



Bijwerkingen en management van bijwerkingen bij gebruik van targeted therapies en immunotherapie bij nier- en blaascarcinoom

Jan Ouwerkerk
Research Coördinator Oncologie
Leids Universitair Medisch Centrum

PATIËNTENINFORMATIE OVER irAE's

- Start voordat de therapie begint
- Ontwikkel een gemeenschappelijk plan binnen het zorgteam, welke informatiebronnen er in de dagelijkse klinische praktijk gebruikt worden.
- **Doe een 0-meting wbt mogelijke bijwerkingen**
- Wees ervan bewust dat niet alle online informatiebronnen betrouwbaar zijn
- Meerdere bronnen kunnen tot tegenstrijdige informatie leiden
- Continue opleiding van medewerkers moet verplicht zijn

VAAK VOORKOMENDE BIJWERKINGEN VAN DOELGERICHTE THERAPIEËN

- **Diarree**
- **Huidreacties**
 - **Papulo-pustulaire uitslag**
 - **Xerose (droge huid), kloven**
 - **Hand-voet-huidreactie**
- **Nagelveranderingen**
 - Paronychia / pyogeen granuloom
 - Broze nagels
- **Haarveranderingen**
 - Trichomegalie
 - Dikke en starre wenkbrauwen
 - Kleurveranderingen
 - Langzame groei, broos
 - Alopecia
 - Hypotrichose
- **Bijwerkingen op de mondslijmvliezen**
- **Oogreacties**
- **Perifere neuropathie**
- **Cardiovasculaire toxiciteit**
- **Hypertensie**
- **Harttoxiciteit**
 - Proteinurie
 - Bloeding en blauwe plekken
 - Verminderde wondgenezing
 - Darmperforaties
- **Overige bijwerkingen**
 - Interstitiële longziekte
 - Hypomagnesiëmie
 - Hyperlipidemie
 - Hyperglykemie / diabetis
 - Hypothyreoïdie
 - Schorheid

BIJWERKINGEN VAN DOELGERICHTE THERAPIEËN EN DE BEHANDELING DAARVAN – INLEIDING

- Sommige bijwerkingen lijken op die van chemotherapie, b.v. diarree, misselijkheid, braken, mucosale toxiciteit, vermoeidheid, alopecia en pijn
- Andere bijwerkingen zijn specifiek gerelateerd aan de remming van de relevante route die ook een rol speelt in normale processen in het lichaam
 - **Papulo-EGF in huidhomeostase**
 - **VEGF bij angiogenese**
 - **mTOR bij celgroei**
 - **Multi-kinase-remmers remmen meerdere routes en hebben een gemengd bijwerkingenprofiel**
- Kankertherapieën omvatten vaak combinaties van gerichte therapieën met chemo- of radiotherapie, of combinaties van verschillende gerichte therapieën
- Bijwerkingen kunnen frequenter en/of ernstig zijn, of er kunnen nieuwe bijwerkingen optreden wanneer geneesmiddelen in combinatie worden gebruikt

DIARREE

Diarree is bij doelgerichte therapie (anders dan bij immuuntherapie) doorgaans licht en van voorbijgaande aard

- **Vroege beoordeling en behandeling van belang om verergering en de noodzaak van ziekenhuisopname en dosisverlagingen of stopzetting van de doelgerichte therapie te voorkomen**
- **Diarree bij immuuntherapieën is anders en kan ernstig zijn indien niet goed behandeld**

Incidentie diarree

Type	Middel	Incidentie (%)	Graad 3-4 (%)
TKI			
	Pazopanib (Voltient®)	52	4
	Sunitinib (Sutent®)	44–55	5–8
	Sorafenib (Nexavar®)	43–55	2–8
	Cabozantinib (Cabometyx®)	64	12

GRADERING VAN DIARREE – CTCAE VERSIE 5.0

Graad	Beschrijving
Graad 1	• Toename van <4 keer ontlasting per dag t.o.v. baseline of lichte toename in stoma-output t.o.v. baseline
Graad 2	• Toename van 4-6 keer ontlasting per dag t.o.v. baseline of matige toename in stoma-output t.o.v. baseline; instrumentele ADL beperkt
Graad 3	• Toename van >7 keer ontlasting per dag t.o.v. baseline of ernstige toename in stoma-output t.o.v. baseline • Ziekenhuisopname geïndiceerd • Zelfzorg-ADL beperkt
Graad 4	• Levensbedreigende gevolgen • Dringende interventie noodzakelijk
Graad 5	• Overlijden

Gecompliceerde gevallen kunnen onder meer bijkomende symptomen zijn, zoals ernstige kramp, misselijkheid, braken, verminderde performance status, koorts, sepsis, neutropenie, bloeding of uitdroging.

Verschillende types ontlasting

Bristol Stool Chart

Type 1		Losse harde keutels, zoals noten (moeilijk uit te scheiden)
Type 2		Als een worst, maar klonterig
Type 3		Als een worst, maar met barstjes aan de buitenkant
Type 4		Als een worst of slang, glad en zacht
Type 5		Zachte keutels met duidelijke randen (makkelijk uit te scheiden)
Type 6		Zachte stukjes met gehavende randen, een papperige uitscheiding
Type 7		Waterig, geen vaste stukjes. Helemaal vloeibaar

Bristol Stool Chart; Lewis SJ, Heaton KW (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time Scand. J. Gastroenterol. 32 (9): 920–4

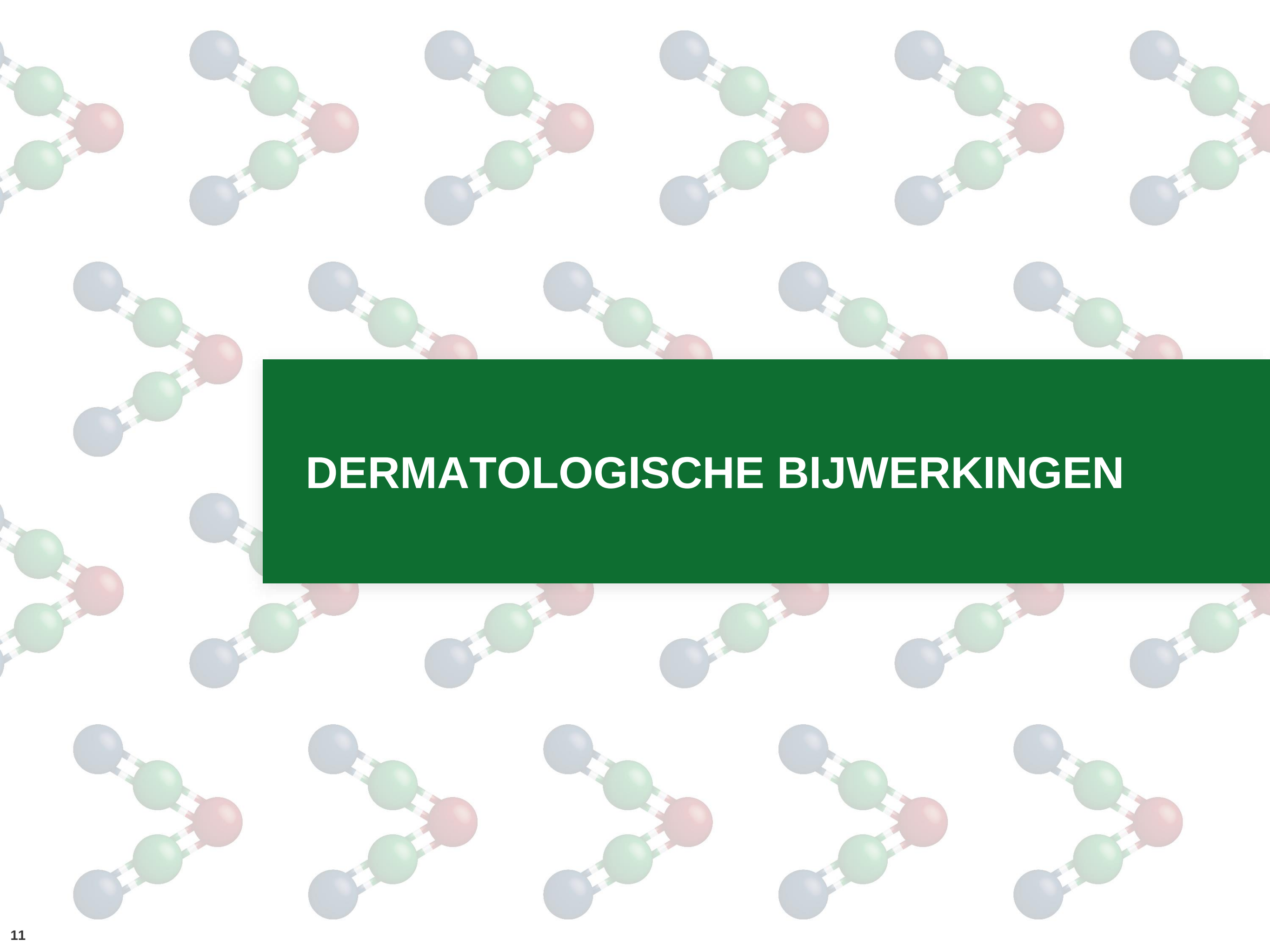
DIARREE - PATIËNTENINFORMATIE

Leg aan de patiënten uit:

- Dat diarree een veelvoorkomende bijwerking van veel kankertherapieën is
- De meeste gevallen zijn licht tot matig en kunnen met loperamide worden behandeld

Adviseer patiënten aan het begin van de therapie:

- Loperamidetabletten in huis
- Gebruik van loperamide (anders dan bijsluiter):
 - Starten met 4 mg initiële dosis
 - Gevolgd door 2 mg na elke keer dunne ontlasting tot max. 16 mg/ dag
- Voldoende vocht te drinken om uitdroging te voorkomen (3-4 ltr/ dag)
- Vezelrijk voedsel te vermijden
- Zich bewust te zijn van voedsel
- Als de diarree niet onder controle is na 24 uur of als de diarree toeneemt, contact op te nemen met het ziekenhuis

The background of the slide features a repeating pattern of molecular structures. Each molecule is composed of three spheres: a blue sphere at the top, a green sphere in the middle, and a red sphere at the bottom, all connected by dashed lines. The molecules are arranged in a staggered grid across the entire slide.

DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN

DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN – INLEIDING

Dermatologische bijwerkingen:

- Papulopustulaire uitslag
- Morbilliforme uitslag
- Maculopapulaire uitslag
- Pustuleuze uitslag
- Acneïforme uitslag
- Erythema multiforme

**“Niet alle huiduitslag is hetzelfde”
(Lacouture, 2012)**

Overige huidreacties

- Xerose, pruritus en kloven
- Squamoproliferatieve laesies
- **Fotosensitiviteit**
- Veranderingen in pigmentatie
- Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES)

Nagelveranderingen

- Broze nagels
- Paronychia / pyogeen granuloom

Haarveranderingen

- Veranderingen in textuur, groei en pigmentatie
- Invloed op haargroei op verschillende lichaamsdelen:
 - Hoofdhuid
 - Gezicht
 - Lichaam

DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN – HUIDUITSLAG

- Papulopustulaire / acneïforme uitslag is de vaakst voorkomende dermatologische bijwerking van TKI's
 - In de meeste gevallen licht tot matig
 - Kan pijnlijk zijn
 - Negatieve impact op de kwaliteit van leven van de patiënt
- Voorlichting en proactieve herkenning en behandeling zijn belangrijk

Kan resulteren in therapie-ontrouw of stopzetten van de behandeling

DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN – PATIËNTENVOORLICHTING

Algemeen

- Werking
- Statistiek respons

Bijwerkingen

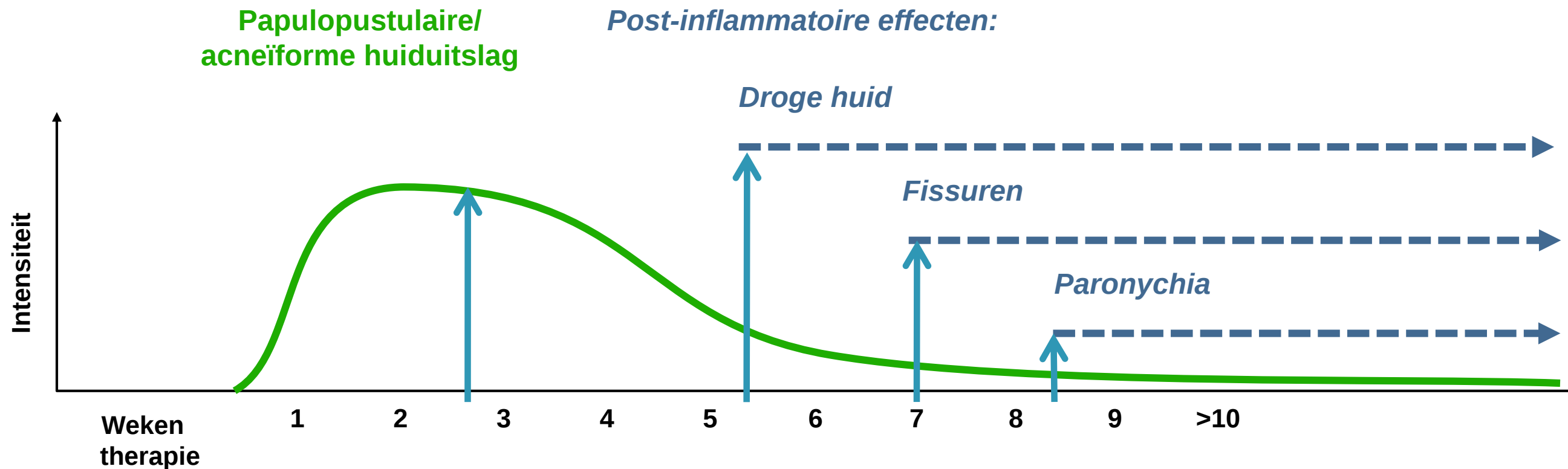
- Preventieve maatregelen
- Management

Effect behandeling

- Relatie huidreactie en effect therapie

Voorlichting draagt bij aan therapietrouw en de verdraagbaarheid van de doelgerichte therapie

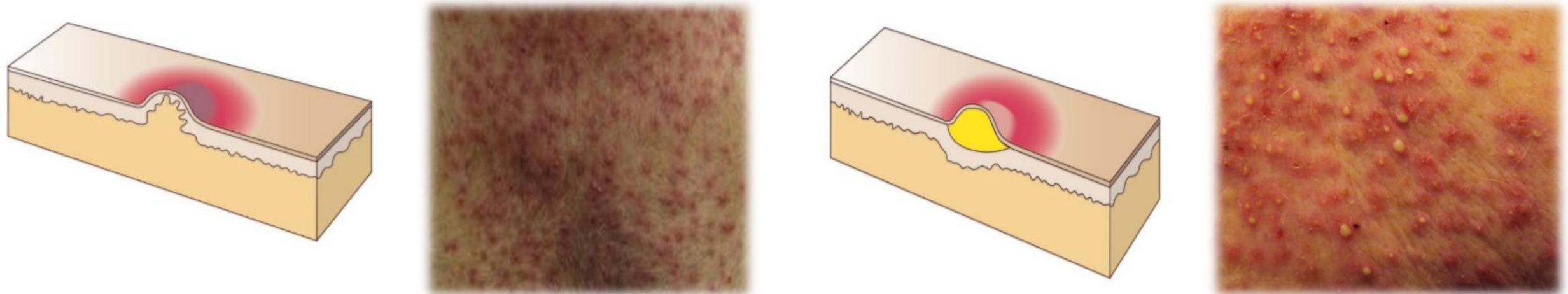
BELOOP HUIDREACTIES GERELATEERD AAN TKI-REMMERS



Hoewel de lijn gelijkmatig is, maken patiënten in werkelijkheid periodes zonder uitslag en opflakkeringen van hevigere huidreacties door

OVERZICHT – HUIDUITSLAG

- Papulopustulaire / acneïforme huiduitslag komt voor bij TKI-remmers
 - Graad 3 bij 5–18% van de patiënten
 - Is vaak ernstiger bij patiënten die MAB's krijgen
- Klasse-effect dat verband houdt met rol van TKI's bij normale huidhomeostase
 - TKI-remming die leidt tot ontsteking van de huid
 - Ernst van huiduitslag kan correleren met werkzaamheid van behandeling



OVERZICHT – HUIDUITSLAG DIE MET TKI's IN VERBAND WORDT GEBRACHT



■ Verschijning van papulopustulaire/ acneïforme uitslag

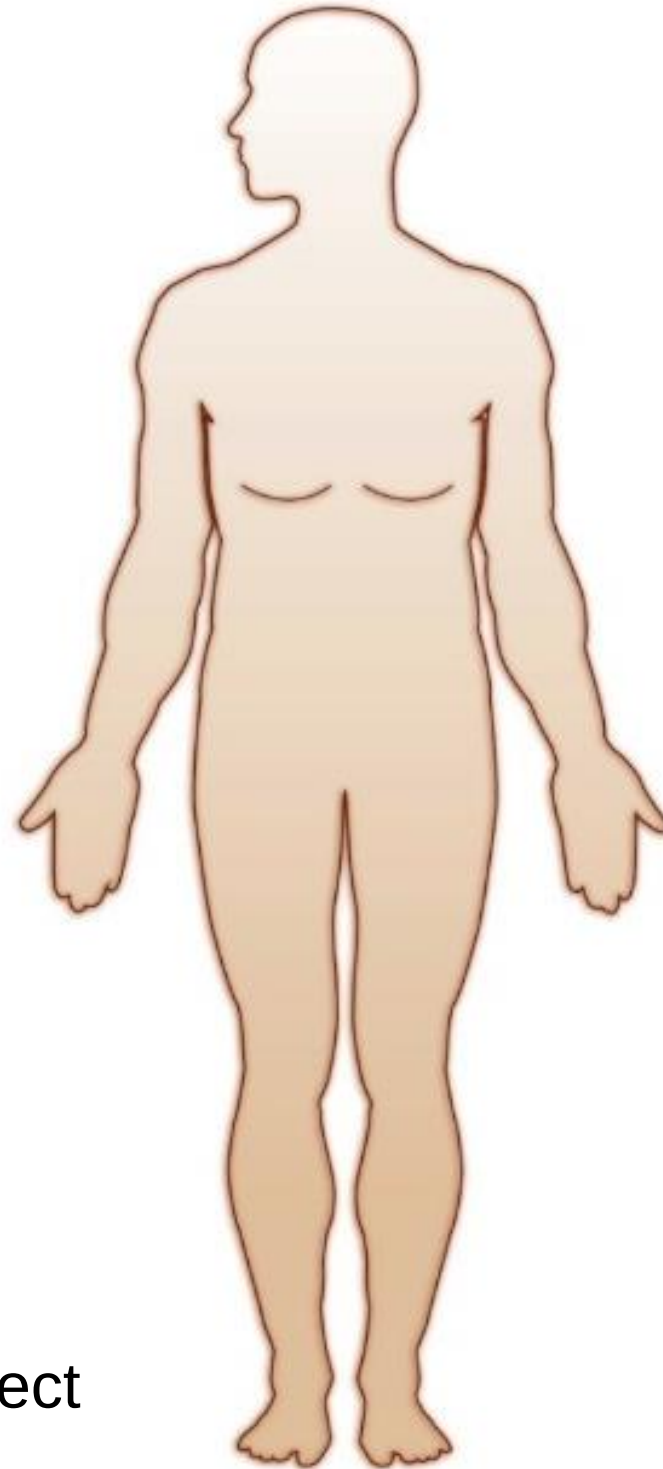
- Erythemateuze folliculaire papels – kunnen in pustels veranderen
- In ernstige gevallen samenvloeiende, pijnlijke, zwerende laesies
- Treft het vaakst gebieden die rijk zijn aan vetklieren (gelaat, nek, schouders, achter de oren, V-vorm op bovenlichaam, schedel)
- Voor andere geneesmiddelen kan de uitslag op alle delen van het lichaam optreden

■ Niet te verwarren met acne vulgaris

- TKI-remmer gerelateerde uitslag heeft een andere etiologie
- Vrij verkrijgbare anti-acnemiddelen zijn niet effectief

Uitvragen:

- huid: droog, jeuk, blaren, eelt, pijn, bloedingen, irritatie, fotosensitiviteit, kriebels/tintelingen hoofd
- haarveranderingen
- oog(lid)veranderingen
- mondklachten (aften, pijn, droogheid)
- neus & genitaliën
- defecatie (incl. diarree)
- gebruikte producten & effect
- impact op de patiënt



Inspecteer:

- gezichtshuid
- ogen, wenkbrauwen, wimpers
- neusgaten
- mondholte (met lamp!)
- hoofdhuid (wrijf!)
- nek, rug, & borstkas
- armen & oksels
- handen (-palmen en -rug)
- (scheen-)benen (handschoenen)
- voeten (beide!)
- vinger-/teennagels (lichte druk; pus)

HUIDUITSLAG GERELATEERD AAN TKI-REMMERS – GRAAD 1



Met toestemming van Segaert S en Van Cutsem E, België

HUIDUITSLAG GERELATEERD AAN TKI-REMMERS (1)



Met toestemming van Leids Universitair Medisch Centrum



Met toestemming van Universitair Ziekenhuis Zürich

HUIDUITSLAG GERELATEERD AAN TKI-REMMERS (2)



Met toestemming van Leids Universitair Medisch Centrum



Met toestemming van Universitair Ziekenhuis Zürich

HUIDUITSLAG GERELATEERD AAN TKI-REMMERS (3)



Met toestemming van Segaert S en Van Cutsem E, België

HUIDUITSLAG GERELATEERD AAN TKI-REMMERS (4)



Met toestemming van Segaert S en Van Cutsem E, België

HUIDUITSLAG BIJ TKI-REMMERS - PATIËNTENADVIES

Geef patiënten het volgende advies ter preventie of vermindering van de ernst van TKI-remmer geïnduceerde huiduitslag

