

Wat zijn de  
**bijwerkingen van  
immuuntherapie?**

Laat ons een  
aantal van uw vragen  
beantwoorden.

**ESMO-serie patiëntgidsen**

gebaseerd op de klinische praktijkrichtlijnen van ESMO

# Bijwerkingen van immuuntherapie en de aanpak ervan

## Een ESMO-gids voor patiënten

### Patiëntinformatie gebaseerd op de klinische praktijkrichtlijnen van ESMO

Deze gids is opgesteld om u en uw familie, vrienden en verzorgers meer te vertellen over de bijwerkingen die **immuuntherapie** kan hebben en hoe die worden aangepakt. Hierin vindt u informatie over de meest voorkomende toxiciteiten (schadelijke effecten) van moderne immuuntherapieën (zogenoeten '**checkpointremmers**'), hoe uw oncologisch team deze symptomen zal aanpakken en enkele strategieën die u zelf kunt toepassen om de effecten ervan te beperken.

De medische informatie in dit document is gebaseerd op de klinische praktijkrichtlijnen van ESMO voor de aanpak van toxiciteit van **immuuntherapie**, die bedoeld zijn om artsen te helpen met de diagnose, behandeling en follow-up van deze voorvallen. Alle klinische praktijkrichtlijnen van ESMO zijn opgesteld en beoordeeld door toonaangevende experts, aan de hand van bewijs dat uit de meest recente **klinische studies**, onderzoek en expertise is verkregen.

De informatie in deze gids is niet bedoeld als vervanging van het advies van uw arts. Uw arts kent uw volledige medische voorgeschiedenis en zal u begeleiden bij de beste behandeling voor u.

Deze gids is ontwikkeld en beoordeeld door:

**Vertegenwoordigers van de European Society for Medical Oncology (ESMO):** John Haanen, Karin Jordan, Francesca Longo, Jean-Yves Douillard, Svetlana Jezdic, Claire Bramley

**Vertegenwoordigers van de European Oncology Nursing Society (EONS):** Anita Margulies, Ada Kinneally

**Vertegenwoordiger van Lung Cancer Europe:** Regine Deniel Ihlen

**Vertegenwoordiger van Women Against Lung Cancer:** Stefania Vallone

**Vertegenwoordiger van International Kidney Cancer Coalition:** Rachel Giles

**Vertegenwoordiger van Melanoma Patient Network Europe en MelanomeFrance:** Gilliosa Spurrier

Deze gids is vertaald door een professionele vertaler en gevalideerd door Loes M. Pronk.

De in **kleur** gemarkeerde woorden staan in de woordenlijst aan het eind van het document verklaard.

- 2** Een ESMO-gids voor patiënten
- 4** Bijwerkingen van immuuntherapie: een samenvatting van de belangrijkste informatie
- 7** Het immuunsysteem en kanker
- 11** Het concept van immuno-oncologie
- 14** Hoe verschilt moderne immuuntherapie van chemotherapie en tumorgerichte geneesmiddelen?
- 16** Wat zijn de bijwerkingen van immuuntherapie?
- 21** Hoe worden bijwerkingen van immuuntherapie aangepakt?
- 28** Referenties
- 29** Verklarende woordenlijst

# Bijwerkingen van immuuntherapie: een samenvatting van de belangrijkste informatie

## Het immuunsysteem en kanker

- Het **immuunsysteem** bestaat uit vele verschillende componenten in het lichaam.
  - Sommige werken als fysieke/chemische barrières (huid, **hoornvlies**, membranen in de **luchtwegen**, het **maagdarmkanaal**, de **urinewegen** en het **voortplantingsstelsel**).
  - Andere maken en/of circuleren gespecialiseerde **immuuncellen** (het **lymfevatenstelsel**, het **beenmerg**, de **milt** en de **thymusklier**).
- De rol van het **immuunsysteem** is om het lichaam te verdedigen tegen gevaren zoals **micro-organismen** (**bacteriën**, **virussen**, **schimmels**) en kankercellen.
- Na de fysieke/chemische barrières van het lichaam bestaat de volgende verdedigingslinie uit **witte bloedcellen** (**leukocyten**) die **micro-organismen** of abnormale cellen (zoals kankercellen) opzoeken en aanvallen.
  - **T-cellen** zijn **witte bloedcellen** die een belangrijke rol spelen in de **verworven immuunreactie** – waarbij elke **T-cel** specifiek een bepaald **antigeen** leert kennen en herkennen.
  - **T-cellen** worden geactiveerd via een 'slot en sleutel'-mechanisme waardoor ze kankercellen kunnen herkennen, aanvallen en doden.
- Waarschijnlijk worden veel kankers voorkomen door surveillance van het **immuunsysteem** en vernietiging van abnormale cellen. Maar kankercellen kunnen het **immuunsysteem** op verschillende manieren te slim af zijn.

## Het concept van immuno-oncologie

- Terwijl **chemotherapie** of **tumorerichte geneesmiddelen** direct de groei en woekering van tumorcellen treffen, maken **immuno-oncologische** geneesmiddelen gebruik van het natuurlijke anti-kanker-**immuunsysteem** om de kanker aan te vallen en te vernietigen.
- Manipulatie van **immuuncheckpoints** is het allernieuwste op het gebied van **immuno-oncologie**.
  - **Immuuncheckpoints** zijn bedoeld om de **immuunreactie** uit te schakelen en zo **auto-immuniteit** en schade aan gezonde cellen te voorkomen. Maar kanker kaapt dit mechanisme door **T-cellen** te 'deactiveren' zodra ze de kanker hebben herkend, waardoor de aanval en vernietiging van een kankercel wordt voorkomen.
  - **Checkpointremmers** zoals **CTLA-4-remmers** en **PD-1-routeremmers** (twee typen die al in de kliniek beschikbaar zijn) of **PD-L1-remmers** (één type in de kliniek beschikbaar) voorkomen deze deactivering en versterken de anti-**tumor-immuunreactie** van het lichaam.

## Hoe verschilt moderne immuuntherapie van chemotherapie en tumorgerichte geneesmiddelen?

- **Chemotherapie** is het gebruik van een of meer geneesmiddelen om **tumorcellen** te vernietigen op grond van het feit dat deze cellen zich doorgaans snel delen. Bijwerkingen worden veroorzaakt door schade aan normale cellen, vooral cellen die zich ook snel delen, zoals de cellen in het **beenmerg**, de **haarzakjes** en het **maagdarmkanaal**.
- **Tumorgerichte geneesmiddelen** werken specifiek tegen moleculaire doelwitten in kankercellen die in weefsel- en bloedmonsters geïdentificeerd zijn. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om sommige kankertypen bij geselecteerde patiënten te behandelen op basis van moleculaire kenmerken van hun **tumoren**. In het algemeen wordt verwacht dat deze geneesmiddelen minder bijwerkingen op normale cellen hebben dan **chemotherapie**, maar de bijwerkingen van **tumorgerichte geneesmiddelen** kunnen ook aanzienlijk zijn en hangen grotendeels af van het doelwit van het geneesmiddel.
- Omdat moderne **immuuntherapie** met **checkpointremmers** de natuurlijke beveiliging van het lichaam tegen immuun-overactivering blokkeert, kan ook deze therapie normale weefsels treffen en leiden tot **auto-immuun**-bijwerkingen. Dit is een andere klasse van voorvallen dan die van **chemotherapie** en **tumorgerichte geneesmiddelen**, en vereist een andere aanpak.

## Wat zijn de bijwerkingen van immuuntherapie?

- Immuungerelateerde bijwerkingen van de behandeling met **checkpointremmers** kunnen elk orgaan of weefsel treffen, maar het vaakst de huid, het **colon**, de longen, lever en **endocriene** organen (zoals de **hypofyse** of de **schildklier**).
- De meeste van deze bijwerkingen zijn licht tot matig van aard en omkeerbaar als ze vroeg worden opgemerkt en passend worden aangepakt. Dus de belangrijkste actie die u kunt ondernemen, is uw arts of oncologisch team te vertellen over eventuele nieuwe of verergerde symptomen, of symptomen waarover u zich zorgen maakt.
- Bijwerkingen van behandeling met **checkpointremmers** verschijnen doorgaans binnen enkele weken of maanden na het begin van de behandeling, maar kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden – soms al dagen na de eerste infusie, maar ook pas een jaar nadat de behandeling is beëindigd.
- De vaakst voorkomende bijwerkingen van **CTLA-4-remmers** en **PD-1/PD-L1-routeremmers** zijn huidsymptomen (zoals uitslag en jeuk), terwijl symptomen in het **maagdarmkanaal** (zoals **diarree**) vaker bij **CTLA-4-remmers** lijken voor te komen. Symptomen in de longen en stoornis van de **schildklier** lijken vaker bij **PD-1/PD-L1-routeremmers** voor te komen.

## Hoe worden bijwerkingen van immuuntherapie aangepakt?

- Bijwerkingen van **checkpointremmers** worden allemaal aangepakt volgens enkele gemeenschappelijke basisprincipes:
  - Voorvallen van graad 1 (lichte ernst) of graad 2 (matige ernst) worden in het algemeen symptomatisch aangepakt, zonder onderbreking of permanent stoppen van de behandeling.
  - Patiënten met aanhoudende symptomen van graad 2 moeten misschien een of meer doses overslaan (naast het krijgen van symptomatische behandeling) totdat hun symptomen zijn verbeterd.

