

Bijwerkingen van „immune checkpoint” inhibitoren: waar dient een huisarts alert op te zijn?

S. DE KEUKELEIRE¹, T. KERRE², P. OST³, B. DE MOERLOOSE⁴, K. VERMAELEN⁵, L. BROCHEZ⁶, V. KRUSE^{7, 8}

Samenvatting

„Immune checkpoint” inhibitoren, anti-CTLA-4 en anti-PD-1/PDL-1, hebben reeds verscheidene toepassingen binnen de oncologie. Gemetastaseerd melanoom, niet-kleincellig longcarcinoom, niercelfcarcinoom alsook hodgkinlymfoom blijven vooralsnog de belangrijkste indicaties. Gezien het groeiende toepassingsgebied komen meer en meer patiënten in aanmerking voor deze behandeling, wat gepaard gaat met een verhoogde incidentie in immuungerelateerde bijwerkingen of irAEs („immune related Adverse Events”). Deze bijwerkingen kunnen zich op elk ogenblik, in quasi elk orgaan presenteren. Huid, mucosae, maag, darm, lever en galwegen zijn het vaakst aangetast, hoewel ook pulmonale, reumatologische, oftalmologische en hematologische bijwerkingen werden geobserveerd. Indien een arts geconfronteerd wordt met een patiënt onder immuuntherapie die zich aandient met (een) acute klacht(en) en/of aandoening(en) is zijn alertheid en een goede klinische inschatting van de problematiek van groot belang. Het verwittigen van en/of doorverwijzen naar de behandelende oncoloog/hematoloog of, indien het gaat om een ernstige tot levensbedreigende situatie, laten opnemen van de patiënt, gelden als de belangrijkste acties van de arts. Bijgevolg kunnen de irAEs adequaat en in een gespecialiseerde omgeving worden aangepakt. De irAE-werkgroep in het Universitair Ziekenhuis Gent (UZ Gent) tracht richtlijnen te formuleren voor de diagnostiek en de behandeling van deze irAEs, zodat de veiligheid van de patiënt onder immuuntherapie zo goed mogelijk gewaarborgd wordt.

Inleiding

Tumorcellen zijn in staat om via het mechanisme „perifere tolerantie” het immuunsysteem van de gastheer te

omzeilen: T-cellen zullen het antigeen van tumorcellen niet herkennen als lichaamsvreemd en aldus de maligne cellen niet elimineren. In de immunotherapie trachten men dit proces te manipuleren en het immuunsysteem van de gastheer te stimuleren tegen de maligne cellen. CTLA-4 en PD-1/PD-L1 worden hierbij beschouwd als twee van de prominentste aangrijpingspunten. Deze receptoren/liganden gelden als negatieve regulatoren van de T-celimmuunfunctie, met een gereduceerde proliferatie, een verminderde celoverleving en een activering van apoptotische processen binnen de T-cellen om een immunoreactie op de tumorcellen te vermijden (1). De stimulatie van deze „pathways” ontstaat wanneer maligne cellen of antigeen presenterende cellen (APC) een tumorantigeen presenteren aan de T-celreceptoren (2). Het type respons dat tot stand komt in de T-cel is afhankelijk van de immune checkpoint-proteïnes die zich bevinden naast het door MHC gepresenteerde antigeen bv. B7/CD28 (1). Deze kunnen zowel co-stimulerende als inhiberende signalen doorgeven

¹ Student master in de geneeskunde, Universiteit Gent.

² Dienst hematologie, ION/ Immuno-Oncology-Network Ghent, Universitair Ziekenhuis Gent.

³ Dienst radiotherapie, ION/Immuno-Oncology-Network Ghent, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁴ Dienst pediatrie, ION/ Immuno-Oncology-Network Ghent, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁵ Dienst longziekten, ION/ Immuno-Oncology-Network Ghent, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁶ Dienst huidziekten, ION/ Immuno-Oncology-Network Ghent, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁷ Dienst medische oncologie, ION/Immuno-Oncology-Network Ghent, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁸ Correspondentieadres: dr. V. Kruse, dienst medische oncologie, ION/Immuno-Oncology-Network Ghent, Universitair Ziekenhuis Gent, De Pintelaaan 185, 9000 Gent; e-mail: vibeke.kruse@uzgent.be

aan de T-cel inzake diens proliferatie, apoptos, celoverleving en productie van inflammatoire cytokinen (2).