Doen

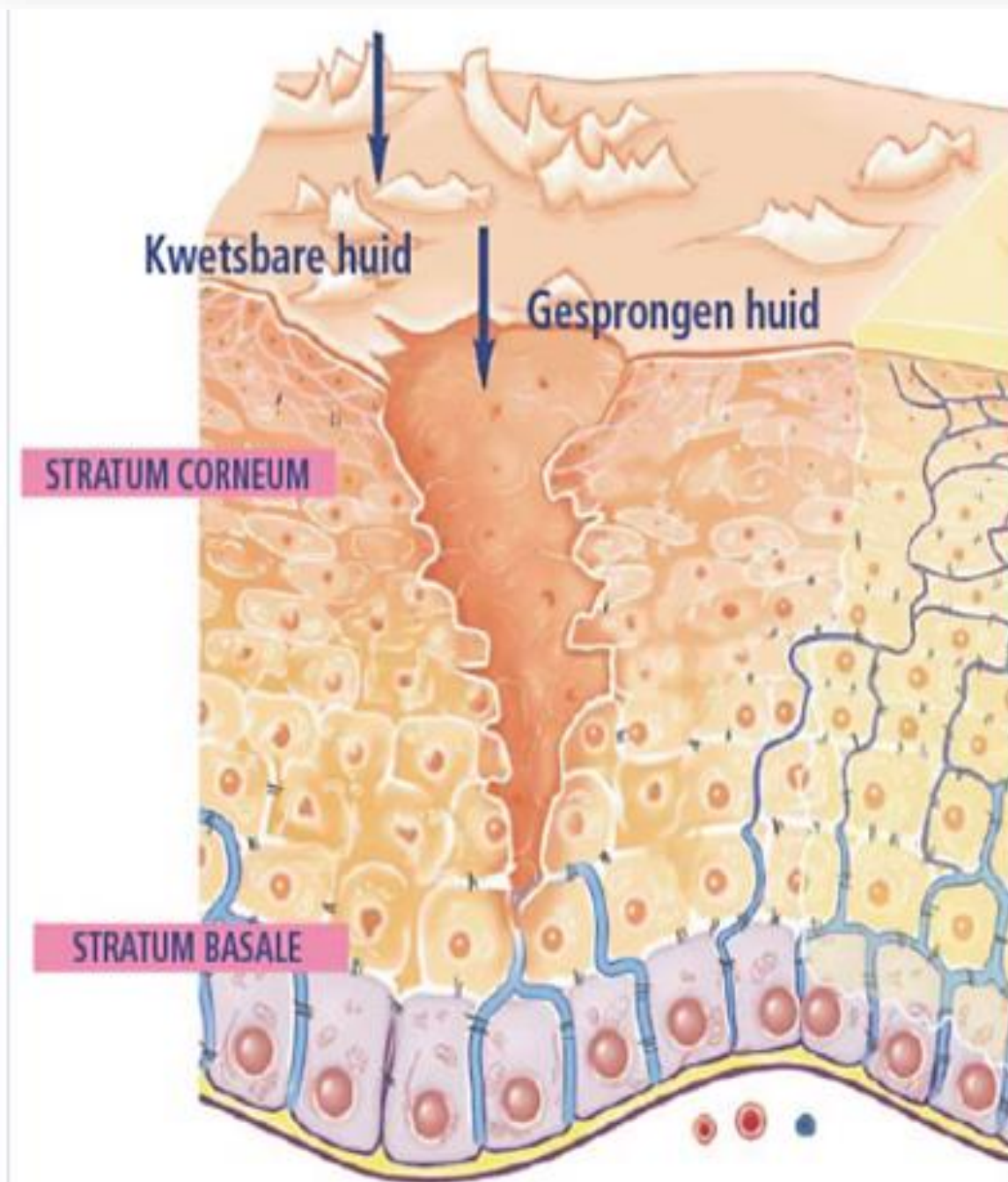
- Ongeparfumeerde vochtinbrengende crèmes vanaf het begin van de behandeling
- Milde, hydraterende, ongeparfumeerde douchegel of liever doucheolie
- Zonnebrandcrèmes
- Camouflagemake-up op waterbasis (indien gewenst)
- Huidvriendelijk vloeibaar reinigingsmiddel om make-up te verwijderen
- Krachtige verzachtende middelen om eventuele droogheid te verlichten (bijv.erin, Cetaphil, Aquaderm)

Vermijden

- Blootstelling aan zonlicht
- Blootstelling aan harde wind, vocht
- Irriterende schoonmaakmiddelen
- Sterke parfums
- Gewone make-up
- die te strak is of tegen de huid wrijft in gebieden met uitslag
- Zelfbehandeling met vrij verkrijgbare anti-acne of alcoholhoudende huidproducten
- Knellende kleding dragen
- Vitamine K-crème

Instructie vooraf de behandeling is essentieel

PRODUCTEN



Huidolie	olie
Vaseline	olie
Zinkzalf	water-in-olie
Zalf	water-in-olie
Body Butter	water-in-olie
Handcrème	water-in-olie
Crème	olie-in-water
Lotion	olie-in-water
Body melk	olie-in-water
Serum	olie-in-water
Gel	water

Voel zelf het verschil tussen zalf, crème en lotion

FOTOSENSITIVITEIT

- Waargenomen bij EGFR-remmers, **multikinaseremmers** en andere MAPK-routeremmers
- Gekenmerkt door verhoogde gevoeligheid van de huid en vatbaarheid voor UV-schade, zelfs na korte blootstelling aan zonlicht en door glas heen
- Erytheem op aan de zon blootgestelde huid, vaak met oedeem en blaren



FOTOSENSITIVITEIT

Preventie

- Zonblootstelling zo mogelijk vermijden
- Beschermende kleding
- Zonnebrandcrème met UVA-filter of breedspectrum-filter (UVA/UVB) **SPF-50**
- Herhaald aanbrengen van zonnebrand-crème op alle onbedekte delen **SPF-50**

Behandeling

- Graad 1: zachte huidverzorging, verzachtende middelen op waterbasis
- Graad 2/3: orale antihistaminica en orale steroïden
- (NSAID's voor) pijnbestrijding



Met toestemming van Universitair Ziekenhuis Zürich

Patiëntenvoorlichting is belangrijk; zeker met het oog op de zomer en zonzakantie(s)

HAND-VOETSYNDROOM (HFS) PALMOPLANTAIR ERYTRODYSESTHESIESYNDROOM

Hand-voetsyndroom (HFS) is geassocieerd met bepaalde standaard- en doelgerichte chemotherapieën

- Voorbeelden standaard: capecitabine, liposomaal doxorubicine, 5-fluoruracil
- Voorbeelden doelgerichte therapie: **cabozantinib, axitinib**,

Symptomen zijn onder meer:

- **Erytheem van de handpalmen en voetzolen, zwelling, blaren, vervelling, kloven en pijn**
- **Er kan ook sprake zijn van verdoofd gevoel of tintelingen**

Verhoogd valrisico



HAND - VOET- HUIDREACTIES SYMPTOMEN EN GRADERING

Symptomen

- Tintelingen of branderig gevoel
- Roodheid
- Verdikking van de huid na enkele weken (hyperkeratose)
- Gevoelige, pijnlijke blaren op de handpalmen of voetzolen
- Laesies meer prevalent in gebieden van trauma of frictie

Gradering

- Graad 1: Minimale huidveranderingen of dermatitis zonder pijn
- Graad 2: Huidveranderingen of pijn, die de functie niet verstoren
- Graad 3: Dermatitis ulcerosa of huidveranderingen met pijn, die de functie verstoren

Toename van ernst naarmate de behandeling langer duurt

HAND-VOET-SYNDROOM VS. HAND-VOET-HUIDREACTIE



Met toestemming van Kliniek voor Oncologie, Universitair Ziekenhuis Zürich



Met toestemming van Leids Universitair Medisch Centrum

HAND-VOET-HUIDREACTIE



Met toestemming van Leids Universitair Medisch Centrum

HAND-VOET-HUIDREACTIE



Met toestemming van Leids Universitair Medisch Centrum



Met toestemming van Universitair Ziekenhuis Zürich



CBZ-NL-000169

HAND - VOET- HUIDREACTIES- PREVENTIE EN VOORLICHTING

- Inspecteer handen en voeten op hyperkeratose
- Overweeg professionele voetverzorging voor verwijdering van overmatige hyperkeratose, waaronder 'likdoorns'
- Informeer patiënten over bescherming bij dagelijkse activiteiten zoals tuinieren, handenarbeid

Preventie

- Regelmatig en consequent tweemaal daags aanbrengen van hydraterende crème
- Overweeg gebruik crèmes die salicylzuur of ureum bevatten
- Vermijd zo mogelijk druk, hitte en trauma

Bij 1^e symptomen

Voorkom blootstelling aan:

- Heet water (afwassen, lang douchen, hete baden)
- Te veel druk op de voeten (sporten, wandelen, springen, strakke schoenen, hoge hakken)
- Het gebruik van gereedschap waarbij handen op een hard oppervlak moeten knijpen (tuingereedschap, huishoudelijk gereedschap, keukenmessen, bouwgereedschap)
- (krachtig) Wrijven bijv. strakke kleding of schoeisel

HAND - VOET- HUIDREACTIES - BEHANDELING

Zelfde als preventie;

- spaarzaam gebruik van hydraterende crème/ zalf bij open gebieden
- Gebruik dunne katoenen handschoenen of sokken in geval van open laesies
- Gedurende ongeveer 10 minuten achter elkaar koelen met ijs
- Leg hand handen of voeten omhoog om druk te verlichten
- Breng voorgeschreven antibioticazalf aan op open laesies; denk aan wondkweek
- Uitstel of dosisaanpassingen kan noodzakelijk zijn om te herstellen en/of ter voorkoming van recidief of escalatie.

Let op:

- De werkzaamheid van toevoeging van zalven met vitamine B of E is niet in een grotere populatie bewezen
- Hamameliscreme kan pijnverlichtend zijn

Orale mucositis



Orale mucositis kan een negatief effect hebben op kwaliteit van leven van de patiënt¹

■ Symptomen

- Pijn/branderig gevoel
- Lastig met eten/smaakverandering
- Kapotte mondhoeken
- Slechte adem
- Gevoelig mondslijmvlies
- Infecties
- Aanvang na 1-2 weken



■ Gradaties²

- Graad 0 – Geen symptomen
- Graad 1 – Pijnlijke mond, geen zweren
- Graad 2 – Pijnlijke mond met zweren, maar in staat normaal te eten
- Graad 3 – Ernstige pijn, normaal eten belemmerd
- Graad 4 – Niet in staat te eten of te drinken



et al. Dent Clin North Am 2008;52:61–77.

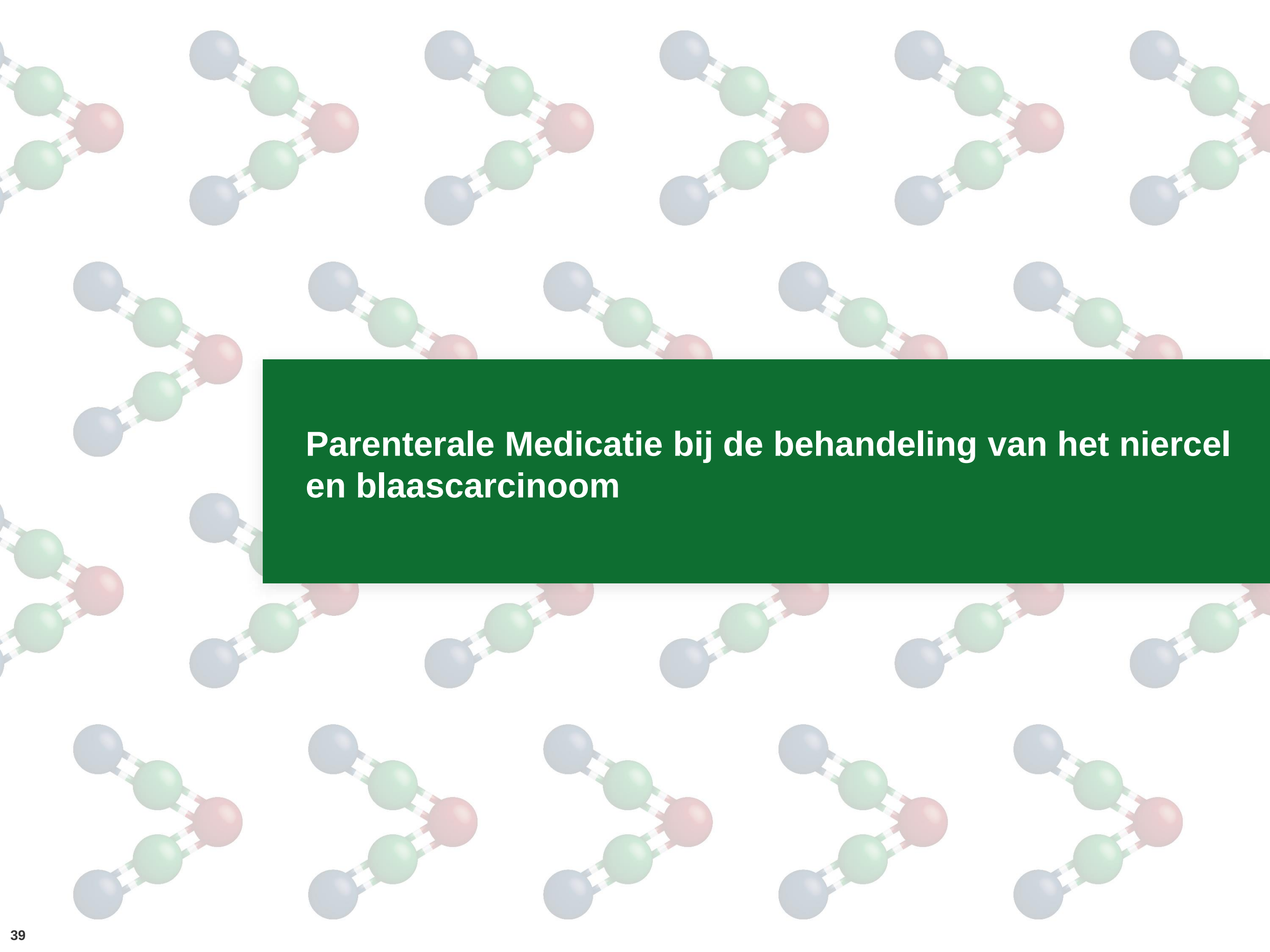
2, Naidu et al. Neoplasia 2004;6:423–431.

