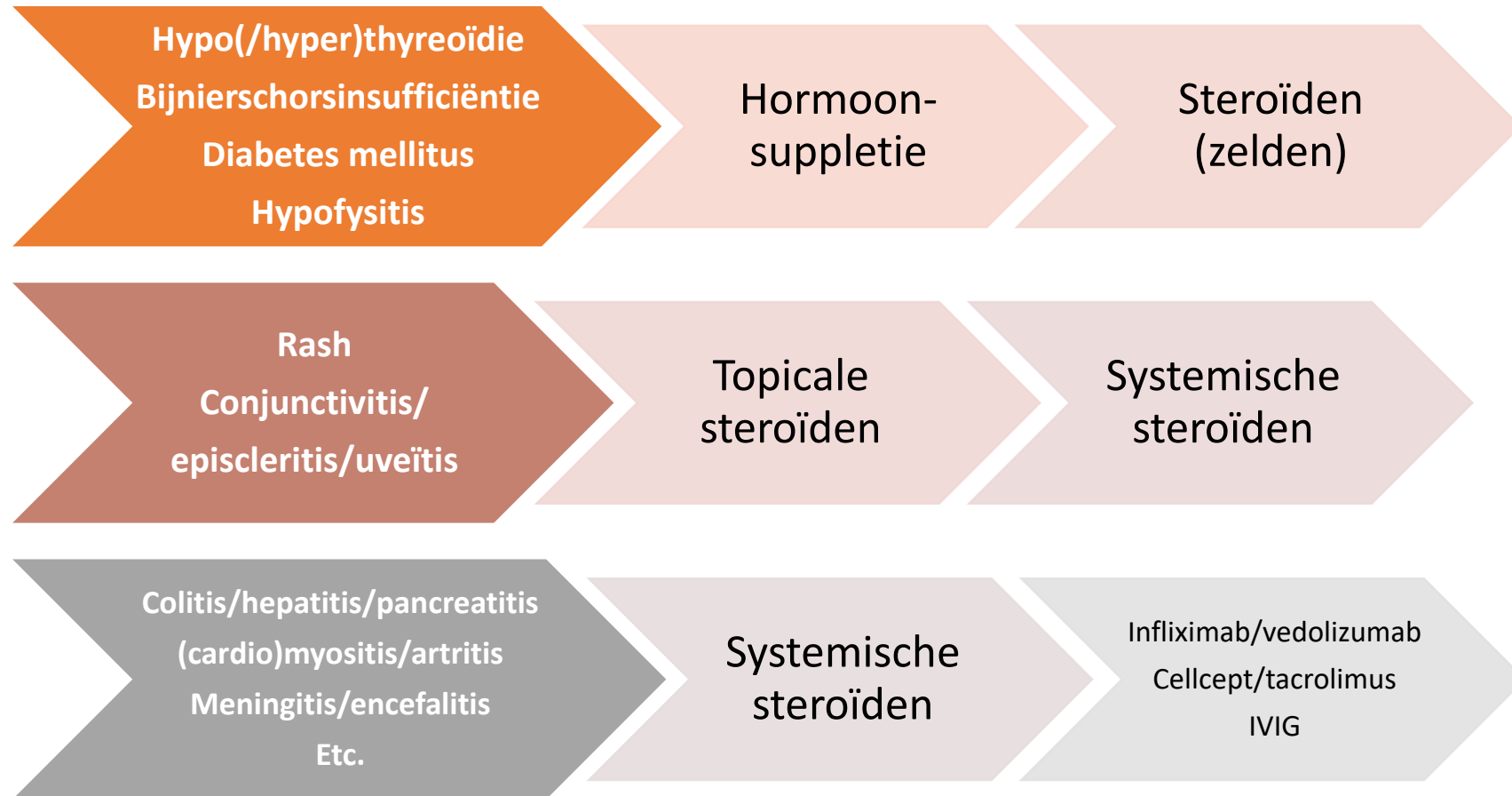
Casus 2 - beloop

Diagnostiek Verhoogd CK, CK-MB en troponine. NO: verdacht voor myasthenie

Beleid Opname, echo cor, MRI hart, ritmebewaking, EMG, methylprednisolon iv, IVIG