CTLA-4 of CD152 is een welomschreven immune checkpoint, die uitsluitend tot expressie komt op T-cellen gedurende de initiële T-celactivatiefase in de lymfeknopen. Hierbij worden mogelijke autoreactieve T-cellen onschadelijk gemaakt. Wanneer een T-cel in contact komt met een tumorcel, zal receptor CTLA-4 in competitie gaan met receptor CD28 op de T-cel om te interageren met de co-stimulatoire liganden B7-1/B7-2 (CD80/CD86) op de antigeen presenterende (tumor)cel. CD28 beschikt over een lagere affiniteit, maar een langere expressie en stimuleert T-celactivatie, terwijl CTLA-4 een hogere affiniteit, maar een kortere expressie bezit en de T-celactivatie zal remmen. Gezien diens hogere affiniteit lijkt CTLA-4 inderdaad in staat om CD28 te overtreffen voor de interactie met B7-1/B7-2 en aldus een immuunrespons te verhinderen (1, 2). Dit werd bevestigd wanneer inhiberende antistoffen van het CTLA-4 zoals ipilimumab werden toegediend en een toegenomen immuunrespons werd geobserveerd, met een significant sterkere antitumorimmunreactie tot gevolg (2).

PD-1 („Programmed Death 1”) is eveneens een immune checkpoint die bij langdurige TCR-activatie tot expressie komt op de T-cel en tracht de activatie van T-cellen in de perifere weefsels te verhinderen (1). De tumorcel zal het PD1-ligand meer tot expressie brengen in een inflammatoire omgeving, waarop tumorstimulerende processen (proliferatie, angiogenese ...) binnenin de cel worden geactiveerd. De binding PD1/PD1-L verhindert een TCR-gemedieerde positieve signalisatie, die een gereduceerde proliferatie, celoverleving en cytokine-secretie teweegbrengt bij de T-cel (1). Blokkering van zowel CTLA-4 als de PD1/PDL-1 pathways werd alleszins geassocieerd met een gedaalde tumorgroei en een verlengde overleving van de patiënt (2). Figuur 1 geeft een schematisch overzicht weer omtrent de aangrijpingspunten van de immune checkpoint inhibitoren.

Er werden reeds verschillende maligniteiten aangeduid die een indicatie vormen voor de toediening van CTLA-4 en PD-1-monoklonale antistoffen: melanomen, niet-kleincellige longcarcinomen en niercelcarcinomen blijven alsnog het frequentst. De toepassing op andere tumorsoorten lijkt alvast veelbelovend maar verder onderzoek is nog nodig (4).

Ipilimumab (anti-CTLA-4) was de eerste checkpoint inhibitor die in België terugbetaald werd voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom (juni 2012). Sinds

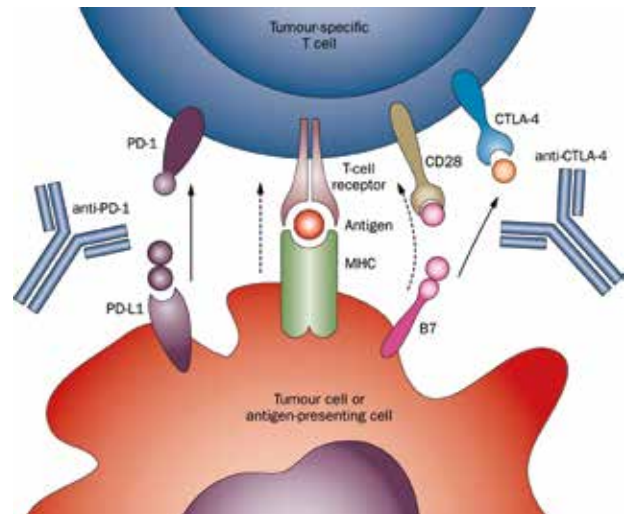


Fig. 1: Algemeen principe van immune checkpoint inhibitoren (3).