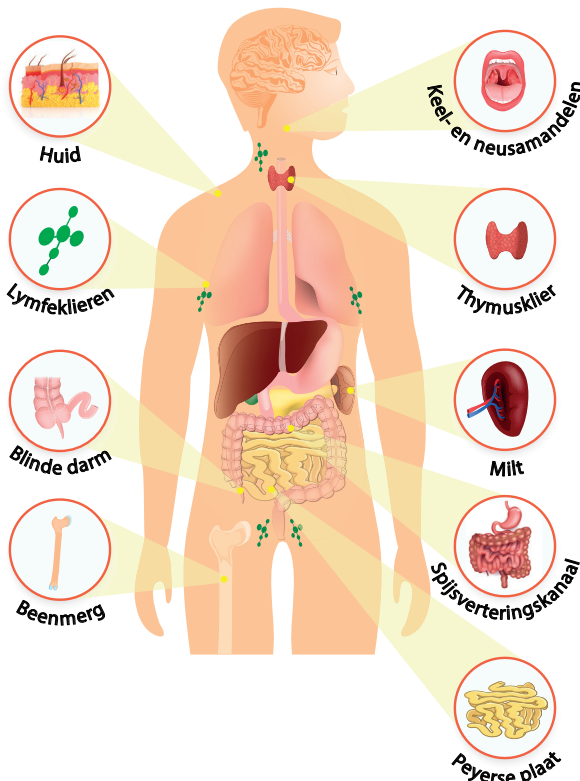
## Bijwerkingen van immuuntherapie

- Voor patiënten met symptomen van graad 3 (ernstig) of graad 4 (zeer ernstig) zal de behandeling doorgaans worden gestopt. Die patiënten worden gewoonlijk doorverwezen naar een specialist, bijvoorbeeld een **dermatoloog**, bij ernstige huidsymptomen.
- **Orale of intraveneuze corticosteroïden** of andere **immunosuppressiva** worden gebruikt voor ernstige of aanhoudende bijwerkingen. Het gebruik ervan lijkt de werkzaamheid van de behandeling met **checkpointremmers** niet te verminderen.
- Als u permanent moet stoppen met de behandeling met een **immuun-checkpointremmer**, zou dit geen negatieve invloed op de reactie van uw kanker moeten hebben.

## Het immuunsysteem en kanker

### Wat is het immuunsysteem?

Het menselijke **immuunsysteem** omvat het **lymfevatenstelsel**, het **beenmerg**, de **milt** en de **thymusklier**. Samen maken en/of circuleren ze gespecialiseerde **immuuncellen**. De huid, het **hoornvlies** van het oog en de membranen van de **luchtwegen**, het **spijsverteringskanaal**, de **urinewegen** en het **voortplantingsstelsel** werken als fysieke/chemische barrières tegen **micro-organismen** zoals **bacteriën** en **virussen**. Het **beenmerg** en de **thymusklier** zijn primaire **lymfoïde** organen waarin **witte bloedcellen** worden aangemaakt en/of zich vermenigvuldigen. **Witte bloedcellen** zijn een groep van **immuuncellen** die een centrale rol spelen bij effectieve immuniteit.



Het **immuunsysteem** bestaat uit vele verschillende onderdelen in het lichaam. Sommige daarvan werken als fysieke/chemische barrières (huid, **hoornvlies**, membranen in de **luchtwegen**, het **spijsverteringskanaal**, de **urinewegen** en het **voortplantingsstelsel**). Andere zorgen voor de aanmaak en/of circulatie van gespecialiseerde **immuuncellen** (het **lymfevatenstelsel**, het **beenmerg**, de **milt** en de **thymusklier**).

## Wat is de functie van het immuunsysteem?

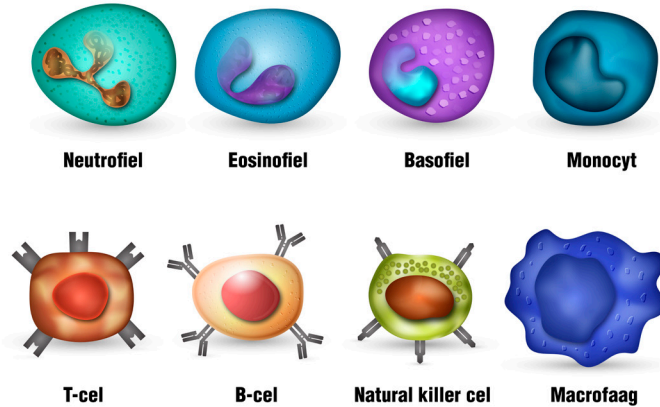
**Het immuunsysteem verdedigt het lichaam tegen infecties en kanker**

De rol van het **immuunsysteem** is het verdedigen van het lichaam tegen lichaamsvreemde of gevaarlijke indringers, zoals **micro-organismen (bacteriën, virussen, schimmels)** en kankercellen. Om dit effectief te doen, moet het **immuunsysteem** onderscheid kunnen maken tussen lichaamseigen (normale cellen die bij de persoon horen) en niet-lichaamseigen (abnormale cellen of organismen/deeltjes die lichaamsvreemd zijn). Een normale **immuunreactie** behelst:

1. Herkenning van mogelijk schadelijke **antigenen**.
  - Deze kunnen afkomstig zijn van buiten het lichaam, bijv. van binnendringende **bacteriën**, of van binnen het lichaam, bijv. normale cellen die **gemuteerd** zijn en mogelijk **kwaadaardig** worden of dat al zijn.
2. Activering en mobilisatie van cellulair verdediging en verdediging met **antilichamen**.
3. Aanval op de indringer of abnormale cel.
4. Beëindiging van de aanval zodra de dreiging is weggenomen.

Naast de fysieke/chemische barrières van het lichaam bestaat een andere verdedigingslinie uit **witte bloedcellen (leukocyten)** die zich door het bloed bewegen, en weefsels en organen binnengaan, op zoek naar **micro-organismen** of abnormale cellen om die aan te vallen. Er zijn verschillende typen **witte bloedcellen** die verschillende functies hebben, die uiteenlopen van het direct aanvallen en doden van indringers of abnormale cellen tot het afgeven van speciale stoffen die de **immuunreactie** door andere cellen versterken.





Er zijn veel verschillende typen **leukocyten** die elk een specifieke functie in de **immuunreactie** hebben.

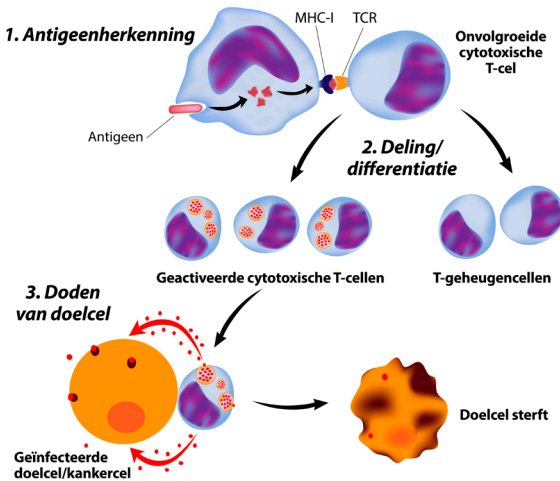
De **immuunreactie** bestaat uit twee typen:

- **Aangeboren immuniteit:** deze is snel maar niet specifiek – er is geen eerder contact met de indringer of abnormale cel nodig voor deze reactie. De aangeboren reactie wordt geactiveerd als reactie op mogelijk schadelijke ziekteverwekkers zoals **bacteriën** en **virussen**.
- **Verworven immuniteit:** deze is langzamer, maar specifiek – het **immuunsysteem** 'leert' de indringer/abnormale cel te herkennen en kan deze bij een volgend contact efficiënter aanvallen. Het proces van **verworven immuniteit** is de basis voor vaccinaties.

De **verworven immuniteit** wordt gemanipuleerd voor het therapeutisch voordeel ervan bij kankerbehandeling en wordt daarom hieronder uitgebreider besproken.

De belangrijkste typen **immuuncellen** die betrokken zijn bij de **verworven immuniteit** zijn **B-cellen** en **T-cellen**, die samenwerken om indringers of abnormale cellen te vernietigen. Om lichaamsvreemde organismen/deeltjes of abnormale cellen te herkennen, hebben **T-cellen** de hulp nodig van gespecialiseerde cellen die samen '**antigeen-presenterende cellen**' worden genoemd. Deze cellen slokken de indringer of abnormale cel op en breken hem af tot stukjes zodat **antigenen** van de indringer of abnormale cel zichtbaar worden voor **T-cellen**.

## Activering en werking van cytotoxische T-cellen



1. T-cellen kunnen antigenen pas herkennen nadat deze zijn verwerkt door **antigeen-presenterende cellen**, gecombineerd met 'major histocompatibility complex' (MHC) en gepresenteerd op een speciale **T-celreceptor (TCR)** op het oppervlak van de T-cel.
2. De combinatie **antigeen/MHC** die op deze manier gepresenteerd wordt, werkt als een 'sleutel' die past op het TCR-'slot' en leidt tot activering van de T-cel (een proces dat 'priming' wordt genoemd). Geactiveerde T-cellen vermenigvuldigen en differentiëren zich tot antigeen-specifieke T-cellen en een kleine groep **geheugencellen** (die zich het specifieke **antigeen** zullen herinneren bij nieuw contact, waardoor wordt gezorgd voor een effectievere **immuunreactie**).
3. Geïnfecteerde cellen of kankercellen die het specifieke **antigeen** dragen dat door de T-cellen wordt herkend, worden door geactiveerde **cytotoxische T-cellen** aangevallen en gedood.

## Hoe reageert het immuunsysteem op kanker?

Veel kankers worden voorkomen door surveillance van het **immuunsysteem** en vernietiging van abnormale cellen, zonder dat de persoon zich daarvan bewust is. Maar kankercellen zijn slim en hebben het vermogen ontwikkeld om het **immuunsysteem** te slim af te zijn of zich ervoor te verbergen. Dit kan op een of meer manieren, zoals:

- Hun identiteit verbergen: een kankercel kan de expressie van **tumorantigenen** op zijn oppervlak verminderen, waardoor het voor het **immuunsysteem** moeilijker wordt om hem als abnormaal te identificeren.
- Een barrière opwerpen: een kankercel kan **eiwitten** op zijn oppervlak tot expressie brengen die een **immuncel** inactiveren.
- Andere cellen beïnvloeden: een kankercel kan cellen in de buurt beïnvloeden zodat ze stoffen afgeven die de **immuunreactie** onderdrukken (en zo de deling en overleving van kankercellen mogelijk maken).