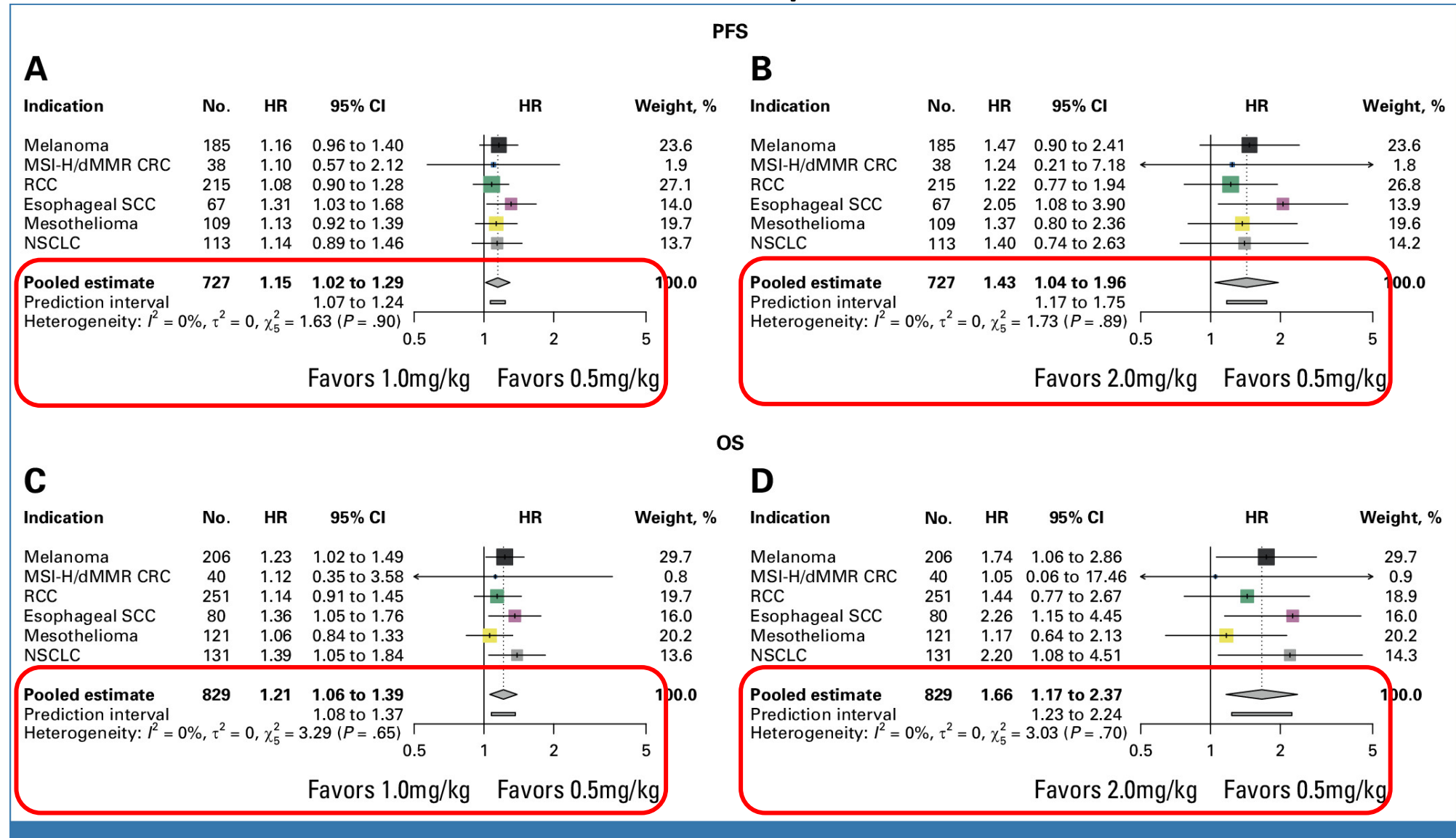
Leerpunten Immuungemedieerde bijwerkingen kunnen zich met vage klachten presenteren
Verricht laagdrempelig diagnostiek

Behandeling immuungemedieerde bijwerkingen



Impact van corticosteroiden op effectiviteit

- Optreden irAE -> betere prognose
- Hogere piekdosis prednison -> slechtere prognose



Casus 3

CASUS

Vrouw, 71 jaar, gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm, waarvoor CAPOX-nivolumab. Na 8 dagen diarree, 20x per dag.

