



• PRINCIPES  
VAN IMMUNOTHERAPIE  
IN DE ONCOLOGIE

& Remmers van immunologische checkpoints  
behandeling van de bijwerkingen

---

IN DE PRAKTIJK

# INLEIDING

De afgelopen jaren is de behandeling van kankerpatiënten aanzienlijk veranderd, dankzij de ontwikkeling van nieuwe immunologische geneesmiddelen zoals checkpointremmers.<sup>(1)</sup>

Deze behandelingen bleken werkzaam bij tal van kankers.

Hun werkingsmechanisme zorgt ervoor dat de blokkeringen van het immuunsysteem opgeheven worden, waardoor er allerlei auto-immune symptomen of bijwerkingen kunnen optreden.<sup>(1-3)</sup>

Het is belangrijk om deze bijwerkingen te kennen, de patiënten erover te informeren bij de start van de immunotherapie en hen systematisch te screenen tijdens de behandeling.

Een vroege identificatie en aangepaste behandeling zijn immers van wezenlijk belang om de behandeling in optimale omstandigheden te kunnen voortzetten.<sup>(1-3)</sup>

In deze brochure vindt u informatie en belangrijke gegevens over remmers van immunologische checkpoints, de behandeling van bijwerkingen en praktische fiches hieromtrent.

# SAMENVATTING

Immunotherapie  
en remmers van immunologische checkpoints 6

---

Behandeling van bijwerkingen bij remmers  
van immunologische checkpoints 8

---

Fiches: behandeling van bijwerkingen  
in de praktijk 29

---





# IMMUNOTHERAPIE

en remmers van immunologische checkpoints in de oncologie

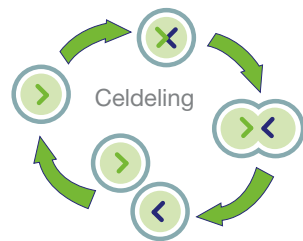
## Principe van immunotherapie in de oncologie

### Gebruikmaken van het intrinsieke vermogen van ons lichaam om een doeltreffende immunorespons tegen kanker te genereren<sup>(4)</sup>

In tegenstelling tot chemotherapie en gerichte behandelingen richt immunotherapie zich niet rechtstreeks op de tumorcellen, maar op het immuunsysteem van de patiënt om het in staat te stellen kankercellen uit te schakelen.

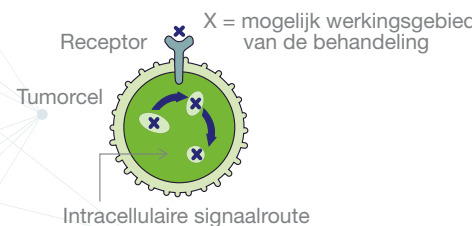
Immunotherapie heeft tot doel de antitumorale respons van bepaalde cellen in het immuunsysteem te stimuleren.<sup>(4-7)</sup>

### WERKING VAN DE BELANGRIJKSTE BEHANDELINGEN TEGEN KANKER<sup>(4-7)</sup>



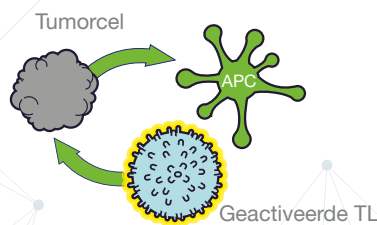
#### Chemotherapie

Rechtstreekse werking op de kankercellen of blokkering van hun celreproductie<sup>(5,6)</sup>



#### Gerichte behandelingen

Blokkering van de signaalroutes voor de proliferatie van kankercellen<sup>(6)</sup>



#### Immunotherapie

Stimulatie van de immuunafweer van het lichaam tegen tumorcellen<sup>(4,7)</sup>

Ab: antibody; APC: antigen-presenting cell; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; TL: T lymphocyte; PD-1: programmed death receptor 1; PD-L1: programmed death-ligand 1; PD-L2: programmed death-ligand 2.