**Kankercellen kunnen het immuunsysteem op verschillende manieren te slim af zijn**

## Het concept van immuno-oncologie

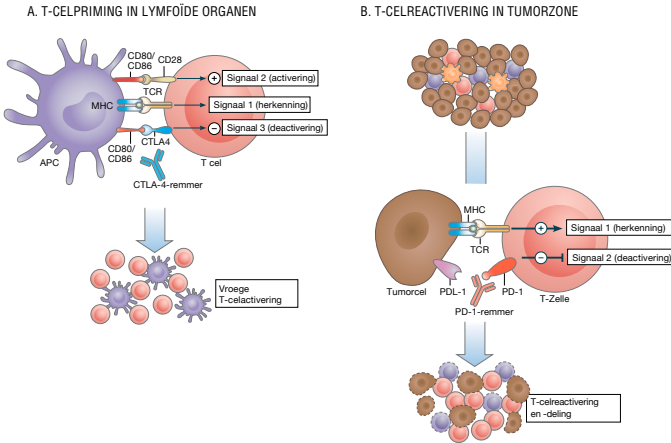
Anders dan kankertherapieën die direct de groei en woeking van **tumorcellen** beïnvloeden – zoals **chemotherapie** of **tumorgerichte geneesmiddelen** – maken **immuno-oncologische** geneesmiddelen gebruik van het natuurlijke antikanker-**immuunsysteem** in het lichaam en versterken ze het vermogen ervan om de kanker aan te vallen en te vernietigen (*Kamta et al., 2017*). **Immuno-oncologische** benaderingen vallen in twee hoofdcategorieën:

- **Passieve immuuntherapie** – helpt en versterkt de bestaande **immuunreactie** van het lichaam; bijvoorbeeld **checkpointremmers**.
- **Actieve immuuntherapie** – zet de **immuuncellen** van het lichaam aan tot het herkennen, aanvallen en vernietigen van kankercellen; bijvoorbeeld antikankervaccins.

Van deze twee benaderingen is **passieve immuuntherapie** tot nu toe het meest succesvol. Manipulatie van **immuuncheckpoints** is het allernieuwste op het gebied van **immuno-oncologie**. **Immuuncheckpoints** zijn de natuurlijke verdediging van het lichaam tegen **auto-immuniteit** en zijn bedoeld om de **immuunreactie** uit te zetten om onbedoelde schade aan gezonde cellen te voorkomen. Dit doen ze door geactiveerde **lymfocyten** zoals **T-cellen** te 'deactiveren' (of in sommige gevallen te vernietigen) zodra die een kankercel (of **micro-organisme**) hebben herkend, aangevallen en vernietigd. Op dit moment zijn de volgende twee typen **checkpointremmers** in de kliniek beschikbaar:

- **CTLA-4-remmers** – **CTLA-4** is een gespecialiseerd **molecuul** dat wordt aangemaakt door **T-cellen** in de vroege stadia van hun activering in **lymfoïde** organen, waarna het zich naar het celoppervlak verplaatst en de **T-cel** deactiveert om een overmatige **immuunreactie** (en ongewenste **auto-immuniteit**) te voorkomen. Door deze inactivering te blokkeren, versterken **CTLA-4-remmers** de **antitumorimmuunreactie** (*Boutros et al., 2016*).
- **PD-1-routeremmers (PD-1/PD-L1-remmers)** – **PD-1** is een gespecialiseerd **molecuul** dat de activiteit matigt van **T-cellen** later in hun reactie op kanker, zodra ze op de plek van de **tumor** zijn aangekomen. Door te voorkomen dat **PD-1** (het 'slot') zich bindt aan **PD-L1** (de 'sleutel'), verlengen **PD-1/PD-L1-remmers** de **antitumorimmuunreactie**en kunnen ze die zelfs versterken. **PD-1/PD-L1** biedt een noodzakelijk mechanisme om ongewenste **auto-immuniteit** en schade aan perifere weefsels te minimaliseren zodra de **immuuncellen** hun werk hebben gedaan. Maar kankercellen kunnen dit mechanisme 'kopen' door zelf heel veel 'sleutels' aan te maken, waardoor de **immuunreactie** wordt onderdrukt (*Boutros et al., 2016*).

## Bijwerkingen van immuuntherapie



**CTLA-4-remmers** en **PD-1/PD-L1-remmers** beïnvloeden **T-cellen** in verschillende stadia van hun immuunwerking en op verschillende plekken. **CTLA-4-remmers** werken in een vroeg stadium tijdens de vroege inzet van **T-cellen** en maken de aanhoudende activering en vermenigvuldiging ervan in **lymföide organen** (A) mogelijk. **PD-1/PD-L1-remmers** vertragen daarentegen in een later stadium de uitputting van T-cellen als gevolg van langdurige blootstelling aan grote hoeveelheden **tumorantigenen** in en rond de kanker (en kunnen uitgeputte **T-cellen** wellicht ook nieuwe kracht geven, B). *Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews Clinical Oncology] (Boutros et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination), copyright (2016).*

**Checkpointremmers versterken de natuurlijke immuunreactie van het lichaam tegen kanker**

Er zijn meerdere **CTLA-4-remmers** en **PD-1/PD-L1-remmers** goedgekeurd voor gebruik in de kliniek tegen diverse soorten kanker. Deze en andere remmers worden voortdurend in **klinische onderzoeken** op andere kankers getest. Alle tot nu toe beschikbare **CTLA-4-remmers** en **PD-1/PD-L1-remmers** zijn **monoklonale antilichamen** – gespecialiseerde, gerichte **eiwitten** die in het laboratorium gemaakt zijn en die zich elk aan een specifiek **molecuul** binden. Ze worden allemaal via injectie/ **intraveneuze** infusie toegediend. Ze worden meestal als enkelvoudige behandeling gegeven, maar kunnen soms gecombineerd worden met **chemotherapie** of met elkaar (Haanen et al., 2017).

TYPE GENEESMIDDEL	VOORBEELDEN
<b>CTLA-4-remmers</b>	<b>Ipilimumab</b>
<b>PD-1-remmers</b> (gericht op het 'slot')	<b>Nivolumab</b>
	<b>Pembrolizumab</b>
<b>PD-L1-remmers</b> (gericht op de 'sleutel')	<b>Atezolizumab</b>
	<b>Avelumab</b>
	<b>Durvalumab</b>
Combinatietherapie	<b>Ipilimumab + nivolumab</b>

Goedgekeurde geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die voldoen aan de eisen van de regelgevende instanties in een bepaald land of bepaalde regio om te bewijzen dat ze werkzaam en veilig genoeg zijn om in de dagelijkse klinische praktijk te worden gebruikt. Geneesmiddelen die niet goedgekeurd zijn, kunnen toch worden toegediend aan patiënten die deelnemen aan een **klinisch onderzoek**, aangezien deze patiënten zeer nauwlettend gecontroleerd worden. Soms maakt het **klinische onderzoek** deel uit van het bewijs dat nodig is om een geneesmiddel goedgekeurd te krijgen.

## Hoe verschilt moderne immuuntherapie van chemotherapie en tumorgerichte geneesmiddelen?

**Net als chemotherapie en tumorgerichte geneesmiddelen, kan de behandeling met checkpointremmers ook bijwerkingen veroorzaken, maar die zijn anders en vereisen een andere aanpak**

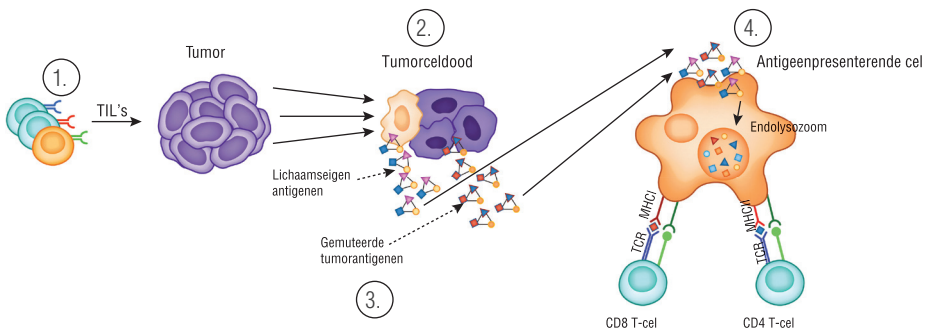
**Chemotherapie** vernietigt **tumor**cellen rechtstreeks met behulp van geneesmiddelen of stopt de groei van kanker door het vermogen van de cellen om zich te vermenigvuldigen te remmen. **Chemotherapie** is bedoeld om kankercellen harder te treffen dan normale cellen, aangezien kankercellen zich doorgaans sneller delen en vermenigvuldigen. Maar deze gewenste 'selectiviteit' is niet volmaakt, omdat normale cellen zich ook moeten delen en vermenigvuldigen om zichzelf te vervangen als ze ouder worden. En sommige normale cellen delen zich ook snel, zoals cellen in het **beenmerg**, de cellen die het **spijsverteringskanaal** bekleden en cellen in de **haarzakjes**. Dit is de oorzaak van sommige van de vaak voorkomende bijwerkingen van **chemotherapie**, zoals haaruitval, **misselijkheid** en **braken**, verminderd aantal **witte bloedcellen** (**leukopenie**, **neutropenie**), verminderd aantal **rode bloedcellen** (**anemie** [bloedarmoede]), verminderd aantal **bloedplaatjes** (**trombocytopenie**), **diarree** en **mucositis** (slijmvliesontsteking). Vele van deze bijwerkingen verdwijnen na afloop van de **chemotherapie**, waarna de normale cellen zich herstellen. Verschillende typen **chemotherapeutica** kunnen verschillende scala's aan bijwerkingen geven.