Behandeling (palliatie) orale mucositis/ stomatitis¹

■ Goede mondhygiëne

- Tandpasta aanpassen
- Vaseline voor mondhoeken
- Dieetaanpassingen, alcohol vermijden
- Pijnbestrijding
- **Geen alcoholbevattende antiseptische mondspoelingen**
(kan je ook preventief aanbevelen)

■ Uitstel bij graad 3, soms dosisreductie

The background of the slide features a repeating pattern of stylized molecular structures. Each molecule consists of three spheres: a blue one at the top, a green one in the middle, and a red one at the bottom, connected by dashed lines. The molecules are arranged in a staggered grid across the entire slide.

Parenterale Medicatie bij de behandeling van het niercel en blaascarcinoom

VOORBEELDEN VAN VEELGEBRUIKTE PARENTERALE DOELGERICHTE THERAPIEËN BIJ NIERCELCA en BLAASCARCINOOM

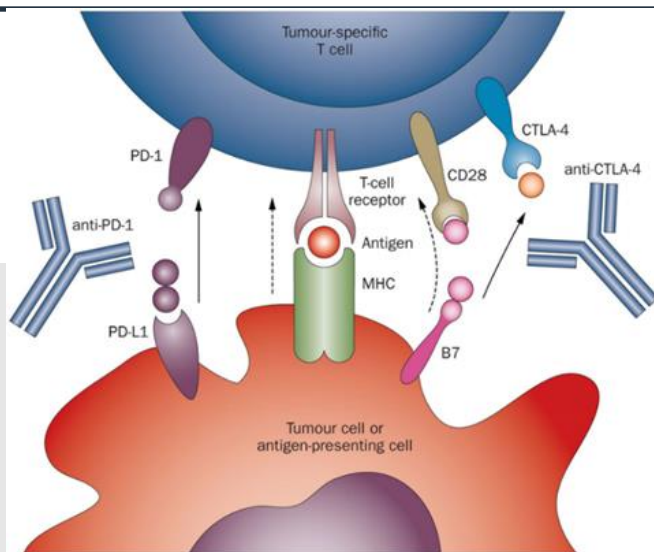
DOELWIT	VOORBEELDEN
Anti-CTLA4	Ipilimumab (Yervoy®) Tremelimumab (Imjudo®)
Anti-PD-1	Nivolumab (Opdivo®) Pembrolizumab (Keytruda®) Avelumab (Bavencio®)
Anti-PD-L1	Atezolizumab (Tecentric®) Durvalumab (Imfinzi®)

CHECKPOINTREMMERS



Voorbeelden van checkpointremmers

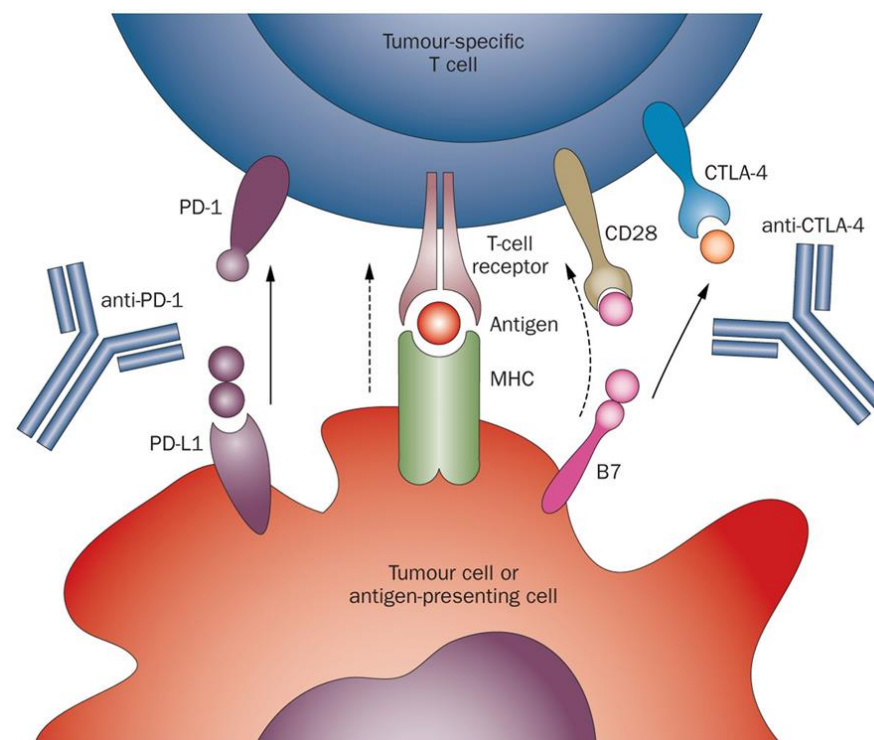
Generieke naam	Merknaam	Doelwit	Goedgekeurde indicaties
Ipilimumab	Yervoy®	CTLA-4	Nierkanker
Pembrolizumab	Keytruda®	PD-1	Blaaskanker
Nivolumab	Opdivo®	PD-1	Nierkanker, Blaaskanker
Atezolizumab	Tecentriq®	PD-L1	Blaaskanker
Avelumab	Bavencio®	PD-L1	Nierkanker, Blaaskanker
Durvalumab	Infinzi	PD-1/PD-L1	Blaaskanker



Immunotherapie

- wordt niet opgenomen via de huid
- grijpt niet in op het genetisch materiaal
- behoort niet tot de cytotoxische middelen

Voor de verpleegkundige en de patiënt geen specifieke veiligheidsmaatregelen



HOE LEG JE CHECKPOINTREMMERS UIT?

De analogie van gas- en rempedaal kan nuttig zijn:

- Het immuunsysteem heeft een gaspedaal om infecties te bestrijden en een rempedaal om het weer onder controle te brengen
- Intrappen van het gaspedaal = activering van T-cellen
- Rempedaal = remming van T-cellen via bijv. immuuncheckpointremmers
- Tumorcellen kunnen het immuunsysteem omzeilen door het gas- en/of rempedaal te regelen
- Checkpointremmers kunnen 'de voet van de rem halen' en daarmee de T cel gemedieerde immuunrespons herstellen

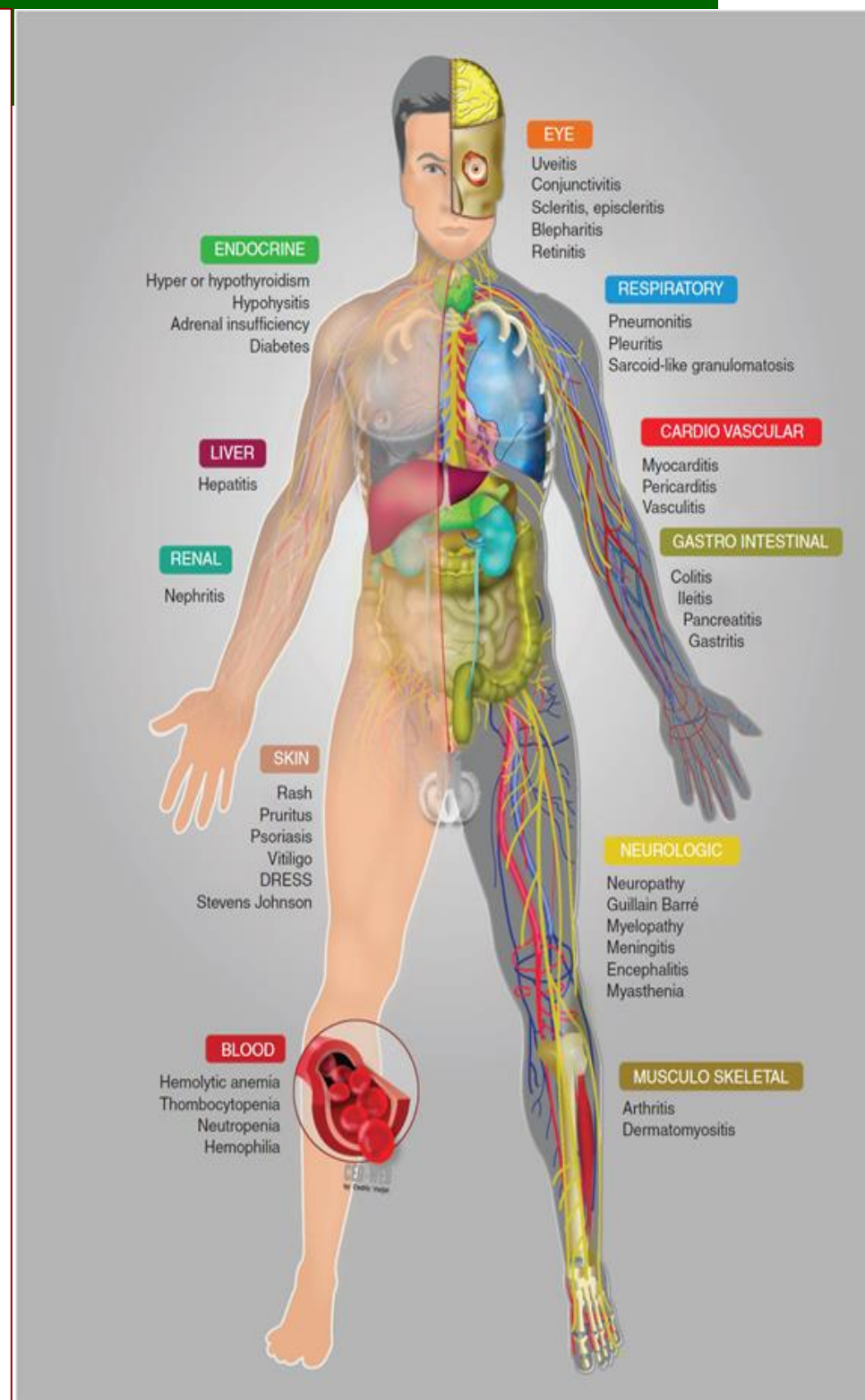
Bijwerkingen:

Zeer vaak (> 10%): misselijkheid, diarree. Vermoeidheid. Artralgie. Huiduitslag (bv. erythemateus, folliculair, maculopapuleus, vesiculair), jeuk (ook gegeneraliseerd) en urticaria.