1 april 2017 zijn pembrolizumab (anti-PD-1) en nivolumab (anti-PD-1) ook beschikbaar voor deze indicatie. Begin 2017 werden de terugbetalingcriteria voor nivolumab uitgebreid voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, gemetastaseerd niercelcarcinoom en hodgkinlymfoom in monotherapie en in combinatie met ipilimumab voor de diagnose van gemetastaseerd melanoom. Wereldwijd lopen er klinische studies met checkpoint inhibitoren voor andere indicaties, zoals prostaatkanker, pancreaskanker, maag- en slokdarmkanker, hoofd- en halstumoren, blaaskanker, hersentumoren en ook in de pediatrie worden deze geneesmiddelen onderzocht. Het betreft studies met checkpoint inhibitoren in monotherapie, maar ook de combinatie van verschillende soorten immunotherapie, immunotherapie in combinatie met een doelgerichte therapie („targeted therapy”) of immunotherapie in combinatie met radiotherapie worden bestudeerd (<https://clinicaltrials.gov/>) (5, 6).

Gezien het groeiende toepassingsgebied is men aandachtiger voor zowel korte- als langetermijnbijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van immunotherapie. Immers, stimulatie van het immuunsysteem via blokkering van de reeds besproken immune checkpoints kan T-celgemedieerde auto-reactieve bijwerkingen doen ontstaan of de zogenaamde irAEs. Deze bijwerkingen kunnen optreden in quasi elk menselijk orgaan, zijn meestal reversibel na snelle en correcte interventie, en kunnen zich op elk tijdstip gedurende de behandeling presenteren. Er werd een duidelijke discrepantie geobserveerd in het

tijdstip waarop deze aandoeningen zich manifesteren na de therapiestart (6). Huidtoxiciteit ontstaat typisch drie weken na behandeling met ipilimumab, gastro-intestinale bijwerkingen en hepatotoxiciteit meestal na zes tot zeven weken, terwijl de endocriene bijwerkingen zich vaak pas na gemiddeld negen weken voordoen (7, 8).

Men observeerde dat patiënten onder ipilimumab vaker irAEs vertoonden dan patiënten die pembrolizumab of nivolumab kregen. Verder was er vaak sprake van een ernstigere toxiciteit, vaak met nood aan een ziekenhuisopname, wanneer ipilimumab toegediend werd in combinatie met nivolumab (9). Overigens lijken de huid, het colon en de schildklier het vaakst en het vroegst te zijn aangetast (6, 7, 8, 10). Een summier beschrijving van de verschillende irAEs per orgaansysteem, gerangschikt volgens klinische relevantie, bevindt zich hieronder.

Resultaten

Huid en mucosa

Huidtoxiciteit is de vaakst voorkomende irAE geassocieerd aan de behandeling met een checkpoint inhibitor. Bij 50-70% van de patiënten werd een jeukende diffuse maculopapulaire rash geobserveerd 3-4 weken na de eerste toediening van ipilimumab. Zeldzamer, maar niet onfrequent is de vorming van vitiligo, uitgaande van een immuunreactie gericht tegen de melanocyten van de gastheer. Deze aandoeningen zijn geen indicatie voor stopzetten van de behandeling en kunnen meestal eenvoudig symptomatisch behandeld worden (7, 8, 10). Steven-johnsonsyndroom en toxische epidermische necrolyse zijn uitzonderlijke bijwerkingen die evenwel onmiddellijke stopzetting van de checkpoint inhibitor vereisen (8). Vijfendertig tot 70% van de patiënten, die behandeld worden met een anti-PD1-antistof, ervaren verschillende graden van huidtoxiciteit. Opvallend is de hogere incidentie van vitiligo na behandeling met pembrolizumab (rond 10%) vergeleken met ipilimumab (rond 2%). Mogelijk is er een gunstig verband tussen het ontstaan van huidtoxiciteit en respons op therapie: patiënten die een rash of vitiligo ontwikkelen tijdens de behandeling met nivolumab, blijken een overlevingsvoordeel te hebben. Deze associatie werd voorlopig nog enkel genoteerd bij gemetastaseerde melanoom en moet verder bevestigd worden in grotere klinische studies (9). Vijf procent van alle patiënten onder immune checkpoint inhibitoren

klaagt eveneens van een droge mond, waarvoor allereerst orale candidiasis en screening op sjögrensyndroom moeten worden nagegaan (10).