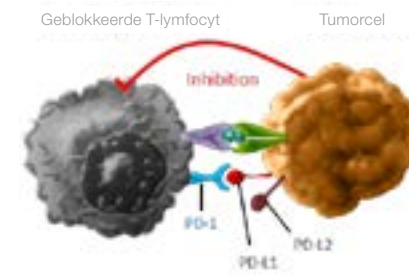
## Remmers van immunologische checkpoints

### De antitumorale immunorespons van T-lymfocyten herstellen<sup>(8)</sup>

Remmers van immunologische checkpoints zijn monoklonale antilichamen die de immuuncontrolepunten op het niveau van de T-lymfocyten aanpakken (bijv. CTLA-4 of PD-1). Tumorcellen gebruiken deze punten om te voorkomen dat het immuunsysteem hen uitschakelt.

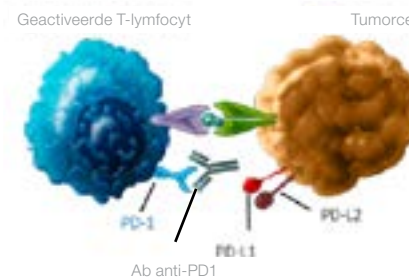
Remmers blokkeren de immunologische checkpoints om de antitumorale respons eigen aan T-lymfocyten te herstellen.<sup>(8,9)</sup>

### ANTI-PD1, VOORBEELD VAN EEN IMMUNOLOGISCHE CHECKPOINTREMMER<sup>(8-10)</sup>



#### Tumoronderdrukking door remming van T-lymfocyten

Tumorcellen kunnen de activiteit van T-lymfocyten doen afnemen door expressie van bepaalde moleculen zoals PD-L1. De binding van PD-L1 aan PD1-receptoren (immunologische checkpoints) op het oppervlak van de T-lymfocyten zorgt ervoor dat deze gedeactiveerd worden.<sup>(9)</sup>



#### Reactivering van T-lymfocyten door behandeling met anti-PD1

De anti-PD1-remmers binden zich aan de PD1-receptoren op het oppervlak van de T-lymfocyten om hun interactie met PD-L1 te voorkomen. Zo kunnen de T-lymfocyten opnieuw geactiveerd worden en hun antitumorale werking hersteld.<sup>(8-10)</sup>

Omdat immunotherapieën de TL-remming onderdrukken, kunnen ze ervoor zorgen dat er zelfreactieve TL geactiveerd worden (die de eigen antigenen herkennen) en gezond weefsel geïnfiltrerd wordt, met auto-immune symptomen of bijwerkingen tot gevolg.<sup>(1-3)</sup>



# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Zorgpunten <sup>(1-3)</sup>