Vaak (1–10%): anemie, trombocytopenie. Hyperthyroïdie, hypothyroïdie, hypofysitis incl. hypopituitarisme. Verminderde eetlust, dehydratie. Hoofdpijn, duizeligheid, draaiduizeligheid, perifere neuropathie, paresthesie, smaakstoornis. Droge ogen. Hoest, dyspneu, pneumonitis (incl. interstitiële longziekte). Braken, droge mond, obstipatie, abdominale distensie, colitis. Opvliegers. Droge huid, erytheem, eczeem, hyperhydrose (incl. nachtzweeten), huidhypopigmentatie, vitiligo, ernstige huidreacties zoals exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme en Stevens-Johnsonsyndroom. Spierpijn, spierzwakte, spierspasmen, rugpijn, artritis, musculoskeletale pijn en stijfheid. Asthenie, koorts, rillingen, slijmvliesontsteking, influenza-achtige ziekte, perifeer oedeem. Stijging van ASAT, ALAT, alkalische fosfatase). Infusiegerelateerde reacties, geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie en cytokine vrijgavesyndroom.

Soms (0,1–1%): bacteriële, virale of schimmelinfecties (bv. pneumonie, influenza, urineweginfectie, folliculitis, diverticulitis, conjunctivitis, nasofaryngitis en infecties met Herpes zoster en Candida spp.). Tumorpijn. Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, eosinofilie. Hartkloppingen, pericardeffusie. Hypotensie, overmatig blozen, fenomeen van Raynaud. Bijnierinsufficiëntie, (auto-immuun) thyreoïditis. Hyperglykemie, diabetes mellitus type 1, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperurikemie, hypercalciëmie, hypoalbuminemie, daling van de concentratie natrium, kalium, fosfaat en magnesium. Slapeloosheid, angst, depressie, verwardheid, verminderd libido. Slaperigheid, lethargie, hypo- of hyperesthesie, neuralgie, hypotonie, evenwichtsstoornis, tremor, rusteloze benensyndroom, aandachtsstoornis, geheugenvermindering. Wazig zien, fotofobie, uveïtis, mouches volantes, oculaire hyperemie, toegenomen traanproductie, wimperverkleuring, pijn, irritatie of jeuk aan het oog. Neuscongestie, rinorroe, niezen, bloedneus, keelpijn, dysfonie, piepende of pijnlijke ademhaling, pleuritis, haemoptysis. Orale pijn, pijn aan tandvlees, stomatitis, cheilitis, dysfagie, dyspepsie, gastro-oesofageale refluxziekte, gastritis, (auto-immuun) hepatitis, cholestase, pancreatitis, flatulentie, hemorroïden. Dermatitis (incl. acneïforme), erythema nodosum, fotosensibilisatie, huidgezwel, huidulcus, lichenoïde keratose, huidverkleuring, huidhyperpigmentatie, psoriasis, hand-voetsyndroom, abnormale haargroei, haarkleurveranderingen. Myopathie, rabdomyolyse, zwelling en stijfheid van gewrichten, polyartritis, polymyalgia rheumatica, pijn in kaak, botten, flank en nek. Nefritis (incl. tubulo-interstitiële nefritis en auto-immuunnefritis), acuut of chronisch nierfalen, pollakisurie, dysurie. Bekkenpijn, menorrhagie, erectiele disfunctie. (Gegeneraliseerd) oedeem, gezichtsoedeem, temperatuurintolerantie, malaise, dorst, pijn in de borstkas, loopstoornis. Stijging van creatinine, γGT, bilirubine, CK, amylase. Veranderingen in TSH-waarden en vrij thyroxine, verhoogd T3.

Zelden (0,01–0,1%): acrochordon. (Immuun)trombocytopenische purpura, hemolytische anemie, pancytopenie. Auto-immuunziekte. Affectieve stoornis, agitatie, hallucinatie, trance. Partieel insult, convulsie, epilepsie, syncope, niet-infectieuze meningitis, encefalopathie, hersenoedeem, myasthenisch syndroom, dysartrie. Diplopie, fotopsie, maculadegeneratie, periorbitaal oedeem. Boezemfibrilleren. Hypertensie, vasculitis, lymfoedeem. Luchtwegcongestie, pleurale effusie. Glossitis, demineralisatie van tanden, maag- of duodenumbloeding, dunne darmperforatie. Contactdermatitis, acne. Artropathie, tendinitis, tendosynovitis, plantaire fasciitis. Urine-incontinentie. Dysmenorroe, genitale jeuk, scrotaal erytheem, hematospermie. Reacties op de infusieplaats, lokale zwelling.



OVERZICHT: IMMUUNGERELATEERDE BIJWERKINGEN

- **irAE's in verband met checkpointremmers**
- Overzicht van irAE's bij checkpointremmers
- Patiëntenvoorlichting over irAE's
- Colitis / diarree
- Huidreacties
- Pneumonitis
- Endocrinopathieën
- Andere irAE's in verband met checkpointremmers

Wees alert op Auto-immuunreacties!



IMMUUNCHECKPOINT REMMERS VERSCHILLEN VAN ANDERE DOELGERICHTE THERAPIEËN

- irAE's Immune checkpoint remmers hebben een fundamenteel ander werkingsmechanisme dan andere doelgerichte therapieën.
- In plaats van zich direct te richten op kankercellen, moduleren ze het immuunsysteem.

Immune checkpoint remmers

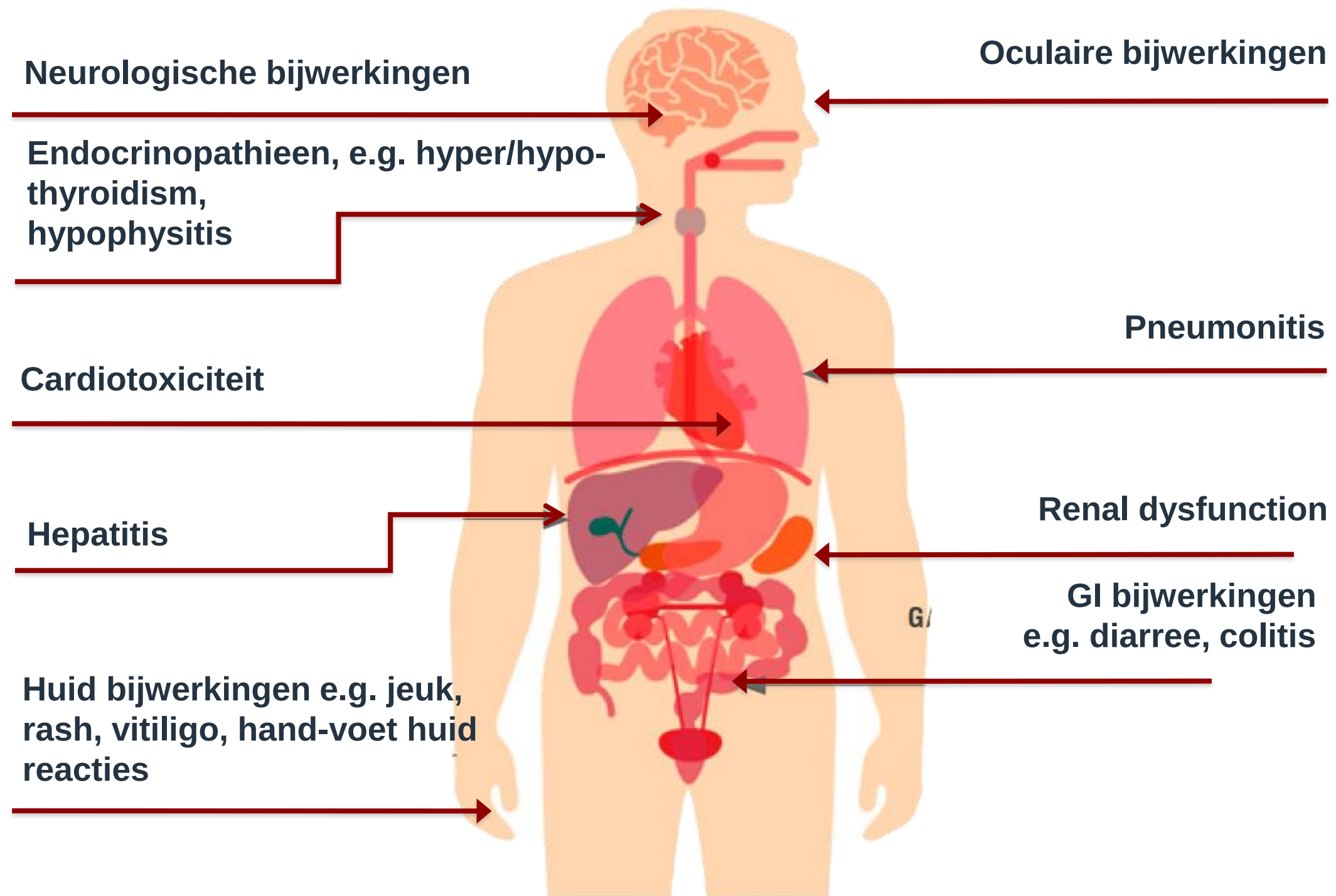
- Richten zich op de T-celactivering of de interactie tussen T-cellen en kankercellen
- **Moduleren het immuunsysteem**
- Herstellen van T-celfunctie om tumorcellen te vernietigen

Andere doelgerichte therapieën

- Richten zich op signaalroutes van kankercellen of andere moleculen op kankercellen
- Werken **direct op kankercellen**
- Remmen de groei van kankercellen, stimuleren kankerceldood, enz.

- **BELANGRIJK: Herstel van de T-celfunctie met checkpointremmers gaat gepaard met specifieke immuungemedieerde bijwerkingen.**