**Tumorgerichte geneesmiddelen** worden gebruikt voor de behandeling van sommige kankersoorten in geselecteerde patiënten, op basis van moleculaire doelwitten van **tumoren** die aan de hand van weefsel- en bloedanalyse zijn vastgesteld. **Tumorgerichte geneesmiddelen** kunnen ook bijwerkingen veroorzaken en het bijwerkingenprofiel hangt sterk af van het doelwit van het geneesmiddel. De vaakst voorkomende bijwerkingen van deze geneesmiddelen zijn **diarree**, leverproblemen, huidproblemen, hartproblemen en hoge bloeddruk. Omdat veel **tumorgerichte geneesmiddelen** vrij nieuw zijn, is het nog niet bekend of ze bijwerkingen op de lange termijn kunnen veroorzaken.

**De bijwerkingen van behandeling met checkpointremmers ontstaan door een vorm van auto-immunreactie**

Anders dan **chemotherapie**, waarbij **tumorcellen** direct worden aangevallen, of **tumorgerichte geneesmiddelen** die werken tegen moleculaire doelwitten in kankercellen, werkt moderne **immuuntherapie** met **checkpointremmers** 'indirect', door gebruik te maken van het eigen **immuunsysteem** van de patiënt. Omdat hiermee de natuurlijke beveiliging van het lichaam tegen immuun-overactivering geblokkeerd wordt, kan **immuuntherapie** echter ook normale weefsels treffen en bijwerkingen veroorzaken.

**Checkpointremmers** kunnen meerdere immuunmedeïerde veranderingen veroorzaken die zich uiten als **auto-immuunbijwerkingen** – die anders zijn dan bijwerkingen van **chemotherapie** en dus een andere aanpak vereisen. Geneesmiddelen gericht op de **CTLA-4-** en **PD-1**-routes hebben een enigszins verschillend bijwerkingenprofiel, hoewel er aanzienlijke overlap is (June et al., 2017). Omdat geneesmiddelen voor **immuuntherapie** nieuw zijn, zijn nog niet alle bijwerkingen ervan bekend. Ook is nog niet bekend hoelang na het einde van de behandeling ze kunnen optreden.



Geactiveerde **tumor-infiltrerende lymfocyten** (TIL's) vallen de **tumor** (1) aan, wat leidt tot dood van de **tumorcel**, maar mogelijk ook tot schade aan normale cellen (2) in de buurt. Bij dit proces komen zowel **tumorantigenen** uit de kanker als enkele **lichaamseigen antigenen** uit beschadigde normale cellen (3) vrij. Deze worden allemaal opgeslokt door **antigenpresenterende cellen** en gebruikt om meer **T-cellen** (4) te activeren. Als gevolg van dit 'meng'-effect zullen sommige **T-cellen** nu normale weefsels herkennen en aanvallen, waardoor **auto-immuunbijwerkingen** ontstaan. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd.: [Nature Medicine] (June et al. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy?), copyright (2017).

## Wat zijn de bijwerkingen van immuuntherapie?

**Bijwerkingen van de behandeling met checkpointremmers zijn doorgaans licht en omkeerbaar als ze tijdig worden gemeld en aangepakt**

### Op welke symptomen moet ik letten?

Immuunrelateerde bijwerkingen (in het Engels soms ook 'immune-related adverse effects' [irAE's] genoemd) als gevolg van behandeling met **checkpointremmers**, kunnen elk orgaan of weefsel treffen, maar het vaakst de huid, het **colon**, de longen, lever en **endocriene** organen (zoals de **hypofyse** en de **schildklier**) (Haanen *et al.*, 2017). De meeste immuunrelateerde bijwerkingen zijn licht tot matig van aard en omkeerbaar als ze tijdig worden opgemerkt en passend worden aangepakt. U moet symptomen waarover u zich zorgen maakt dus altijd aan uw oncologisch team melden zodra u ze opmerkt (Champrat *et al.*, 2016). Zij zullen uw voortgang controleren en uw bloed onderzoeken op tekenen van bijwerkingen in een vroeg stadium zonder dat er duidelijke symptomen zijn. Omdat bijwerkingen van de behandeling met **checkpointremmers** op elk moment tijdens de behandeling kunnen optreden – soms zelfs nadat de behandeling is beëindigd – zal uw oncologisch team u ook adviseren om op de volgende symptomen te letten en die bij hen te melden:

- Algemeen: **vermoeidheid** is een vaak voorkomende bijwerking bij patiënten die met **checkpointremmers** worden behandeld. Hoewel de oorzaak ervan nog niet helemaal duidelijk is, is het belangrijk om aandoeningen aan de **schildklier**, **hypofyse** en andere **endocriene** aandoeningen uit te sluiten.
- Huid: uitgebreide uitslag of jeuk.
- **Spijverteringskanaal**: **diarree**, met name met bloed of slijmvlies, of hevige buikpijn.
- **Endocrien**: **vermoeidheid**, gewichtsverlies, **misselijkheid/braken**, overmatige dorst of eetlust, overmatig en/of vaak urineren.
- **Luchtwegen**: kortademigheid, hoesten.
- Een of meer van de volgende, minder vaak voorkomende symptomen:
  - hoofdpijn,
  - verwardheid,
  - spierzwakte of -pijn,
  - gevoelloosheid,
  - pijnlijke of gezwollen gewrichten,
  - onverklaarde koorts,
  - snel blauwe plekken krijgen,
  - verminderd gezichtsvermogen.



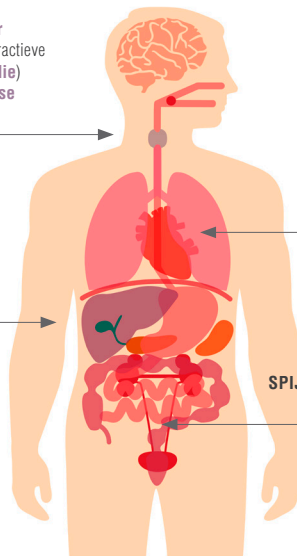
**ENDOCRIENE ORGANEN**

Bijv. overactieve **schildklier** (**hyperthyroïdie**) of onderactieve **schildklier** (**hypothyroïdie**) of ontsteking van de **hypofyse** (**hypofysitis**)

**LEVER**

Bijv. leverontsteking (**hepatitis**)

**HUID**itslag, jeuk (**pruritus**), lverlies van pigment (**vitiligo**)

**LONGEN**

Bijv. longontsteking (**pneumonitis**)

**SPIJSVERTERINGSKANAAL**

Bijv. **diarree, colitis**

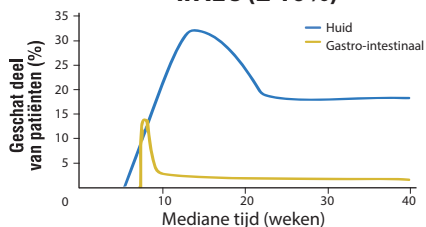
Bijwerkingen van therapie met **checkpointremmers** treffen het vaakst de huid, het **colon**, de **endocriene organen** (zoals de **hypofyse** of **schildklier**), lever en longen.

### Wanneer verschijnen deze bijwerkingen het vaakst en hoe vaak komen ze voor?

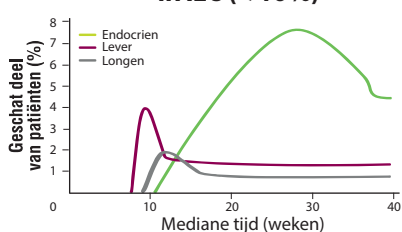
Immuungerelateerde bijwerkingen van therapie met **checkpointremmers** treden doorgaans vrij vroeg op – meestal binnen weken tot drie maanden na de start van de behandeling. Het eerste begin van de bijwerkingen werd ooit echter al dagen na de start en andere keren pas een jaar na het einde van de behandeling waargenomen (*Haanen et al., 2017*). Men vermoedt dat het verloop van immuungerelateerde bijwerkingen een afspiegeling is van de ontwikkeling van de **immuunreactie** van het lichaam tegen kanker naarmate die wordt versterkt door therapie met **checkpointremmers** – en uiteindelijk overactivering van deze reactie die leidt tot **auto-immuniteit**.

**Bijwerkingen van behandeling met checkpointremmers verschijnen doorgaans binnen weken of enkele maanden na de start van de behandeling, maar kunnen na het einde van de behandeling aanhouden of verschijnen**

### Vaakst voorkomende irAE's (≥ 10%)



### Minder vaak voorkomende irAE's (< 10%)



Bijwerkingen van **PD-1-remmers** verschijnen doorgaans tussen enkele weken en drie maanden na de start van de behandeling, hoewel **endocriene** effecten later tot uiting kunnen komen dan andere. (Weber J, et al: J Clin Oncol 35(7), 2017: 785-792. Reprinted with permission. © (2017) American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

In het algemeen zijn symptomen van de huid de vaakst voorkomende bijwerkingen van beide typen geneesmiddelen, terwijl symptomen in het **spijsverteringskanaal** vaker lijken voor te komen bij **CTLA-4-remmers** en symptomen in de longen en de schildklier vaker voorkomen bij **PD-1-remmers** (Haanen et al., 2017). Bijwerkingen op de lever komen minder vaak voor en verschijnen bij beide typen geneesmiddelen met ongeveer dezelfde frequentie. Als u wordt behandeld met een combinatie van een **CTLA-4-remmer** en een **PD-1-remmer**, heeft u meer kans om een of meer bijwerkingen te krijgen.