Gastro-intestinaal en hepatobiliair

Diarree is een zeer prevalent fenomeen bij zowel CTLA-4 als PD-1/PDL-1-antistoffen, maar blijkt frequenter onder de CTLA-4-inhibitoren. Dertig tot 44% van alle patiënten onder CTLA-4-antistoffen zal een bepaalde graad van diarree ontwikkelen, en 10-18% een ernstige vorm (graad 3 tot 4) (7, 10). Dit kan eveneens gepaard gaan met abdominale pijn, rectaal bloedverlies, darmobstructie of darmperforatie (met noodzaak tot aanleggen van een colostoma), die alle tekenen kunnen zijn van een enterocolitis. Dit komt vooral voor in het colon descendens (11). Laaggradige vormen van diarree kunnen symptomatisch worden behandeld met voldoende hydratatie, elektrolytentoediening, en eventueel loperamide. Ernstige vormen van diarree (graad 2 of hoger, persisterende klachten voor meer dan 2-3 dagen, verslechtering van de symptomen) of tekenen van enterocolitis vereisen verder onderzoek waarbij een fecesonderzoek, uitsluiten van *Clostridium difficile*, en sigmoidoscopie of coloscopie met biopsies voor definitieve diagnostiek en ter uitsluiting van cytomegalovirus (CMV)-colitis, vooropgesteld kunnen worden. Bij tekenen van enterocolitis lijkt het gebruik van orale corticosteroiden gerechtvaardigd. Bij graad 3-4 diarree moet de toediening van ipilimumab worden gestaakt en intraveneuze (i.v.) corticosteroiden worden toegediend (7, 8).

In 3 tot 9% van de patiënten onder CTLA4-antistoffen werd hepatotoxiciteit gezien. Deze bijwerking komt minder vaak voor bij gebruik van de anti-PD1-antistoffen. Een subklinische hepatotoxiciteit kan zich presenteren met een stijging in het bilirubine en transaminasen. Patiënten met een symptomatische hepatotoxiciteit hebben daarenboven klinische symptomen van hepatitis met koorts en algemene malaise. Deze immuungerelateerde hepatotoxiciteit is eveneens moeilijk te onderscheiden van levermetastasering, virale hepatitis of andere vormen van medicatiegerelateerde hepatotoxiciteit (11). In geval van immuungerelateerde hepatotoxiciteit graad 3-5 worden i.v. corticosteroiden gedurende 24-48 u aanbevolen, gevolgd door een afbouwschema met dexamethason of prednisolon per os (7, 8).

Immuungerelateerde pancreatitis is een minder frequente bijwerking na toediening van een immune

checkpoint inhibitor (1-3%). Het merendeel van de patiënten ervaart dit als asymptomatisch waarbij biochemisch enkel een matige amylase- en lipasestijging wordt bemerkt (8, 10). Sommigen vermelden symptomen met algemene malaise, koorts, nausea en vomitus. Abdominale pijn werd vaker geobserveerd en kan aanwezig zijn in alle gradaties. Ondanks slechts een gering effect op de biochemische veranderingen, is het gebruik van corticosteroiden geïndiceerd bij immuun-gerelateerde pancreatitis. Wanneer een zeer ernstige stijging (graad 3-4) van de pancreatische enzymen wordt gezien, is dit een indicatie voor onmiddellijke en permanente stopzetting van de immune checkpoint inhibitor, ook indien deze asymptomatisch is (11). De behandeling van een ernstigere gastro-intestinale of hepatobiliaire bijwerking gebeurt het best in samenspraak met een gastro-enteroloog.