DD?

Immuungemedieerde colitis, chemotherapie-toxiciteit, infectieus

Vragen?

*Misselijkheid, braken? Buikpijn?
Bloed of slijm? Verhoging/koorts?
Intake? Mictie?*

Beleid?

*Capecitabine stoppen
Presentatie SEH
Feceskwelen/PCR
Calprotectine
Sigmoidoscopie met bipten
DPD fenotypering*

Casus 3 - beloop

Diagnostiek Verhoogd CRP, milde achteruitgang nierfunctie.
Sigmoidoscopie: normaal slijmvlies. PA: matige colitis. Feceskwaken negatief.

Beleid Prednisolon intraveneus 2 mg/kg, vochtsuppletie.

Leerpunten Onderscheid tussen chemo- en immuuntoxiciteit is soms moeilijk te maken
Bij vroege en ernstige klachten, diagnostiek niet afwachten

Casus 4

CASUS

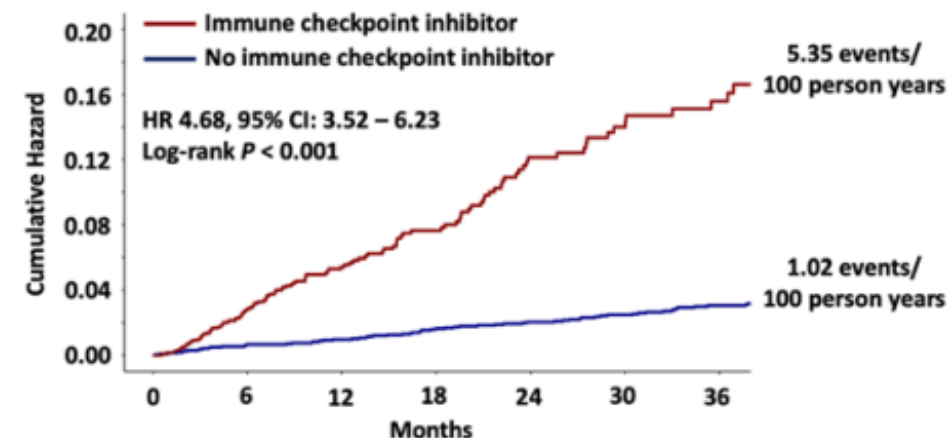
Man, 56 jaar, tot 3 jaar geleden behandeld voor gemetastaseerd colonca met pembrolizumab, ongoing complete respons. Opname cardiologie met hartinfarct.

Vraag

Relatie met immuuntherapie?

A

Composite cardiovascular outcome



No. at Risk

Immune checkpoint inhibitor	2842	1465	810	564	402	287	203
No immune checkpoint inhibitor	2842	2425	2197	2050	1908	1779	1670

Outcome, n (%)	Before treatment		After treatment		Hazard ratio* (95% CI)	P value
	Events, n (%)	Rate per 100 person-y	Events, n (%)	Rate per 100 person-y		
Patients with cardiovascular events	66 (2.32)	1.37	119 (4.2)	6.55	4.78 (3.50–6.53)	<0.001
Myocardial infarction	27 (0.95)	0.48	58 (2.04)	2.73	4.84 (2.76–8.09)	<0.001
Coronary revascularization	25 (0.87)	0.44	36 (1.26)	1.70	3.18 (1.46–6.10)	<0.001
Ischemic stroke	26 (0.91)	0.46	45 (1.58)	2.12	2.97 (1.41–5.53)	<0.001

Vragen?