GETROFFEN ORGAAN/ORGANEN	CTLA-4-REMMERS	PD-1/PD-L1-REMMERS
Huid		
Huiduitslag	24%	15%
Jeuk	25%–35%	13%–20%
<b>Maagdarmkanaal</b>		
Diarree	27%–54%	Zeer laag
Colitis	8%–22%	
<b>Longen</b>		
Hoesten/kortademigheid	Zeer laag	20%–40%
Pneumonitis		2%–4%
Lever	5%–10%	5%–10%
<b>Endocriene organen</b>		
Schildkliereffecten	1%–5%	5%–10%
Hypofysitis	1%	Zeer zelden

Geschatte frequenties van de vaakst voorkomende bijwerkingen van verschillend typen **checkpointremmers** variëren, maar de vaakst voorkomende voorvallen bij beide typen therapieën zijn symptomen in de huid. De meeste van deze bijwerkingen zijn licht en omkeerbaar (overgenomen van Haanen et al., 2017).

## De vaakst voorkomende bijwerkingen treffen de huid of het maagdarmkanaal

Artsen delen de bijwerkingen van alle kankertherapieën in met een 'graad' op een schaal van 1 tot 4, naar toenemende ernst. Bijwerkingen van graad 1 worden beschouwd als licht, graad 2 als matig, graad 3 als ernstig en graad 4 als zeer ernstig. De exacte criteria die gebruikt worden om een graad aan een bepaalde bijwerking toe te wijzen, hangen echter af van de betreffende bijwerking. Het doel is altijd om elke bijwerking te identificeren en aan te pakken voordat ze ernstig wordt. Daarom moet u altijd zo snel mogelijk alle zorgwekkende symptomen aan uw oncologisch team melden. Hieronder staan twee voorbeelden van de indeling van vaak voorkomende bijwerkingen van therapie met **checkpointremmers** (Haanen *et al.*, 2017):

### Huiduitslag

- Graad 1: uitslag die minder dan 10% van het lichaamsoppervlak bedekt, met of zonder symptomen.
- Graad 2: uitslag die 10–30% van het lichaamsoppervlak bedekt, met of zonder symptomen, en die invloed heeft op het vermogen van de patiënt om een normaal leven te leiden.
- Graad 3: uitslag die meer dan 30% van het lichaamsoppervlak bedekt, met of zonder symptomen, en die invloed heeft op het vermogen van de patiënt om voor zichzelf te zorgen.
- Graad 4: uitslag die meer dan 30% van het lichaamsoppervlak bedekt, met infectie of andere complicaties, waarvoor opname in de intensive care van het ziekenhuis nodig is.

## Bijwerkingen van immuuntherapie

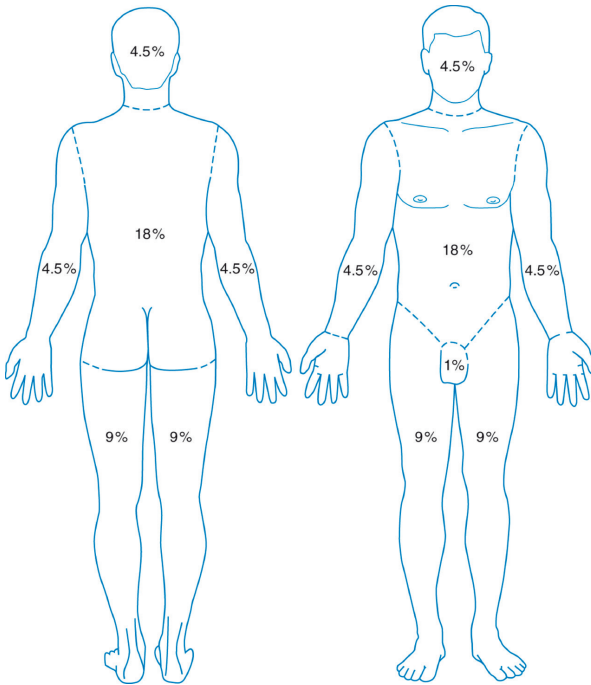


Diagram van hoe artsen het lichaamsoppervlak berekenen bij het indelen van huiduitslag veroorzaakt door therapie met **checkpointremmers**. Haanen J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl\_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of European Society for Medical Oncology.

### Diarree

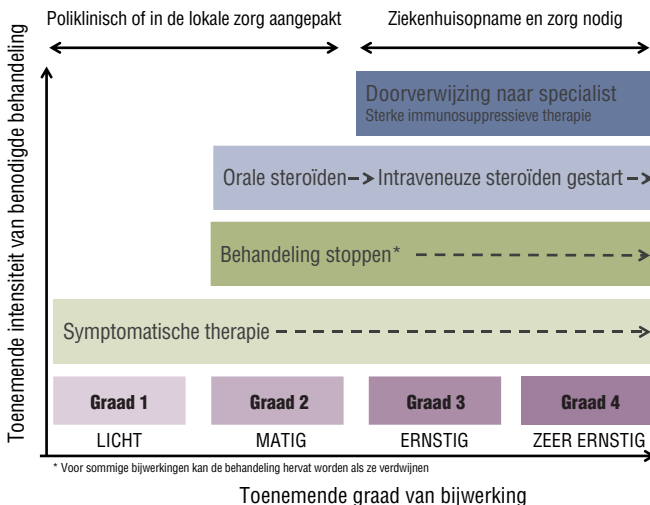
- Graad 1: minder dan drie voorvallen van vloeibare ontlasting per dag meer dan vóór het begin van de behandeling, patiënt voelt zich goed.
- Graad 2: tussen vier en zes voorvallen van vloeibare ontlasting per dag meer dan vóór het begin van de behandeling, of buikpijn, of bloed in de ontlasting, of **misselijkheid** of nachtelijke symptomen.
- Graad 3/4: meer dan zes gevallen van vloeibare ontlasting per dag meer dan vóór het begin van de behandeling, of symptomen die binnen 1 uur na het eten optreden; geldt ook voor patiënten met ontlastingsfrequentie van graad 1 of 2 die ook andere symptomen hebben, zoals uitdroging, koorts of een snelle hartslag.

Andere bijwerkingen worden op een vergelijkbare manier ingedeeld, maar aan de hand van criteria die specifiek gelden voor elke bijwerking, zoals laboratoriumwaarden uit bloedonderzoek voor sommige bijwerkingen.

## Hoe worden bijwerkingen van immuuntherapie aangepakt?

De principes van de aanpak van bijwerkingen van **checkpointremmers** zijn voor graad 1 of 2 in het algemeen het aanpakken van de symptomen, zonder de behandeling te onderbreken of permanent te stoppen. Patiënten met aanhoudende symptomen van graad 2 moeten misschien een of meer doses overslaan en ook symptomatische behandeling krijgen totdat hun symptomen zijn verminderd of verdwenen. Voor patiënten met symptomen van graad 3 of 4 zal de behandeling doorgaans worden gestopt en zal een doorverwijzing naar een specialist geregeld worden – bijvoorbeeld een **dermatoloog** bij ernstige huidsymptomen.

**De belangrijkste en doeltreffendste strategie voor aanpak van bijwerkingen van therapie met checkpointremmers draait om vroeg herkennen en ingrijpen – daarom moet u nieuwe of verergerende symptomen altijd aan uw arts of oncologisch team melden**



Het algemene principe voor de aanpak van bijwerkingen van de behandeling met **checkpointremmers** is ten eerste het vroeg herkennen en snel ingrijpen met behandeling van de symptomen en mogelijk **orale steroïden**. Alleen als de symptomen verergeren zult u in het ziekenhuis worden opgenomen voor behandeling met **intraveneuze steroïden** of andere **immunosuppressieve therapie**. © **Stéphane Champiat MD, PhD**

## Bijwerkingen van immuuntherapie

Het is heel belangrijk om te vermelden dat bijwerkingen die leiden tot permanent stopzetten van de behandeling met **checkpointremmers** vrij zeldzaam zijn. Uit vroege bevindingen blijkt dat behandeling met **intraveneuze corticosteroiden** of sterkere **immunosuppressiva** (voor ernstigere bijwerkingen) geen negatieve invloed heeft op hoe uw kanker reageert op de **immuuncheckpoint**-therapie. Evenzo wijst onderzoek uit dat zelfs als u permanent moet stoppen met behandeling met een **immuuncheckpointremmer**, dit geen negatief effect heeft op hoe uw kanker reageert (*Champrat et al., 2016*).

## Aanpak van de vaakst voorkomende immuungerelateerde bijwerkingen

Onderstaande tabel geeft een algemene richtlijn voor de gangbare aanpak voor de vaakst voorkomende immuungerelateerde bijwerkingen. Deze tabel is echter niet bedoeld als vervanging van het advies van uw arts. Uw arts kent uw medische voorgeschiedenis en zal u begeleiden bij de beste behandeling voor u.