Pneumologie

Immuun-gerelateerde pneumonitis is een ernstig, levensbedreigend symptoom dat zich uit bij 10% van de patiënten onder PD-1/PDL-1-antistoffen en het vaakst voorkomt bij patiënten met longcarcinomen (12). Bij toediening van ipilimumab werden er gevallen van sarcoïdose gerapporteerd, maar pneumonitis is vreemd genoeg nog niet beschreven bij dit geneesmiddel (13). Er moet alleszins bijzondere aandacht worden besteed aan patiënten onder immune checkpoint inhibitoren die zich aanmelden met symptomen zoals droge hoest, fijne inspiratoire crepitaties bij auscultatie en/of progressieve dyspneu. Bij start van de therapie is het tevens aangewezen om patiënten te screenen op een voorgeschiedenis van thoracale radiotherapie, „chronic obstructive pulmonary disease” (COPD), astma of andere longaandoeningen, aangezien dit de kans op het ontwikkelen van immuun-gerelateerde pneumonitis aanzienlijk verhoogt (12). Indien immuun-gerelateerde pneumonitis wordt bevestigd, kan het gebruik van glucocorticoiden levensreddend zijn. De indicatie voor infliximab wordt soms aangehaald in de wetenschappelijke literatuur, hoewel dit geneesmiddel met de grootste voorzichtigheid gebruikt worden gezien de vaak ernstige bijwerkingen (13).

Endocrinologie

Gemiddeld zes weken na de toediening van ipilimumab kunnen symptomen als hoofdpijn, vertigo, nausea,

diplopie, gedragsstoornissen en gevoel van zwakheid zich manifesteren. Hoewel hersenmetastasering hierbij de belangrijkste differentiële diagnose is, moet ook immuun-gerelateerde hypofysitis in acht worden genomen: dit kan zich voordoen bij 10% van de patiënten (8, 10). Een MRI en een compleet hormonaal bloedbilan (thyroïdstimulerend hormoon (TSH), T4, cortisol, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH), estradiol, testosteron) kunnen hierbij uitsluitel geven. Toediening van hydrocortison en advies van een endocrinoloog worden hierbij aanbevolen, en vaak is in eerste tijd een opname vereist. Hoewel patiënten kunnen herstellen, is men bij hypofysaire insufficiëntie vaak genoodzaakt tot chronische hormoontherapie (4, 12).

Schildklierproblematiek is eveneens een belangrijke bijwerking bij immune checkpoint inhibitoren. Deze bijwerking wordt vaker gezien bij de anti-PD1-inhibitoren dan bij anti-CTLA-4. De diagnose wordt gesteld op basis van een hormonaal bilan met T3, T4, TSH en eventueel anti-TPO (thyroïdperoxidase) en TSI („thyroid stimulating immunoglobulin”). Hypothyreoïdie is hierbij frequenter dan hyperthyreoïdie en wordt het best behandeld met levothyroxine. Enkele gevallen van thyreoïditis met hyperthyreoïdie werden genoteerd na behandeling met PD-1 en PD-L1. Hiervoor worden niet-selectieve bètablokkers en een afwachtende houding aanbevolen, gezien de meestal spontane regressie (10, 14). Een endocrinologisch advies is steeds aangewezen.

Reumatologie

Musculoskeletale bijwerkingen, zoals artralgie, myalgie en spierspasmen zijn algemene bijwerkingen gerelateerd aan een behandeling met checkpoint inhibitoren. Artralgie is een van de vaakst voorkomende bijwerkingen tijdens behandeling met anti-PD1 en werd beschreven bij 9-20% onder pembrolizumab en 5-13% onder nivolumab. Hoewel de gegevens enkel gebaseerd zijn op gevallenstudies uit verscheidene clinical trials schat men dat 5% van alle patiënten onder ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab (anti-PDL-1) klinische symptomen dragen van een ernstige inflammatoire polyarthritis (8, 10). De patiënt meldt zich meestal met nieuwe of exacerberende gewrichtsklachten sinds de opstart van de immunotherapie: ochtendstijfheid gedurende 30 min-1 uur, stijfheid bij sedentaire activiteiten, zwelling, pijn,

roodheid en warmte ter hoogte van de gewrichten zijn hierbij het frequentst. Deze problematiek wordt vaak onderkend, en kan daardoor desastreuze gevolgen hebben met ernstige malformaties van de gewrichten. Met vroegtijdige herkenning van de symptomen, toediening van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) of corticosteroiden en evaluatie door een reumatoloog kunnen de gewrichten van de patiënt gespaard worden, waardoor heel wat aan levenskwaliteit kan worden gewonnen op lange termijn (15).