Vroege identificatie  
en snelle behandeling

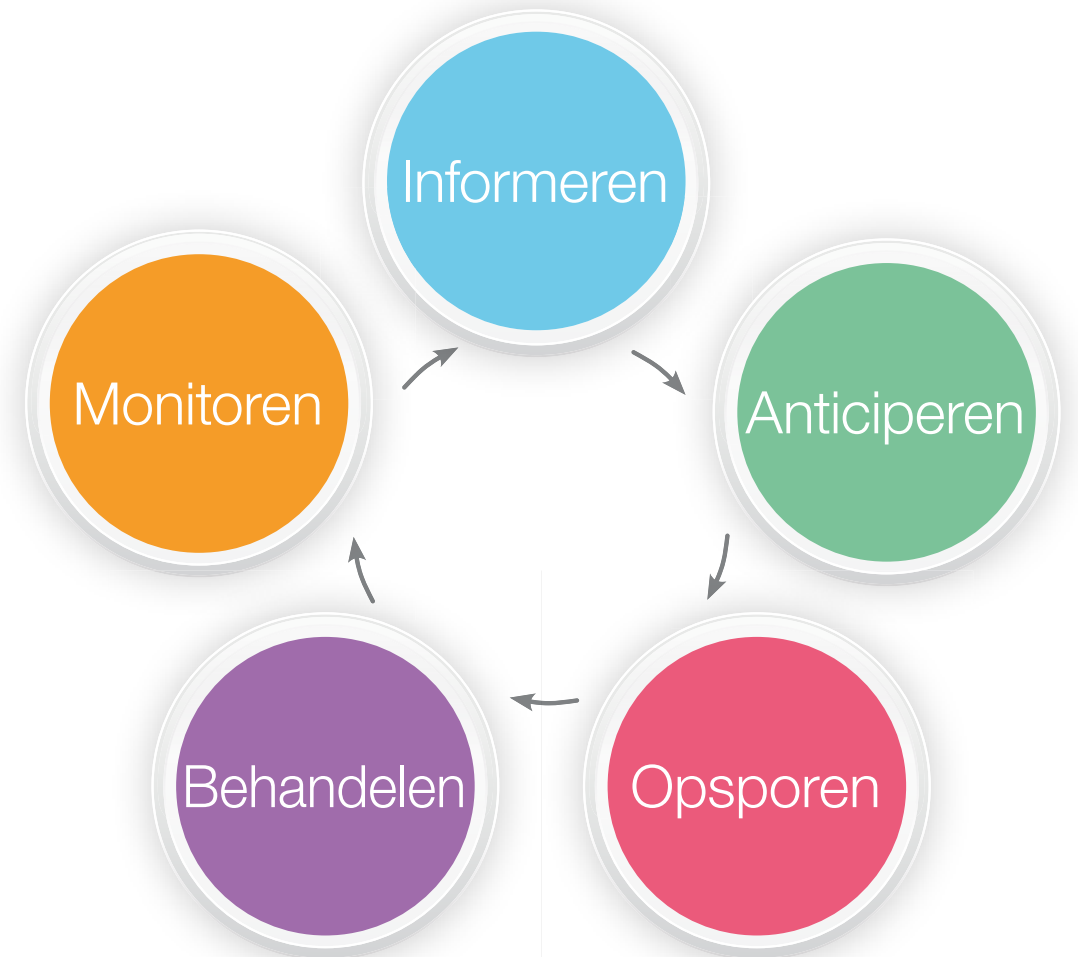


Definitieve letsels vermijden

&

De antitumorale werking van de  
immunotherapie behouden

De 5 pijlers voor het behandelen van bijwerkingen  
van immunotherapie in de praktijk <sup>(2)</sup>