	GRAAD	SYMPTOMEN	AANPAK
Bijwerkingen op de huid (uitslag/jeuk)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uitslag die minder dan 10% van het lichaamsoppervlak bedekt, met of zonder symptomen..</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Topische</b> vochtinbrengende crème/zalf, <b>orale</b> of <b>topische antihistaminen</b> voor jeuk (indien aanwezig) en/of <b>topische corticosteroiden</b>crème (lage dosis); behandeling met <b>checkpointremmer</b> kan voortgezet worden.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uitslag die 10–30% van het lichaamsoppervlak bedekt, met of zonder symptomen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Topische</b> vochtinbrengende crème/zalf, <b>orale</b> of <b>topische antihistaminen</b> voor jeuk (indien aanwezig) en/of <b>corticosteroiden</b>crème (middelhoge sterkte); behandeling met <b>checkpointremmer</b> kan voortgezet worden.</li> </ul>
	<b>Zelfhulpmaatregelen voor symptomen van graad 1/2 (licht tot matig): contact met huidirriterende stoffen en blootstelling aan de zon vermijden</b>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uitslag die meer dan 30% van het lichaamsoppervlak bedekt, met of zonder symptomen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Topische</b> vochtinbrengende crème/zalf, <b>orale</b> of <b>topische antihistaminen</b> voor jeuk (indien aanwezig) en/of <b>topische corticosteroiden</b>crème (hoge dosis) plus <b>intraveneuze corticosteroiden</b>; behandeling met <b>checkpointremmer</b> wordt gestaakt, maar kan hervat worden als de symptomen verminderen tot graad 1 of lichte graad 2.</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uitslag die meer dan 30% van het lichaamsoppervlak bedekt, met infectie of andere complicaties.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Intraveneuze corticosteroiden</b> en dringende beoordeling door specialist; therapie met <b>checkpointremmer</b> moet permanent stopgezet worden.</li> </ul>	

## Bijwerkingen van immuuntherapie

	GRAAD	SYMPTOMEN	AANPAK	
Bijwerkingen op het maag/darmkanaal (uitslag/jeuk)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minder dan drie voorvallen van vloeibare ontlasting per dag meer dan vóór het begin van de behandeling, patiënt voelt zich goed.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diarreeremmers</b> (bijv. <b>loperamide</b>) en <b>orale elektrolyt</b>suppletie indien vereist; behandeling met <b>checkpointremmer</b> kan voortgezet worden.</li> </ul>	
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vier tot zes voorvallen van vloeibare ontlasting per dag meer dan vóór het begin van de behandeling, of buikpijn, of bloed in de ontlasting, of <b>misselijkheid</b> of nachtelijke symptomen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Orale corticosteroiden</b> en verdere tests (bijv. <b>sigmoïdoscopie/colonoscopie</b>); behandeling met <b>checkpointremmer</b> moet gestaakt worden totdat de symptomen zijn verdwenen.</li> </ul>	
	<p><b>Zelfhulpmaatregelen voor diarree/colitis van graad 1/2 (licht tot matig): veel vocht innemen en vezel-/lactoserijk eten vermijden</b></p>			
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Graad 3/4: meer dan zes voorvallen van vloeibare ontlasting per dag meer dan vóór het begin van de behandeling, of symptomen die binnen 1 uur na het eten optreden; geldt ook voor patiënten met ontlastingsfrequentie van graad 1/2 die andere symptomen hebben, zoals uitdroging, koorts of een snelle hartslag.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ziekenhuisopname, <b>intraveneuze corticosteroiden</b> en verder tests (bijv. <b>sigmoïdoscopie/colonoscopie</b> indien niet reeds uitgevoerd); als er geen respons op <b>corticosteroiden</b> is, kunnen sterke <b>immunosuppressiva</b> (bijv. <b>infliximab</b>) gebruikt worden – therapie met <b>checkpointremmer</b> moet permanent gestopt worden.</li> </ul>	
	4			
Bijwerkingen op de longen (pneumonitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geen; gebaseerd op bevindingen uit <b>röntgen</b>onderzoek.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Om de twee tot drie dagen controleren, tests om andere oorzaken uit te sluiten; behandeling met <b>checkpointremmer</b> kan worden uitgesteld.</li> </ul>	
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kortademigheid, hoesten, pijn op de borst.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Antibiotica</b> (als infectie wordt vermoed), <b>orale corticosteroiden</b> als er geen verbetering is met <b>antibiotica</b> en er geen infectie is gevonden, verdere tests (zoals <b>CT-scan</b> en <b>bronchoscopie</b>); behandeling met <b>checkpointremmer</b> wordt gestaakt.</li> </ul>	
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verergerende symptomen, moeite met ademen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ziekenhuisopname, <b>intraveneuze corticosteroiden</b>, andere sterke <b>immunosuppressiva</b> als er geen verbetering is; behandeling met <b>checkpointremmer</b> moet permanent worden gestopt.</li> </ul>	
	4			



	GRAAD	SYMPTOMEN	AANPAK
Bijwerkingen op de lever (hepatitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen; op basis van laboratoriumwaarden uit bloedonderzoek van leverenzymspiegels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen onmiddellijke behandeling nodig, bloedonderzoek herhaald na een week; behandeling met <b>checkpointremmer</b> kan voortgezet worden.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen; op basis van laboratoriumwaarden uit bloedonderzoek van leverenzymspiegels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloedonderzoek om de drie dagen herhaald, verdere leverfunctietests (als leverenzymspiegels stijgen wordt behandeling met <b>orale corticosteroiden</b> gegeven); behandeling met <b>checkpointremmer</b> zal gestaakt worden, maar kan hervat worden als de symptomen verbeteren (nadat de dosis <b>corticosteroiden</b> is afgebouwd).</li> </ul>
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Graad 3/4: vermoeidheid, zich onwel voelen, lichte gewrichts- of spierpijnen, verminderde eetlust/gewichtsverlies, <b>misselijkheid</b>, jeuk, huiduitslag, <b>diarree</b>, opgeblazen gevoel; kan weinig of zelfs geen symptomen hebben.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Orale of intraveneuze corticosteroiden</b>, afhankelijk van leverenzymspiegels; therapie met <b>checkpointremmer</b> wordt gestopt.</li> </ul>
	4		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziekenhuisopname, <b>intraveneuze corticosteroiden</b> en beoordeling door specialist; behandeling met <b>checkpointremmer</b> moet permanent gestopt worden.</li> </ul>

## Bijwerkingen van immuuntherapie

Endocriene bijwerkingen	Schildklier	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Voor <b>hyperthyreoïdie</b> (doorgaans voorbijgaand en van graad 1 of 2): mogelijk geen symptomen bij lichte gevallen, diverse symptomen met toenemende ernst zijn onder meer zenuwachtigheid, angst en prikkelbaarheid, stemmingswisselingen, slaapproblemen, aanhoudende vermoeidheid en zwakte, gevoeligheid voor warmte, zwelling in de hals als gevolg van een vergrote <b>schildklier</b>, onregelmatige en/of ongebruikelijk snelle hartslag (hartkloppingen), spiertrekkingen of beven, gewichtsverlies.</li> <li>Voor <b>hypothyreoïdie</b> (doorgaans graad 1 of 2): mogelijk geen symptomen bij lichte gevallen, diverse symptomen met toenemende ernst zijn onder meer vermoeidheid, gevoeligheid voor kou, gewichtstoename, <b>constipatie</b>, depressie, langzame bewegingen en gedachten, spierpijn en -zwakte, spierkrampen, droge en schilferige huid, broos haar en broze nagels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Voor symptomatische <b>hyperthyreoïdie</b>: behandeling wordt gestart met <b>bètablokkers</b>; therapie met <b>checkpointremmers</b> wordt onderbroken tot symptomen verdwijnen.</li> <li>Voor <b>hypothyreoïdie</b>: behandeling is met langdurige <b>hormoon</b>substitutie therapie (met schildklier<b>hormonen</b>, afhankelijk van ernst) en <b>orale corticosteroiden</b> als de <b>schildklier</b> ontstoken is; therapie met <b>checkpointremmers</b> kan onderbroken worden tot symptomen verdwijnen.</li> <li>Voor beide aandoeningen wordt regelmatig bloedonderzoek uitgevoerd om de schildklier<b>hormoon</b>spiegel te controleren.</li> </ul>
	Hypofyse	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Voor <b>hypofysitis</b> (doorgaans graad 1 of 2): geen symptomen in lichte gevallen, of een van de of alle symptomen van onder meer hoofdpijn, dubbel zien, overmatige dorst, aanmaak van grote hoeveelheden verdunde urine, diverse hormoonverstoringen (en gerelateerde symptomen).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Orale of intraveneuze corticosteroiden</b> en gepaste <b>hormoon</b>substitutie therapie (afhankelijk van ernst en welke reeks <b>hormonen</b> het betreft); therapie met <b>checkpointremmers</b> kan voortgezet worden tijdens minder ernstige symptomen (de meeste), maar kan voor ernstigere symptomen worden gestaakt.</li> </ul>

(Overgenomen van Haanen et al., 2017).

## Aanpak van zeldzame bijwerkingen

Er zijn andere bijwerkingen van **checkpointremmers** die niet vaak optreden, maar waarvan u zich bewust moet zijn. Het gaat om de volgende (*Haanen et al., 2017*):

- **Neurologische** symptomen – volgens een analyse van gegevens uit vele **klinische onderzoeken** komen deze voor bij ongeveer 4%–6% van de mensen die met **CTLA-4-remmers** of **PD-1-remmers** worden behandeld, of bij maximaal 12% bij behandeling met beide typen in combinatie, en uiten zich op allerlei verschillende manieren (zoals spierzwakte, gevoelloosheid en ademhalingsproblemen); behandeling van symptomen van graad 2 of hoger is vooral gebaseerd op het verhogen van de dosis van **orale** of **intraveneuze corticosteroiden**.
- **Reumatologische** symptomen – lichte of matige spier- of gewrichtspijn treedt op bij 2%–12% van de mensen die met **checkpointremmers** worden behandeld, vaker bij **PD-1-remmers**; behandeling is voornamelijk met **orale pijnstillers** (lichte tot matige symptomen), lage dosis **orale corticosteroiden** (matige symptomen), of voor ernstigere symptomen kan raadpleging van een specialist en hoge dosis **corticosteroiden** of **intraveneuze immunosuppressiva** nodig zijn. De behandeling met **checkpointremmers** moet mogelijk onderbroken of gestopt worden, afhankelijk van de ernst van de symptomen.
- Niersymptomen – minder dan 1% van de mensen die met **CTLA-4-remmers** of **PD-1-remmers** worden behandeld, krijgt nierproblemen (hoewel ongeveer 5% die krijgt als ze met de twee typen **checkpointremmers** in combinatie worden behandeld); significante nierfunctiestoornis wordt behandeld met **intraveneuze corticosteroiden** en interventie van een specialist, en het onderbreken of stoppen van de behandeling met **checkpointremmers** kan nodig zijn.
- **Cardiale** symptomen – waargenomen bij minder dan 1% van de mensen die met **CTLA-4-remmers** of **PD-1-remmers** worden behandeld, omvat een breed scala aan verschillende typen; deze vereisen een vroege doorverwijzing naar een **cardioloog** en behandeling met hoge doses **corticosteroiden** of andere **immunosuppressiva**.