IMMUUNGERELATEERDE BIJWERKINGEN (IRAE'S) VAN IMMUUNCHECKPOINT REMMERS

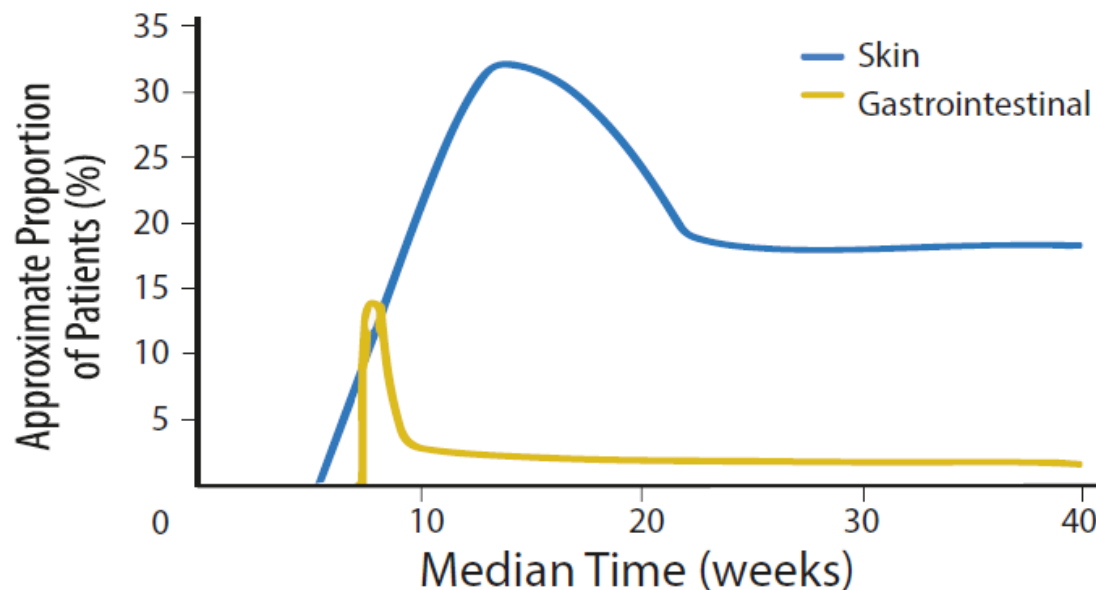


Tijd tot optreden van irAE's

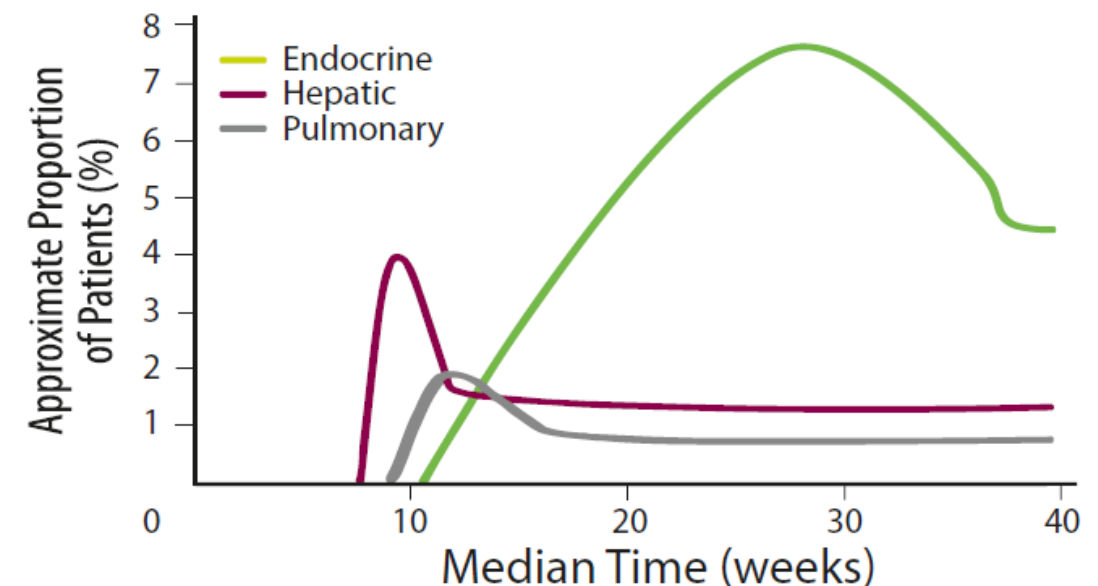
irAE's verschijnen doorgaans binnen een week of maximaal enkele maanden na het begin van de behandeling, maar ze kunnen ook optreden NADAT de behandeling is gestaakt

Vroege herkenning, beoordeling en behandeling van irAE's is ZEER belangrijk!

Most common irAEs ($\geq 10\%$)

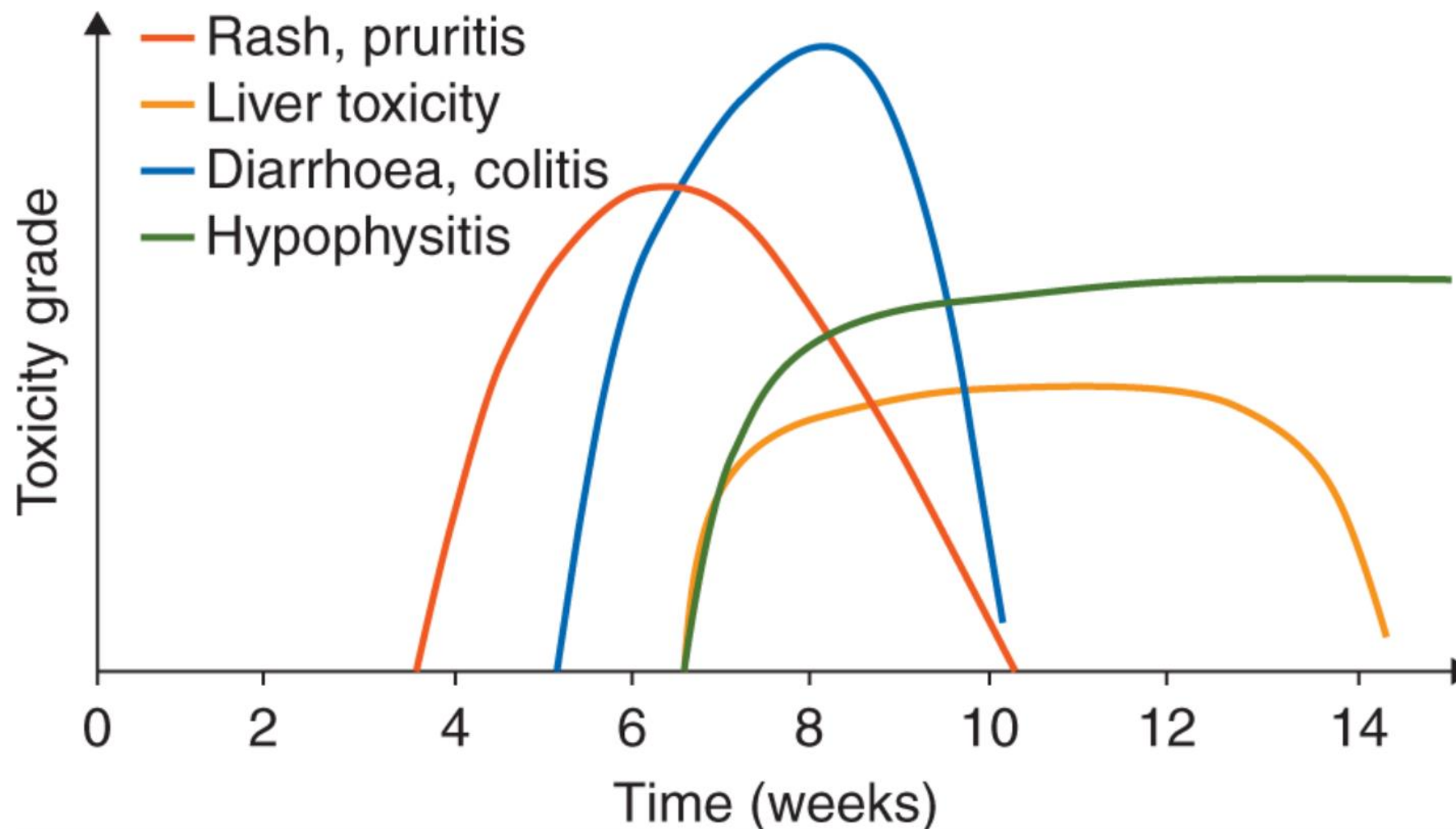


Less common irAEs ($<10\%$)



Bijwerkingen met PD-1-remmers.

Timing van het optreden van immuun gerelateerde bijwerkingen na behandeling met ipilimumab.



PATIËNTENINFORMATIE OVER irAE's

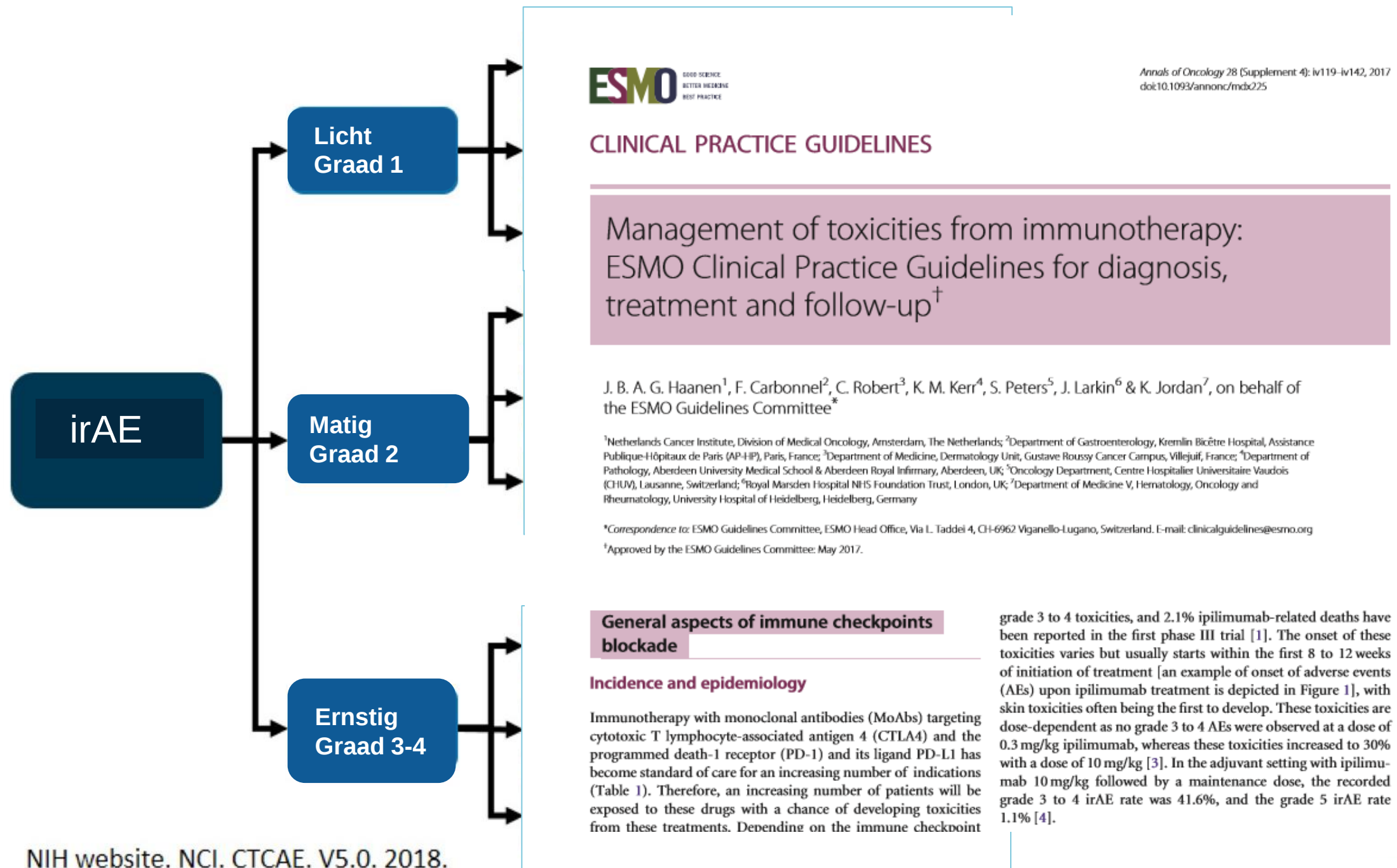
- Start voordat de therapie begint
- Ontwikkel een gemeenschappelijk plan binnen het zorgteam, welke informatiebronnen er in de dagelijkse klinische praktijk gebruikt worden.
- **Doe een 0-meting wbt mogelijke bijwerkingen**
- Wees ervan bewust dat niet alle online informatiebronnen betrouwbaar zijn
- Meerdere bronnen kunnen tot tegenstrijdige informatie leiden
- Continue opleiding van medewerkers moet verplicht zijn

PATIËNTENINFORMATIE OVER IRAE'S

Deze punten die te maken hebben met irAE's moeten bij elke behandelsessie of elk follow-upbezoek herhaald worden:

- irAE's kunnen op elk moment tijdens en na de immuuntherapie optreden.
- De meeste irAE's kunnen succesvol worden behandeld als ze vroeg worden opgespoord.
- Neem direct contact op met uw oncoloog of oncologieverpleegkundige als u last krijgt van een irAE en probeer **NIET zelf de symptomen te behandelen**.
- Neem geen andere medicatie zonder dit met uw oncoloog te bespreken.
- Als er sprake is van opname in een ander ziekenhuis of een andere zorginstelling, zorg er dan voor dat de behandelend oncoloog wordt geïnformeerd.
- Vermoeidheid of zwakte is een vaak voorkomende bijwerking en uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen kan beïnvloed zijn.

OVERZICHT – ALGEMEEN MEDISCH BEHANDELPLAN VOOR irAE's



NB: De behandeling kan afhangen van het type irAE en de lokale praktijken.