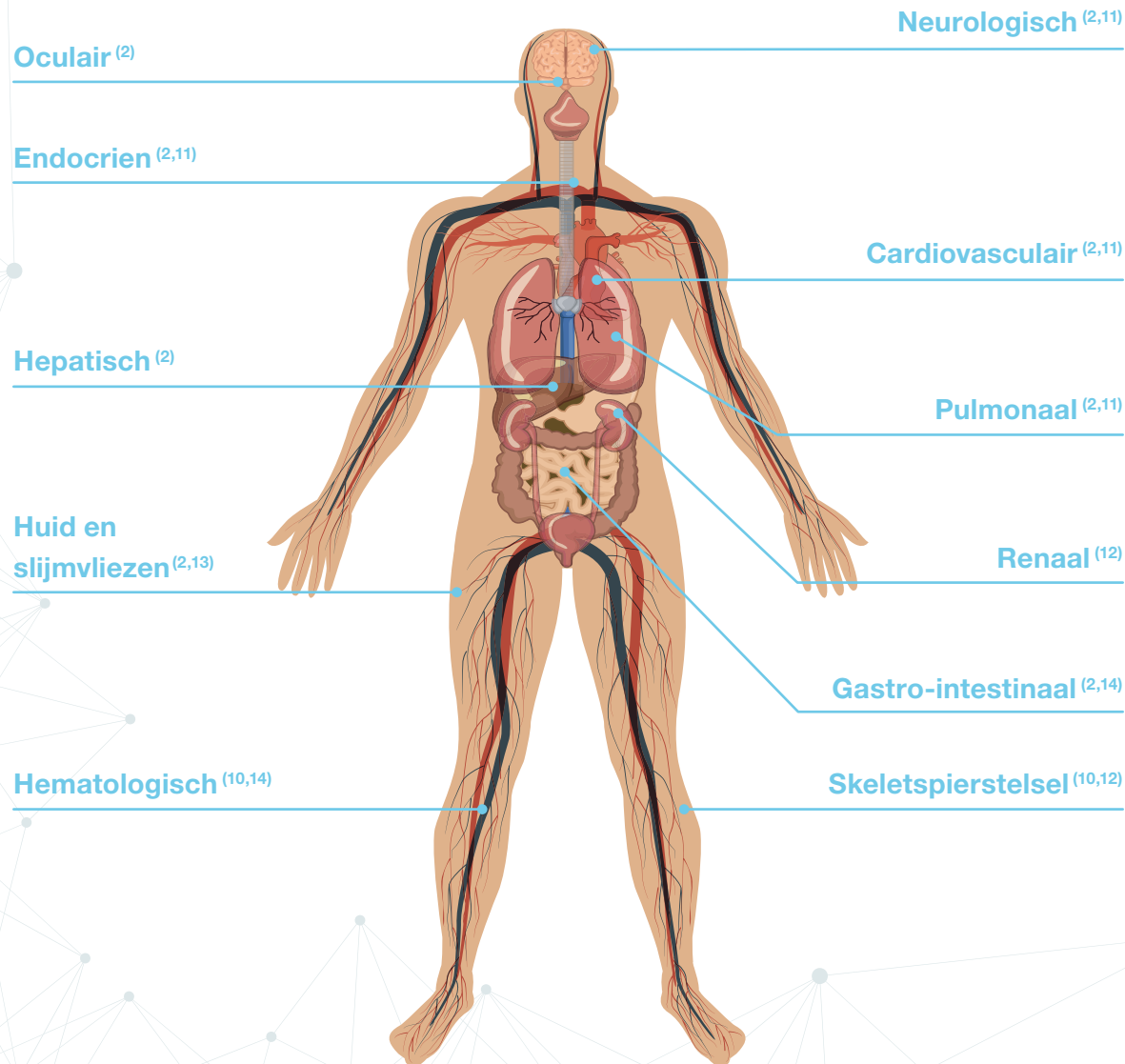
# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints



Het spectrum kennen van bijwerkingen bij immunotherapie tegen kanker <sup>(2,11-14)</sup>

## Belangrijkste bijwerkingen van immunotherapieën tegen kanker <sup>(2,11-14)</sup>



TYPE	BIJWERKING
Oculair	Uveïtis, conjunctivitis, scleritis, episcleritis, blefaritis, retinitis
Endocrien	Hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis, bijnierinsufficiëntie, diabetes
Bijnierschors	Hepatitis
Huid en slijmvliezen	Huiduitslag, jeuk, xerose, psoriasis, vitiligo, DRESS, syndroom van Stevens-Johnson, lichenoïde reacties, xerostomie, dysgeusie
Hematologisch	Hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie, hemofilie A
Neurologisch	Syndroom van Guillain-Barré, myelitis, myasthenie, meningitis, encefalitis
Pulmonaal	Longziekte, pleuritis, granulomateuze sarcoïdose
Cardiovasculair	Myocarditis, vasculitis, pericarditis
Renaal	Nefritis
Gastro-intestinaal	Diarree, colitis, ileïtis, pancreatitis, gastritis
Skeletspierstelsel	Artritis, polyartritis, dermatomyositis

DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen).



### Risicofactoren voor dysimmunititeit identificeren voor aanvang van de behandeling <sup>(1-3)</sup>



#### Antecedenten van auto-immuunziekten <sup>(2,3)</sup>

- Onderzoek naar **persoonlijke (en familiale) antecedenten of aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte**

<b>Spijvertering</b>	Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, coeliakie
<b>Cutaan</b>	Psoriasis
<b>Reumatisch</b>	Spondylitis ankylosans, reumatoïde artritis, lupus
<b>Endocrien</b>	Type 1 diabetes, thyroïditis
<b>Respiratoir</b>	Interstitiële longziekte, sarcoïdose
<b>Pancreas</b>	Pancreatitis
<b>Renaal</b>	Nefritis
<b>Hematologisch</b>	Hemolytische anemie, auto-immuun trombocytopenische purpura
<b>Neurologisch</b>	Myasthenie, multiple sclerose
<b>Oculair</b>	Uveïtis, scleritis
<b>Cardiovasculair</b>	Myocarditis, vasculitis

- **Immunologische toxiciteit bij een eerdere behandeling met immunotherapie** moet speciale aandacht krijgen of leiden tot een contra-indicatie voor de behandeling.