Mocht u vragen of zorgen hebben, of zorgwekkende symptomen opmerken (of verergering van bestaande symptomen), dan moet u uw arts of oncologisch team zo snel mogelijk op de hoogte stellen zodat zij deze snel kunnen aanpakken en u de beste zorg kunnen geven. Bedenk dat de meeste bijwerkingen van **checkpointremmers** licht en omkeerbaar zijn als ze vroeg worden opgemerkt. Daarom is het van het grootste belang dat u uw arts of oncologisch team op de hoogte stelt van symptomen waarover u zich zorgen maakt.

## Referenties

Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-486.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-574.

Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142.

June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med* 2017;23(5):540-547.

Kamta J, Char M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol* 2017;7:64.

## VERKLARENDE WOORDENLIJST

### AANGEBOREN IMMUNITEIT

een niet-specifiek type immuniteit waarmee mensen worden geboren en waarvoor geen leerproces of eerdere blootstelling aan een **antigeen** nodig is

### ACTIEVE IMMUNOTHERAPIE

een type **immunotherapie** dat het **immuunsysteem** van de persoon stimuleert om te reageren op een of meer **antigenen** door antilichamen aan te maken, bijv. een vaccin

### ANEMIE

bloedarmoede, een aandoening gekenmerkt door een tekort aan **rode bloedcellen** of hemoglobine (een **eiwit** in **rode bloedcellen** dat zuurstof door het lichaam vervoert)

### ANTIBIOTICA

geneesmiddelen waarmee **bacteriële** infecties worden bestreden

### ANTIGEEN

een **molecuul** dat een immunoreactie kan opwekken

### ANTIGEENPRESENTERENDE CEL

elke cel die een **antigeen** kan opslukken en aan een **immuuncel** kan presenteren in een vorm die wordt herkend en waarop wordt gereageerd

### ANTIHISTAMINE

een type geneesmiddel voor de behandeling van allergieën

### ANTILICHAAM

een **bloedeiwit** dat wordt aangemaakt als reactie op en voor het tegengaan van een specifiek **antigeen**

### ATEZOLIZUMAB

een type **immunotherapie** waarbij de interactie tussen **PD-L1** en **PD-1** op het oppervlak van bepaalde **immuuncellen** (zogenoemde **T-cellen**) wordt geblokkeerd; dit activeert **T-cellen** tot het zoeken en doden van kankercellen. **Atezolizumab** is een **monoklonaal antilichaam**. Het wordt toegediend via indruppeling in een ader in uw arm of borst

### AUTO-IMMUNITEIT

een **immunoreactie** tegen de eigen gezonde cellen en weefsels van het lichaam

### AVELUMAB

een type **immunotherapie** waarbij de interactie tussen **PD-L1** en **PD-1** op het oppervlak van bepaalde **immuuncellen** (zogenoemde **T-cellen**) wordt geblokkeerd; dit activeert **T-cellen** tot het zoeken en doden van kankercellen. **Avelumab** is een **monoklonaal antilichaam**. Het wordt toegediend via indruppeling in een ader in uw arm of borst

### B-CEL

een type **witte bloedcel** of **lymfocyt** dat antilichamen aanmaakt

### BACTERIËN

microscopische eencellige organismen, waarvan sommige infectie kunnen veroorzaken

### BEENMERG

een sponsachtig weefsel in sommige botten (bijv. het heupbeen en dijbeen). Het bevat stamcellen, cellen die zich kunnen ontwikkelen tot **rode bloedcellen**, **witte bloedcellen** of **bloedplaatjes**

### BËTABLOKKERS

geneesmiddelen die de hartslag vertragen en de bloeddruk verlagen

### BLOEDPLAATJE

een kleine bloedcel die het lichaam helpt om bloedingen te stoppen

### BRAKEN

het krachtig legen van de maag via de mond

### BRONCHOSCOPIE

een procedure waarbij een arts een speciaal hulpmiddel in de grootste luchtpijpvertakking (bronchus) inbrengt, doorgaans via de neus of mond, om de luchtwegen (waaronder de longen) te onderzoeken

### CARDIAAL

betrekking hebbend op het hart

### CARDIOLOGOOG

een arts die gespecialiseerd is in ziekten en afwijkingen van het hart

### CHECKPOINTREMMER

een type geneesmiddel voor het blokkeren van bepaalde **immunoreactieremmende eiwitten** die door **immuunsysteemcellen**, zoals **T-cellen**, en sommige kankercellen worden aangemaakt, om zo de **immunoreactie** van het lichaam te stimuleren

### VERKLARENDE WOORDENLIJST

#### CHEMOTHERAPIE

een type kankerbehandeling dat gebruikmaakt van geneesmiddelen die de kankercellen doden door ze te beschadigen zodat ze zich niet kunnen delen en verspreiden

#### COLITIS

ontsteking van het **colon** (de dikke darm)

#### COLON

dikke darm

#### COLONOSCOPIE

een procedure waarbij een flexibel instrument in de anus wordt ingebracht om het **colon** te onderzoeken

#### CONSTIPATIE

moeite met de ontlasting, met doorgaans harde ontlasting

#### CORTICOSTEROÏDE

een type **steroïde**-geneesmiddel voor de verlichting van ontsteking

#### CT-SCAN

computertomografie; een scan met behulp van **röntgenstraling** en een computer om gedetailleerde beelden van de binnenkant van uw lichaam te maken

#### CTLA-4

een speciaal **eiwitmolecuul** dat werkt als een **immuuncheckpoint** en een **immunreactie** 'lager zet' zodra die zijn werk heeft gedaan

#### CTLA-4-REMMER

een type geneesmiddel dat het **immuuncheckpoint** **CTLA-4** aan het oppervlak van bepaalde **immuuncellen** (**T-cellen**) blokkeert; dit activeert **T-cellen** tot het zoeken en doden van kankercellen, waardoor de **immunreactie** wordt gestimuleerd

#### CYTOTOXISCHE T-CEL

een type **witte bloedcel** of **lymfocyt** dat geïnfecteerde cellen of kankercellen kan doden

#### DERMATOLOOG

een arts die gespecialiseerd is in huidziekten

#### DIARREE

een abnormale frequentie van dunne of vloeibare ontlasting (feces)

#### DIARRREEMMER

medicatie voor symptomatische verlichting van **diarree**

#### DURVALUMAB

een type **immuuntherapie** waarbij de interactie tussen **PD-L1** en **PD-1** op het oppervlak van bepaalde **immuuncellen** (zogenoemde **T-cellen**) wordt geblokkeerd; dit activeert **T-cellen** tot het zoeken en doden van kankercellen. **Durvalumab** is een **monoklonaal antilichaam**. Het wordt toegediend via indruppeling in een ader in uw arm of borst

#### EIWIT

een groot **molecuul** dat het grootste deel van de organen en weefsels van het lichaam vormt

#### ELEKTROLYT

een stof (bijv. natrium of calcium) die de stroom van voedingsstoffen in en afvalstoffen uit cellen regelt

#### ENDOCRIEN

betrekking hebbend op klieren die **hormonen** in het bloed afscheiden

#### GASTRO-INTESTINAAL

betrekking hebbend op maag en darmen

#### GEHEUGENCEL

een langlevende **lymfocyt** die zich een bepaald **antigeen** kan herinneren en erop kan reageren als hij het weer tegenkomt

#### GEMUTEERD

betrekking hebbend op een permanente verandering in de DNA-sequentie die een gen vormt, zodanig dat de sequentie verschilt van die bij andere mensen

#### HAARZAKJE

een zakje in de huid waaruit een haar groeit

#### HEPATITIS

ontsteking van de lever

#### HOORNVLIES

de doorzichtige laag die de voorkant van het oog vormt

#### HORMOON

een chemische boodschapper die door een gespecialiseerde klier in het lichaam wordt aangemaakt

#### HYPERTHYREÏDIE

overactiviteit van de **schildklier**

#### HYPOFYSE

een belangrijke **endocriene** klier ter grootte van een erwten aan de onderkant van de hersenen

#### HYPOFYSTITIS

ontsteking van de **hypofyse** (gelegen in de hersenen)

## VERKLARENDE WOORDENLIJST

### HYPOTHYREÏDIE

onderactiviteit van de **schildklier**

### IMMUNO-ONCOLOGIE

het vakgebied van de geneeskunde dat gebruikmaakt van het **immuunsysteem** om kanker te bestrijden

### IMMUNO-ONCOLOGISCH

betrekking hebbend op **immuno-oncologie** (zie daar)

### IMMUNOSUPPRESSIVUM

geneesmiddelen of andere factoren die de **immuunreactie** gedeeltelijk of volledig onderdrukken

### IMMUUNCCEL

een cel die betrokken is bij een **immuunreactie** of die deel uitmaakt van het **immuunsysteem**

### IMMUUNCHECKPOINT

een **molecuul** in het **immuunsysteem** dat een signaal versterkt (de **immuunreactie** stimuleert) of een signaal verzwakt (de **immuunreactie** vermindert)

### IMMUUNREACTIE

de reactie van cellen en vloeistoffen van het lichaam op de aanwezigheid van een stof die niet als onderdeel van het lichaam zelf wordt herkend

### IMMUUNSYSTEEM

het systeem in het lichaam dat infectie en ziekte bestrijdt

### IMMUUNTHERAPIE

de preventie of behandeling van ziekte met stoffen die de **immuunreactie** stimuleren (of onderdrukken)

### INFLIXIMAB

een type geneesmiddel dat een **monoklonaal antilichaam** heet en gebruikt wordt om auto-immuunziekte te behandelen