Neurologie

Neurologische symptomen na toediening van CTLA4-antistoffen beslaan voornamelijk perifere neurologische aandoeningen, waarvan hoofdzakelijk focale of perifere neuropathie, zowel sensorisch als motorisch, met symptomen gelijkend op Guillain-Barré en meningoradiculitis. Bovendien werden enkele gevallen genoteerd met myositis, encefalopathieën, vasculitis t.h.v. het centrale zenuwstelsel, exacerbaties van multiple sclerose (MS) en zowel myasthenische als posterieur reversibel encefalopathie-achtige syndromen (11, 16). Bij vermoeden van een neurologische bijwerking op een checkpoint inhibitor is het aangewezen om dringend een neurologisch advies aan te vragen.

Nefrologie

Anti-PD1, CTLA-4-inhibitie of de combinatie van beide gaf bij 1% van de patiënten tekenen van nierfalen, waaronder interstitiële nefritis, granulomateuze nefritis en glomerulaire lupus-nefropathie (17). De nefritis manifesteerde zich gemiddeld een twaalfmaal maanden na de eerste toediening met CTLA-4- of PD1-inhibitoren (18). Toediening van systemische glucocorticoiden bij patiënten onder ipilimumab toonde positieve resultaten waarbij geleidelijk herstel van de nierfunctie werd bekomen (19).

Oftalmologie

Zeldzamer als bijwerking van de CTLA-4-antistoffen is de vorming van episcleritis of uveïtis, voorkomend bij minder dan 1% van de patiënten. Wel hadden de patiënten met colitis of diarree een verhoogd risico op het ontwikkelen van episcleritis of uveïtis. De symptomen (fotofobie, wazig zicht, xeroftalmie, pijnlijk oog)

manifesteren zich gewoonlijk na gemiddeld een tweetal maanden en kunnen meestal eenvoudig onder controle worden gebracht met o.a. topische corticosteroiden (11).

Hematologie

Auto-immune anemie, trombopenie, neutropenie, pancytopenie, aplastische anemie en (zeer zeldzaam) verworven hemofilie werden benevens gerapporteerd als bijwerking bij checkpoint inhibitoren (17). Deze uitingsvormen van cytopenie bleken vaker aanwezig te zijn wanneer de indicatie lymfomen (o.a. B-lymfomen) betrof, in tegenstelling tot solide tumoren waarbij deze bijwerkingen zich uiterst zelden voordoen (20). Vanzelfsprekend moeten zuiver hematologische oorzaken worden uitgesloten met verscheidene diagnostische tests zoals een perifeer bloedonderzoek, reticulocytentelling, coombstest, stollingstesten als ook een beenmergonderzoek (17).

Besluit

Een patiënt onder immune checkpoint inhibitoren eist intensieve opvolging door zowel de specialist als de huisarts. Beiden moeten in staat zijn om duidelijke alarmsymptomen die doorverwijzing of onmiddellijke therapie vereisen te herkennen en adequaat aan te pakken. Veelal is hiervoor een doorverwijzing naar een gespecialiseerd centrum noodzakelijk. Immunosuppressiva zoals glucocorticosteroiden (topisch, peroraal of intraveneus) zijn onontbeerlijk in de behandeling van „immune related Adverse Events” (irAEs). Echter, soms blijkt deze therapie onvoldoende doeltreffend waardoor gespecialiseerde medicatie (bv. infliximab), stop van de immuuntherapie tot zelfs hospitalisatie noodzakelijk worden.

Het UZ Gent richtte een netwerk op bestaande uit orgaanspecialisten met specifieke ervaring in de behandeling van irAEs. Dit netwerk, de zogenaamde irAE-werkgroep, is een onderdeel van Immuno-Oncology-Netwerk-Ghent (ION-Gent). De doelstelling van dit netwerk is een veilige toediening van immunotherapie. Er werden gedetailleerde richtlijnen uitgeschreven voor de behandeling en de diagnostiek van irAEs, alsook procedures opgesteld om een snelle verwijzing te garanderen. In de nabije toekomst zullen steeds meer kankerpatiënten met immunotherapie behandeld worden, in monotherapie of in combinatie met

andere antikankerbehandelingen. Helaas betekent deze ontwikkeling ook dat er in de klinische praktijk meer bijwerkingen zullen worden gezien. Met de irAE-werkgroep wil men zich adequaat voorbereiden op deze evolutie. De richtlijnen voor diagnostiek en behandeling, opgesteld in het UZ Gent, zullen steeds aangepast worden op basis van nieuwe gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, steeds met patiëntveiligheid als centraal element.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Immune checkpoint inhibitors in general practice: a brief description of side effects and alarming symptoms