#### Tumorinfiltratie <sup>(2)</sup>

**Identificatie van patiënten met een hoog risico op pulmonaire lymfangitis of carcinoomateuze meningitis :**

- Bij deze patiënten kan tumorinfiltratie (bevorderd door immunotherapie) hoofdpijn en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken, waardoor verkeerdelijk de diagnose van meningitis of interstitiële longziekte gesteld wordt.
- De differentiële diagnose van tumorprogressie is vaak moeilijk indien er zich geen gelijktijdige progressie voordoet op andere plaatsen.



#### Chronische infectie <sup>(2)</sup>

**Beoordeling van antecedenten of situaties met risico op chronische virale infectie :**

- Chronische infecties veroorzaken uitputting (anergie) van de T-lymfocyten doordat de expressie van remmende receptoren, zoals PD-1, op het oppervlak van lymfocyten toeneemt.
- Immunotherapie kan een ontstekingsreactie op pathogenen veroorzaken door een anti-infectieuze immunorespons te stimuleren.





# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Risicofactoren voor dysimmunitet identificeren voor  
aanvang van de behandeling <sup>(1-3)</sup>



## Gelijktijdige behandeling of beroepsmatige blootstelling <sup>(2)</sup>

Sommige behandelingen gaan gepaard met auto-immuunziekten, waaronder:

- antiaritmica,
- antihypertensiva,
- antibiotica,
- anti-epileptica
- antipsychotica.

**Immunotherapie kan het 'auto-immuun' effect van deze behandelingen stimuleren.**

Sommige beroepsmatige blootstellingen gaan gepaard met een verhoogd risico op auto-immuunziekten. Op dezelfde manier verhoogt **het gebruik van chemicaliën of blootstelling aan mineraalstof het risico op het ontwikkelen van een auto-immuunziekte.**

Hoewel deze situaties geen contra-indicatie zijn voor het starten van de behandeling, moeten ze opgenomen worden in het dossier van de patiënt.



## Farmacologische interacties <sup>(2)</sup>

Remmers van immunologische checkpoints zijn **monoklonale antilichamen die niet gemetaboliseerd worden door cytochroom P450-enzymen.**

**Er wordt dus geen metabole interactie van het geneesmiddel verwacht.**

Er kan een **farmacodynamische interactie met systemische corticosteroiden optreden.**

Daarom wordt de toediening ervan bij de start van de immunotherapie afgeraden.

Systemische corticosteroiden en andere immunosuppressiva kunnen echter wel gebruikt worden om bijwerkingen van immunologische oorsprong te behandelen.



# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints



Patiënten en zorgverleners informeren over de specifieke risico's van bijwerkingen <sup>(1-3)</sup>

## Essentiële informatie voor patiënten en zorgverleners <sup>(1-3)</sup>



« Bijwerkingen kunnen **op elk moment** optreden (aan het begin van, tijdens en na de behandeling). Het risico is echter groter in **de 3 tot 6 maanden** na het begin van de behandeling. »

« De meeste bijwerkingen zijn **matig en omkeerbaar** als ze **vroegtijdig opgespoord worden en specifiek behandeld** worden. »

« Het is belangrijk om **onmiddellijk melding te maken van elke verschijning of verergering van een symptoom** »

« U moet de **zorgverleners die u volgen vertellen** dat u behandeld wordt met immunotherapie. »

« Behandel de symptomen **niet zelf** zonder voorafgaand medisch advies »

« **De identificatie en snelle behandeling van bijwerkingen zijn essentieel om de duur en ernst ervan te beperken bij patiënten die behandeld worden met immunotherapie** »

## Belangrijkste tekenen of symptomen die verband kunnen houden met bijwerkingen en een snelle behandeling vereisen <sup>(2)</sup>