### INTRAVENEUS

toegediend in een ader

### IPILIMUMAB

een type **immunotherapie** dat het **immuuncheckpoint CTLA-4** aan het oppervlak van bepaalde **immuuncellen** (**T-cellen**) blokkeert; dit activeert **T-cellen** tot het zoeken en doden van kankercellen. **Ipilimumab** is een **monoklonaal antilichaam**. Het wordt toegediend via inruppeling in een ader in uw arm of borst

### KLINISCH ONDERZOEK

een onderzoek waarmee de effecten van een medische behandeling of interventie worden geëvalueerd

### KWAADAARDIG

**kwaadaardig** is een ander woord voor kankerachtig. **Kwaadaardige** cellen kunnen weefsel in hun omgeving binnendringen en zich verspreiden naar andere delen van het lichaam

### LEUKOCYT

een **witte bloedcel** die betrokken is bij de **immuunreactie**

### LEUKOPENIE

een afname in het aantal **leukocyten** (een type **witte bloedcel**) in het bloed, waardoor mensen een verhoogd risico op infectie hebben

### LOPERAMIDE

een geneesmiddel voor de behandeling van **diarree**

### LUCHTWEGEN

de doorgang gevormd door de mond, neus, keel en longen, waar lucht doorheen gaat tijdens het ademen

### LYMFÛID

betrekking hebbend op cellen, weefsels en organen die het **lymfevatenstelsel** vormen

### LYMFEVATENSTELSEL

het netwerk van vaten waarin een heldere vloeistof (**lymf**) vanuit de weefsels naar het bloed wordt gevoerd; het is een essentieel onderdeel van het **immuunsysteem**

### LYMFOCYT

een type **witte bloedcel**

### MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX

een groep van **eiwitmoleculen** aan het oppervlak van cellen waarmee het **immuunsysteem** onderscheid kan maken tussen lichaamseigen en niet-lichaamseigen

### MICRO-ORGANISME

een microscopisch organisme (bijv. een **virus**)

### MILT

een klein orgaan in de buik dat het bloed zuivert en een belangrijk onderdeel van het **immuunsysteem** is

### MISSELIJKHEID

een misselijk gevoel met een drang tot braken

### MOLECUUL

de kleinste fysieke eenheid van een stof

### VERKLARENDE WOORDENLIJST

#### MONOKLONAAL ANTILICHAAM

een type gerichte therapie. Monoklonale antilichamen herkennen en binden zich aan specifieke **eiwitten** die door cellen worden aangemaakt. Elk **monoklonaal antilichaam** herkent één bepaald **eiwit**. Ze werken op verschillende manieren, afhankelijk van het **eiwit** waarop ze zich richten

#### MUCOSITIS

of slijmvliesontsteking, de pijnlijke ontsteking en zweervorming van de slijmvliezen die het spijsverteringsstelsel bekleden

#### NEUROLOGISCH

betrekking hebbend op elk aspect van het zenuwstelsel  
Neutropenie een abnormaal laag aantal neutrofielen in het bloed, wat het risico op infectie verhoogt

#### NIVOLUMAB

een type **immuuntherapie** waarbij een **eiwit (PD-1)** op het oppervlak van bepaalde **immuuncellen** (zogenoemde **T-cellen**) wordt geblokkeerd; dit activeert **T-cellen** tot het zoeken en doden van kankercellen. **Nivolumab** is een **monoklonaal antilichaam**. Het wordt toegediend via indruppeling in een ader in uw arm of borst

#### ORAAL

via de mond

#### PASSIEVE IMMUNOTHERAPIE

interventies gericht op het verbeteren van de bestaande **immuunreactie** van het lichaam

#### PEMBROLIZUMAB

een type **immuuntherapie** waarbij een **eiwit (PD-1)** op het oppervlak van bepaalde **immuuncellen** (zogenoemde **T-cellen**) wordt geblokkeerd; dit activeert **T-cellen** tot het zoeken en doden van kankercellen. **Pembrolizumab** is een **monoklonaal antilichaam**. Het wordt toegediend via indruppeling in een ader in uw arm of borst

#### PD-1

een speciaal **eiwitmolecuul** dat werkt als een **immuuncheckpoint** en een **immuunreactie** 'lager zet' zodra die zijn werk heeft gedaan

#### PD-1-REMMER

een type geneesmiddel dat het **immuuncheckpoint PD-1** blokkeert en daarmee de **immuunreactie** stimuleert

#### PD-L1

een speciaal **eiwitmolecuul** dat zich aan **PD-1** bindt en activeert om een **immuunreactie** 'lager te zetten'

#### PD-L1-REMMER

een type geneesmiddel dat **PD-1** blokkeert en daarmee de **immuunreactie** stimuleert

#### PNEUMONITIS

ontsteking van de wanden van de longblaasjes (alveoli)

#### PRURITUS

jeuk

#### RESPIRATOIR

betrekking hebbend op de **luchtwegen** (zie daar)

#### REUMATOLOGISCH

betrekking hebbend op de tak van geneeskunde die zich bezighoudt met het onderzoek en de behandeling van reumatische ziekten

#### RODE BLOEDCELLEN

de bloedcellen die zuurstof door het lichaam vervoeren en koolstofdioxide afvoeren

#### RÖNTGENOPNAME

een beeldvormingswijze met een type straling dat door het lichaam kan dringen, waarmee uw arts in uw lichaam kan kijken

#### SCHILDKLIER

een vlindervormig orgaan in het onderste deel van de hals, aan de voorkant. Het scheidt **hormonen** af die het metabolisme (de stofwisseling van het lichaam) regelen

#### SCHIMMELS

microscopische organismen, waarvan sommige infectie kunnen veroorzaken

#### SIGMOÏDOSCOPIE

een procedure waarbij een arts een speciaal hulpmiddel in het rectum inbrengt om het onderste deel van de dikke darm te onderzoeken

#### SPIJSVERTERINGSKANAAL

het maag-darmstelsel, bestaande uit een grote gespierde buis die zich tussen de mond en de anus uitstrekt, via de maag die voedsel verteert, en waarbij afvalstoffen als ontlasting worden uitgescheiden

#### STEROÏDE

zie **corticosteroïde**

#### T-CEL

een type witte bloedcel of lymfocyt

#### T-CELRECEPTOR

een **molecuul** aan het oppervlak van **T-cellen** dat **antigenen** herkent



## VERKLARENDE WOORDENLIJST

### THYMUSKLIJER

een klein orgaan in de hals dat **T-cellen** voor het **immuunsysteem** aanmaakt

### TOPISCH

direct op een bepaald deel van het lichaam aangebracht

### TROMBOCYTOPENIE

een tekort aan **bloedplaatjes** in het bloed. Dit veroorzaakt bloeding in weefsels, blauwe plekken en langzame stolling van het bloed na verwonding

### TUMOR

een knobbel of gezwel van abnormale cellen. **Tumoren** kunnen goedaardig (niet-kankerachtig) of **kwaadaardig** (kankerachtig) zijn. In deze gids verwijst 'tumor' naar een kankergezwell, tenzij anders vermeld

### TUMORANTIGEEN

een **antigeen** dat door **tumorcellen** wordt aangemaakt

### TUMORGERICHTE GENEESMIDDELEN

een nieuw type kankerbehandeling met geneesmiddelen die kankercellen nauwkeurig identificeren en aanvallen, en daarbij doorgaans weinig schade aan normale cellen veroorzaken

### TUMOR-INFILTRERENDE LYMFOCYTE

**witte bloedcellen** die het bloed hebben verlaten en naar een **tumor** zijn gegaan

### URINEWEGEN

verzamelnaam voor de blaas, nieren, urineleiders en urinebuis

### VERMOEIDHEID

overweldigende moeheid

### VERWORVEN IMMUNITEIT

het aspect van de lichamelijke **immuunreactie** dat aangeleerd is door contact met lichaamsvreemde **antigenen**

### VIRUS

een zeer klein **micro-organisme** dat in een levende cel in het lichaam kan groeien en zich daar kan vermenigvuldigen

### VITILIGO

een huidaandoening waarbij pigment verloren gaat en die zorgt voor witte plekken op allerlei lichaamsdelen

### VOORTPLANTINGSSTELSEL

orgaanstelsel waarmee mensen zich voortplanten en waarin (bij vrouwen) ongeboren kinderen worden gedragen

### WITTE BLOEDCEL

een type bloedcel (**leukocyt**) dat betrokken is bij de **immuunreactie**

### ZELF-ANTIGEEN

een **molecuul** dat wordt herkend als behorend tot het lichaam en dat normaal gesproken geen **immuunreactie** bij dezelfde persoon opwekt

## Bijwerkingen van immuuntherapie

Deze gids is opgesteld om u, uw vrienden en familie meer te vertellen over de aard van de bijwerkingen van immuuntherapie en hoe die worden aangepakt. De medische informatie in dit document is gebaseerd op de klinische praktijkrichtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO) voor de behandeling van toxiciteiten van immuuntherapie. We adviseren u met uw arts te praten over de typen immuuntherapie die in uw land beschikbaar zijn voor uw type en stadium van kanker.

Deze gids is geschreven door Kstorfin Medical Communications Ltd namens ESMO.

© Copyright 2017 European Society for Medical Oncology. Alle rechten wereldwijd voorbehouden.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Via L. Taddei 4

6962 Viganello-Lugano

Zwitserland

Tel: +41 (0)91 973 19 99

Fax: +41 (0)91 973 19 02

E-mail: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org)



**Wij kunnen u helpen de bijwerkingen van immuuntherapie en de aanpak ervan beter te begrijpen.**

Deze gids is opgesteld om u, uw vrienden en familie meer te vertellen over de aard van de bijwerkingen van immuuntherapie en hoe die worden aangepakt. De medische informatie in deze patiëntgids is gebaseerd op de klinische praktijkrichtlijnen van ESMO voor de behandeling van toxiciteiten van immuuntherapie.

Meer informatie is te vinden op [www.esmo.org](http://www.esmo.org)