COLITIS / DIARREE - OVERZICHT

- Bijwerkingen van het maag-darmstelsel behoren tot de vaakst waargenomen bijwerkingen van CTLA-4-remmers, maar komen minder vaak voor bij PD-1-/PD-L1-remmers
- Ze kunnen op elk moment optreden

Diarree

- Vaak voorkomende bijwerking van behandelingen tegen kanker
- Kan optreden zonder colitis
- Differentiële redenen moeten uitgesloten worden (voedsel, intoleranties, infecties)
- Behandeling met vrij verkrijgbare medicatie (bijv. loperamide) voldoet

Colitis

- Ontsteking van het slijmvlies van het colon
- Kan optreden met of zonder diarree
- Symptomen die afgeleid zijn van diarree: buikpijn, kramp, bloed of slijm in de ontlasting
- Directe behandeling met steroïden is nodig

- **BELANGRIJK: voor elke patiënt moet het stoelgangpatroon vastgelegd worden voor de behandeling begint. ALLE symptomen van het maag-darmstelsel dienen nauwgezet beoordeeld te worden.**

COLITIS/DIARREE – PATIËNTENINFORMATIE

Leg aan de patiënten uit:

- wat colitis is en hoe het ontstaat (ontsteking veroorzaakt door immuuncellen die de bekleding van het colon aanvallen)
- wat de symptomen van colitis zijn
 - Diarree
 - Bloed of slijm in de ontlasting
 - Hevige buikpijn en -kramp
- Dat het belangrijk is om hun stoelgang bij de uitgangssituatie te kennen



Wood L 2019

COLITIS/DIARREE – VERPLEEGKUNDIGE OVERWEGINGEN

Adviseer patiënten om:

- **Eventuele symptomen of andere veranderingen ten opzichte van de Ausgangssituatie ONMIDDELIJK te melden**
- Hun ontlasting te controleren op veranderingen (consistentie, kleur/bloed)
- Bij colitis van lage graad 1,5-2 liter vocht per dag te drinken
- Vezelrijk voedsel te vermijden



	Symptomen	Behandeling
Graad 1	• <3 keer vaker vloeibare ontlasting per dag dan bij baseline • Zich goed voelen	• Symptomatische behandeling: orale vloeistoffen, loperamide, dieet • <i>Ga door met de checkpointremmer</i>
Graad 2	• 4-6 keer vaker vloeibare ontlasting per dag dan bij baseline • OF buikpijn; slijm of bloed in de ontlasting • OF nachtelijke aanvallen	• Prednisolon of overweeg oraal budenoside als er geen sprake is van bloederige diarree • <i>Stop de checkpointremmer</i>
Graad 3 / 4	• >6 keer vaker vloeibare ontlasting per dag dan bij baseline OF gevallen binnen 1 uur na het eten • Een ziekenhuisopname en isolatie is nodig tot een infectie is uitgesloten	• Corticosteroïden • Intraveneus (methyl)prednisolon • Input van de afdeling gastro-enterologie • Infliximab bij geen verbetering/verslechtering • <i>Stop de checkpointremmer permanent</i>

OVERZICHT – IMMUUNGEMEDIEERDE PNEUMONITIS

- Komt vaak voor bij PD-1-/PD-L1-remmers, maar is zeldzaam bij CTLA-4-remmers
- Komt niet vaak voor, maar een aantal populaties hebben een verhoogd risico:
 - Patiënten met NSCLC
 - Patiënten van wie de longen bestraald zijn
 - Patiënten met een medische geschiedenis van COPD

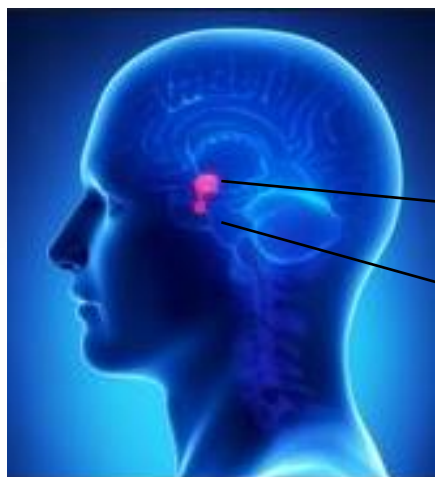
Symptomen

- **BELANGRIJK: Patiënten moeten eventuele symptomen van immuungerelateerde pneumonitis ONMIDDELIJK melden**
 - Dyspneu
 - Droge hoest
 - Toenemende behoefte aan extra zuurstof
- Syndroom van acute interstitiële pneumonitis / diffuse alveolaire beschadiging is levensbedreigend.

Immuungerelateerde pneumonitis – Behandeling

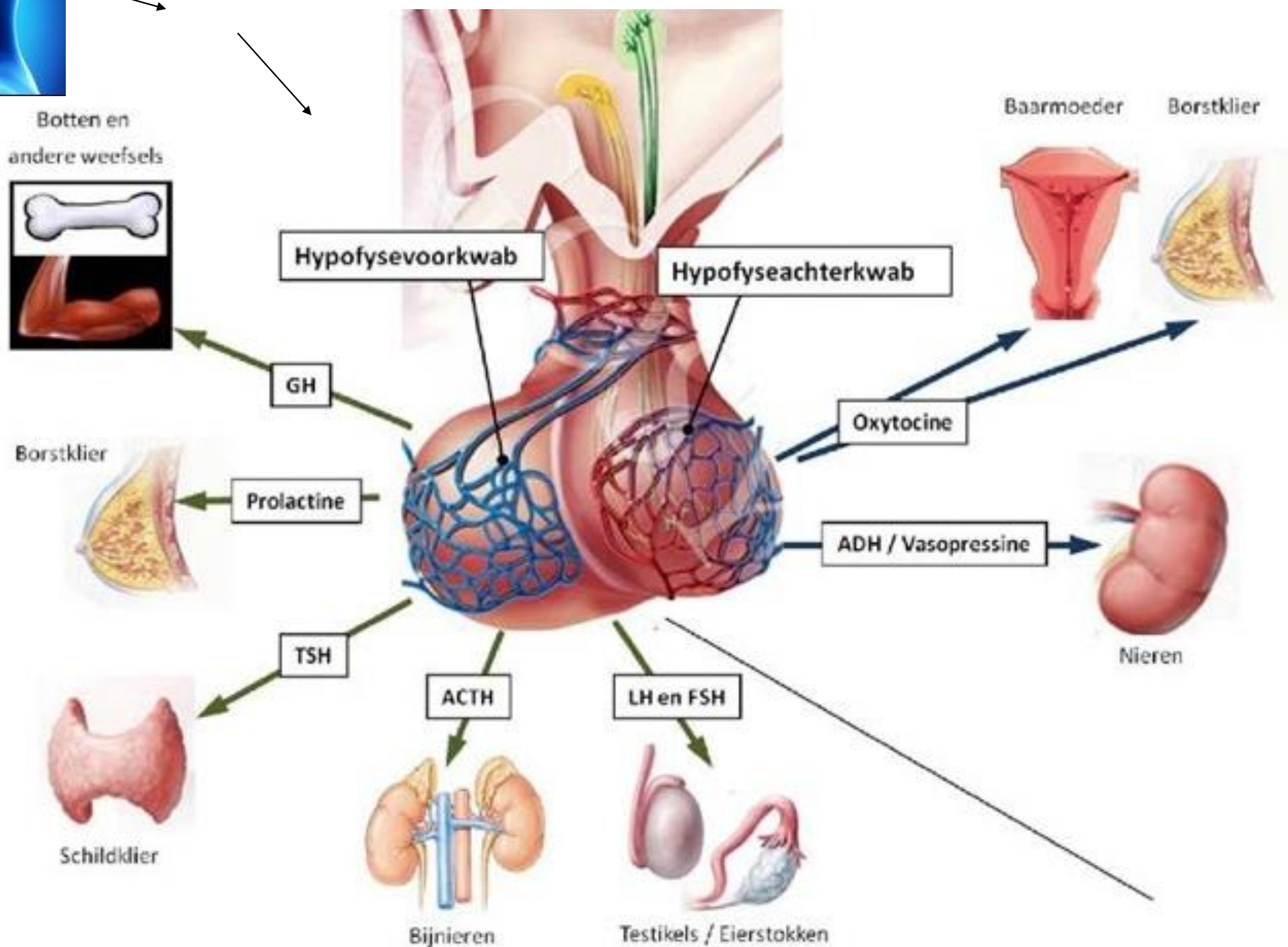
	Symptomen	Behandeling
Graad 1	• Alleen radiografische veranderingen	• Controleer de symptomen elke 2-3 dagen • Voortzetten checkpointremmer • Overweeg uitstel van de checkpointremmer
Graad 2	• Lichte/matige nieuwe symptomen • Dyspneu, hoesten, borstkaspijn	• Antibiotische behandeling bij vermoeden van infectie • Oraal prednisolon als er geen sprake is van een infectie of geen verbetering met antibiotica • Overweeg pneumocystis-profylaxe • Stop de checkpointremmer
Graad 3/4	• Ernstige nieuwe symptomen • Nieuwe/verergerde hypoxie • Levensbedreigend • Moeite met ademen, acuut ademhalingsnoodsyndroom	• Ziekenhuisopname • Intraveneus (methyl)prednisolon • Empirische antibioticabehandeling • Overweeg escalatie en ventilatie • Voeg infliximab of mycophenolaatmofetil toe als er geen sprake is van een verbetering of sprake is van een verslechtering bij gelijktijdige levertoxiciteit • Stopzetting van de checkpointremmer





Endocrinopathieën

hypothalamus



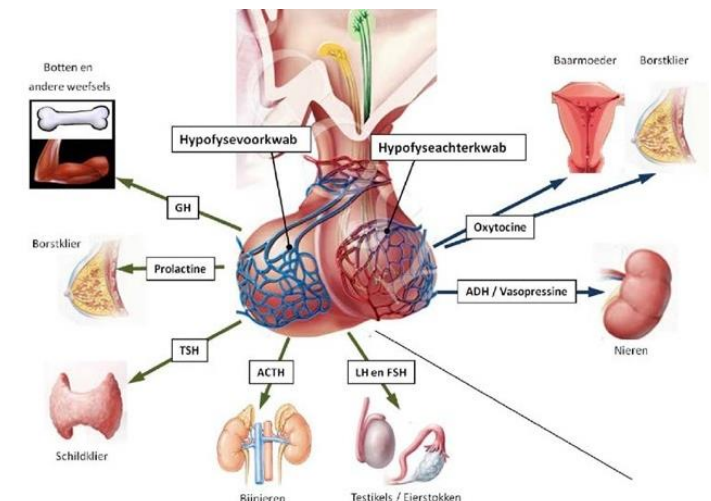
ENDOCRINOPATHIEËN – SCHILDKLIERSTOORNISSEN

Overzicht

- Hypothyreoïdie: vaker voorkomend
- Hyperthyreoïdie: minder vaak voorkomend, vaak van voorbijgaande aard
- Komen vaker voor bij PD-1/PD-L1-remmers of combinatie van CTLA-4- en PD-1/PD-L1-remmers, minder vaak bij CTLA-4-remmers
- Pathogenese kan vergelijkbaar zijn met auto-immuunschildklierziekte

Behandeling

- Regelmatige controle van schildklierfunctie tijdens behandeling (**TSH, T4**)
- **Hormoonsubstitutie therapie voor hypothyreoïdie**
- Dient ook overwogen te worden voor subklinische gevallen met vermoeidheid gerelateerd aan hypothyreoïdie
- Langdurig
- **Bètablokkers voor behandeling van symptomatische patiënten met hyperthyreoïdie**
- Steroïden zijn zelden vereist