The checkpoint inhibitors targeting CTLA4 (ipilimumab), PD-1 (nivolumab) and PDL-1 (pembrolizumab) have become a part of the daily clinical practice in the management of stage IV melanoma, renal cell carcinoma (RCC), non small cell lung cancer (NSCLC) and Hodgkin-lymphoma patients. Worldwide trials are ongoing investigating these drugs in other malignancies as well. The clinical results are promising and it is very likely that even more patients will be treated with checkpoint inhibitors in the near future. Unfortunately, this evolution is also associated with an increasing incidence of immune related adverse events (irAEs). These side effects can occur at any time point during treatment, and all organ systems can be involved. Skin, mucosae, intestine, liver and endocrine organs are affected most frequently, although pulmonary, neurological, rheumatologic, ophthalmologic and hematologic side effects were also observed. Every physician who takes care of a patient treated with a checkpoint inhibitor, should be familiar with these side effects in order to guarantee prompt referral in case of alarm symptoms. If an irAE is suspected, the treating physician should be informed immediately, given the risk of a fast deterioration within a few hours to days. Self-administration is strongly discouraged. Sometimes an irAE can be treated polyclinically, while other irAEs need hospitalization or even ICU-care. A correct diagnosis and fast intervention

is of the utmost importance. At the Ghent University Hospital an irAEs-working group of organ specialists with experience in dealing with irAEs is created. Institutional guidelines were written out. The purpose of this working group is to insure the patients' safety at all times during treatment with immune checkpoint inhibitors.

Literatuur

1. PARDOLL DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; *12*: 252-264.
2. BUCHBINDER EI, DESAI A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. *Am J Clin Oncol* 2016; *39*: 98-106.
3. DRAKE CG, LIPSON EJ, BRAHMER JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; *11*: 24-37.
4. POSTOW MA, CALLAHAN MK, WOLCHOK JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; *33*: 1974-1982.
5. BARBEE MS, OGUNNIYI A, HORVAT TZ, DANG TO. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann Pharmacother* 2015; *49*: 907-937.
6. CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; *27*: 559-574.
7. WEBER JS, KÄHLER KC, HAUSCHILD A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; *30*: 2691-2697.
8. NAIDOO J, PAGE DB, LI BT, CONNELL LC, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; *26*: 2375-2391.
9. LARKIN J, HODI FS, WOLCHOK JD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; *373*: 1270-1271.
10. MICHOT JM, BIGENWALD C, CHAMPIAT S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; *54*: 139-148.
11. KAEHLER KC, PIEL S, LIVINGSTONE E, SCHILLING B, HAUSCHILD A, SCHADENDORF D. Update on immunologic therapy with antiCTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol* 2010; *37*: 485-498.
12. O'KANE GM, LABBÉ C, DOHERTY MK, YOUNG K, ALBABA H, LEIGHL NB. Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death Protein-1 Axis Inhibitors in Lung Cancer. *Oncologist* 2016; *1-11*. Online beschikbaar via: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0164>
13. NISHINO M, SHOLL LM, HATABU H, RAMAIYA NH, HODI FS. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 2015; *373*: 288-290.
14. ORLOV S, SALARI F, KASHAT L, WALFISH PG. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; *100*: 1738-1741.

15. CAPPELLI LC, BINGHAM CO, SHAH AA. Inflammatory arthritis due to immune checkpoint inhibitors : challenges in diagnosis and treatment. *Immunotherapy* 2017; 9: 5-8.
16. CUZZUBBO S, JAVERI F, TISSIER M, ROUMI A, BARLOG C. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 73: 1-8.
17. FREEMAN-KELLER M, KIM Y, CRONIN H, RICHARDS A, GIBNEY G, WEBER JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 886-894.
18. VILLADOLID J, AMIN A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 560-575.
19. FORDE PM, ROCK K, WILSON G, O'BYRNE KJ. Ipilimumab-induced immune-related renal failure—a case report. *Anticancer Res* 2012; 32: 4607-4460.
20. ARMAND P, NAGLER A, WELLER EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4199-4206.