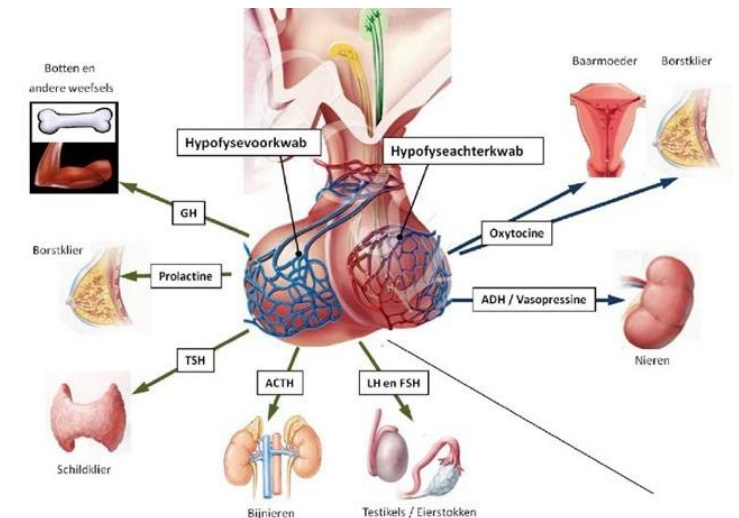
ENDOCRINOPATHIEËN – HYPOFYSITIS

Overzicht

- Komt vaker voor bij CTLA-4-remmers, minder vaak bij PD-1/PD-L1-remmers
- Symptomen zijn onder meer: **hoofdpijn en zichtstoornissen**, symptomen van lage testosteronspiegel
- Gelijktijdige lage spiegels van TSH, adrenocorticotroop hormoon en/of follikelstimulerend/luteïniserend hormoon
- Gezwollen of vergrote hypofyse op hersen-MRI

Behandeling

- **Hormoonsubstitutietherapie direct gestart voor hypofysitis van graad ≥ 2**
- Hoge dosis stereoïden in geval van hoofdpijn en andere neurologische klachten
- **Onderbreking van immuuncheckpointremmer voor hypofysitis van graad ≥ 2 , kan in de meeste gevallen voortgezet worden**



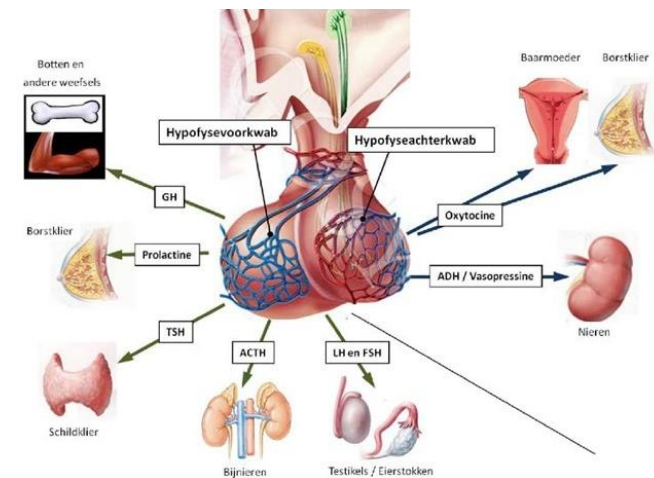
ENDOCRINOPATHIEËN – DIABETES MELLITUS TYPE 1

Overzicht

- De novo diabetes mellitus type 1 treedt op bij <1% van de met checkpointremmers behandelde patiënten
- Komt vaker voor bij PD-1/PD-L1-remmers of combinatie van CTLA-4- en PD-1/PD-L1-remmers

Behandeling

- **Regelmatische controle van bloedglucosespiegel aanbevolen**
- Het is onduidelijk of behandeling met hoge dosis steroiden kan voorkomen dat bètacellen in de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier verloren gaan
- Steroïden kunnen een negatief effect op de diabetescontrole hebben
- Zodra insulinesubstitutie is ingesteld, kan hervatting van de behandeling met checkpointremmer overwogen worden
- Ketoacidose dient volgens lokale richtlijnen behandeld te worden



IMMUUNTHERAPIE GERELATEERDE HUIDREACTIES- OVERZICHT

- Met name bij checkpointremmers
- Ontwikkelen zich doorgaans al vroeg, in de 1^e paar weken
- Indeling gebaseerd op histopathologie
 - Huidontstekingen
 - Immunobulleuze huidlaesies
 - Keratinocytenverandering
 - Immununreactie gemedieerd door verandering van melanocyten
- **Vaak voorkomende huidreacties:**
 - **Erytheem**
 - **Maculopapulaire huiduitslag**
 - **Pustulopapulaire huiduitslag**
- **Zeldzame maar ernstige huidreacties:**
 - Toxische epidermale necrolyse
 - Syndroom van Stevens-Johnson
 - Geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen
- Overige gemelde huidreacties: alopecia areata, stomatitis, cutisxerose en fotosensitiviteit

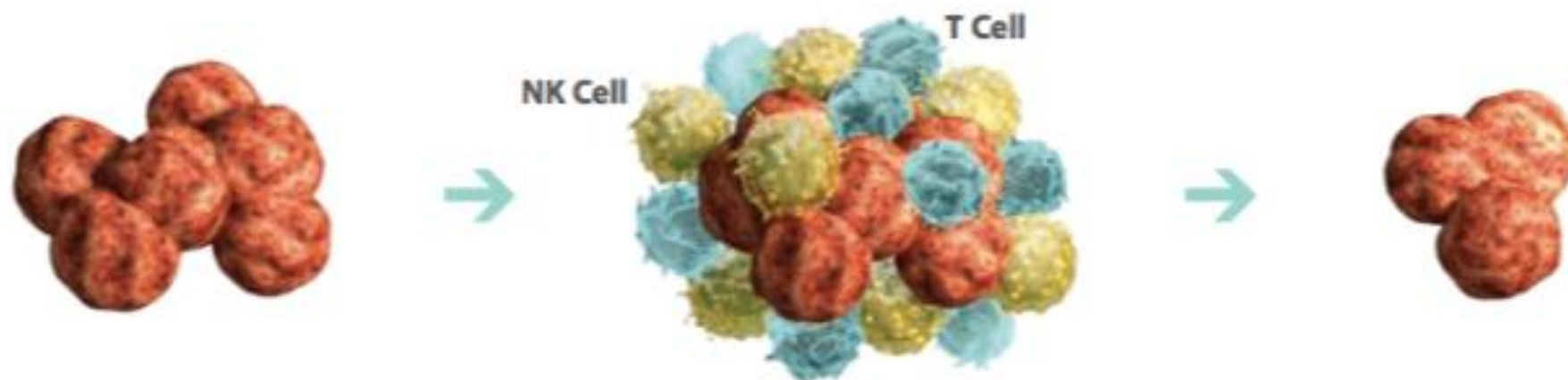


IMMUUNGEMEDIEERDE HUIDREACTIES – BEHANDELING

Verpleegkundige interventies richten zich op graad 1 en 2

	Symptomen	Behandeling
Graad 1	• Huidvlekken/papels die <10% van het lichaamsoppervlak treffen • Met of zonder symptomen (bijv. pruritus, branderig of strak gevoel)	• Vermijd irritatie/zon, gebruikelijke verzachtende middelen • Topische steroïden ± orale of topische antihistamines voor jeuk • Ga door met checkpointremmer
Graad 2	• Huidvlekken/papels die 10-30% van het lichaamsoppervlak treffen • Met of zonder symptomen • Beperkt instrumentele activiteiten in het dagelijks leven	• Als graad 1, plus: • Verhoog sterkte van topische steroïden • Overweeg verwijzing naar dermatologie • Ga door met checkpointremmer

IMMUUNGEMEDIEERDE HUIDREACTIE –PSEUDOPROGRESSIE



Andere immuun gerelateerde bijwerkingen en de symptomen ervan (1)

Aangetast orgaan	Pathologie	Behandeling
Lever	Hepatitis	Doorgaans asymptomatisch en opgespoord door routinematige bloedcontrole Sluit andere oorzaken uit (ziektegerelateerd, gelijktijdige geneesmiddelen, alcohol, infecties) Matig tot ernstig: Corticosteroïden
Zenuwstelsel	Polyneuropathie , verlamming van de fasciale zenuw, demyelinisatie, myasthenia gravis, Guillain-Barré-syndroom, posterieure reversibele leuko-encefalopathie, transversale myelitis, enterische neuropathie, encefalitis en aseptische meningitis	Sluit andere oorzaken uit: progressie van de kanker, activiteit van epileptische aanvallen, infectie en metabole stoornis Matig: Overweeg prednisolon In het geval van aanzienlijke toxiciteit: steroïdentherapie in een hoge dosis (oraal of intraveneus)
Hart	Myocarditis, pericarditis, aritmieën, hartspierziekte, verstoorde ventrikelfunctie	Vroeg overleg met cardioloog Corticosteroïden in een hoge dosis Bij het uitblijven van een snelle reactie, andere immunosuppressieve geneesmiddelen
Spieren, gewrichten en weke delen	Myalgie, artralgie, vasculitis, myositis en temporale arteritis	Licht-matig: pijnstilling en/of NSAID's Matig: prednisolon Ernstig: overleg met reumatoloog, overweeg corticosteroïden in een hoge dosis en TNF-alfa-remmers

Andere immuun gerelateerde bijwerkingen en de symptomen ervan (2)

Aangetast orgaan	Pathologie	Behandeling
Nieren	Nierfunctiestoornis, nefritis 	Routinematige bloedcontrole Vermijd nefrotoxische geneesmiddelen Overweeg systemische behandeling met corticosteroïden als er sprake is van aanzienlijke toxiciteit Ernstig: overleg met nefroloog
Ogen	Ontsteking van de ogen (perifere ulceratieve keratitis, uveïtis en syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada), ontsteking van de oogkas (met de schildklier geassocieerde orbitopathie, idiopathische oogkasontsteking), retinale en choroïdale ziekte	Topische of systemische corticosteroïden VEGF voor choroïdneovascularisatie
Bloed	Dodelijke aplastische anemie, auto-immuunhemolytische anemie, immuuntrombocytopenische purpura	Beste behandeling onbekend, corticosteroïden in een hoge dosis en andere immunosuppressieve geneesmiddelen in nauwe samenwerking met hematoloog
Transplantaten	Risico op acute allograftafstoting	De baten-risicoverhouding dient overwogen te worden voorafgaand aan de behandeling met de checkpointremmer

Management van immuun-gerelateerde bijwerkingen (irAEs)

Immuun-gerelateerde bijwerking	Behandeling graad 2	Behandeling graad 3/4
Pulmonair/Pulmonaal	1 mg/kg/dag*	2 tot 4 mg/kg/dag*
Gastro-intestinaal	lokale richtlijn	1 tot 2 mg/kg/dag*
Hepatisch	lokale richtlijn	1 tot 2 mg/kg/dag*
Renaal	0,5 tot 1 mg/kg/dag*	1 tot 2 mg/kg/dag*
Endocrien	1 tot 2 mg/kg/dag*	*+ mineralocorticoid**
Neurologisch	0,5 tot 1 mg/kg/dag*	1 tot 2 mg/kg/dag*
Dermaal	lokale richtlijn	1 tot 2 mg/kg/dag*

*Glucocorticoïden; i.v. **methyprednisolon** of orale equivalenten

**Fludrocortison

1. Bristol-Myers Squibb B.V. 2016. Management van immuungerelateerde bijwerkingen; Richtlijnen voor behandeling. Opdivo (nivolumab)

Management IR AE

Behandeling Anti-PD-1 hervatten wanneer

- De bijwerking bij graad 1 of minder blijft
- Endocrinopathie van graad 3 of 4 (ernstig of levensbedreigend) die verbetert tot graad 2 of minder en onder controle wordt gehouden door vervangende hormonen

Definitief stoppen anti-PD-1 wanneer

- Behandelingsgerelateerde toxiciteit niet afneemt tot graad 0–1 binnen 12 weken na de laatste dosis
- De dosis corticosteroiden niet binnen 12 weken kan worden verminderd tot ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag
- Een andere episode van ernstige toxiciteit (graad 3) optreedt