SYSTEEM	SYMPTOMEN
Zenuwstelsel	Hoofdpijn, verwardheid, spierzwakte, gevoelloosheid
Endocrien	Astenie, gewichtsverlies, misselijkheid, braken, verhoogde eetlust of dorst, polyurie
Respiratoir	Hoest, kortademigheid
Spijvertering	Diarree, bloed of slijm in de ontlasting, ernstige buikpijn
Cutaan	Verspreide huiduitslag, ernstige jeuk
Musculoskeletaal	Artralgie, myalgie, gewrichtspijnen
Algemene tekenen en andere symptomen	Koorts, hemorragisch syndroom, aanzienlijk verlies van gezichtsvermogen aan één of beide ogen





# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Anticiperen

## Anticiperen op bijwerkingen in elk stadium van de immunotherapie<sup>(1-3,15)</sup>

Om te kunnen anticiperen op bijwerkingen en ze te herkennen, moeten er **in elk stadium** van de behandeling **gegevens over de gezondheid** van de patiënt verzameld worden.

### Voor aanvang van de immunotherapie

#### PRETHERAPEUTISCH ONDERZOEK

##### BEELDVORMING

Radiografie van de thorax, thoracale CT

##### GESPREK EN EERSTE KLINISCH ONDERZOEK

Persoonlijke of familiale **antecedenten van auto-immuunziekte**

**Antecedenten** of situaties met risico op **chronische virale infectie**

##### Huidige behandelingen

##### Klinische en symptomatologische evaluatie :

- algemene conditie: gewicht, mate van asthenie, ECG enz.
- beoordeling van de intestinale transit (aantal ontlastingen/dag)
- respiratoire symptomen (hoest, dyspneu)
- andere symptomen: hoofdpijn enz.

##### INITIEEL BIOLOGISCH ONDERZOEK

**Hematologisch** : bloedbeeld, hemostase (PT, TPA)

**Inflammatoir** : CRP

**Renaal** : ionogram, eiwitgehalte, creatininegehalte, proteïnurie

**Hepatisch** : ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, alkalische fosfatase, bilirubinegehalte

**Pancreas** : lipasemie

**Endocrien** : TSH,  $\pm$  T3, T4, cortisolgehalte, glycemie

**Serologisch** : HBV, HCV, HIV,  $\pm$  CMV, EBV

### Het pretherapeutisch onderzoek

heeft tot doel :

- ✓ de afwezigheid van **contra-indicaties** na te gaan
- ✓ patiënten met een risico op **auto-immunreacties** te identificeren (bijv. immunosuppressieve therapie voor preventie van transplantaatafstoting, auto-immuunziekte)
- ✓ te beschikken over **klinische en paraklinische referentiegegevens voor follow-up** van de patiënt
- ✓ de **aard van bijwerkingen** tijdens de follow-up te helpen interpreteren (bijv. hepatische cytolyse bij een patiënt met CHC; tekenen van nierinsufficiëntie vóór de behandeling)

**ALAT**: alanine-aminotransferase; **ASAT**: aspartaat-aminotransferase; **CRP**: C-reactief proteïne; **CMV**: cytomegalovirus; **EBV**: Epstein-Barrvirus; **ECG**: elektrocardiogram;  **$\gamma$ -GT**: gamma-glutamyltransferase; **CHC**: chronische hepatitis C; **T3**: triiodothyronine; **T4**: thyroxine; **APPT**: geactiveerde partiële tromboplastinetijd; **CT**: computertomografie; **PT**: protrombinetijd; **TSH**: thyreostimuline; **HBV**: hepatitis B-virus; **HCV**: hepatitis C-virus; **HIV**: humaan immunodeficiëntievirus.



# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Anticiperen

Anticiperen op bijwerkingen in elk stadium van de immunotherapie <sup>(1-3,15)</sup>

## Tijdens en na de immunotherapie

### FOLLOW-UPONDERZOEK

#### GESPREK EN KLINISCH ONDERZOEK

Nieuwe symptomen of verslechtering van bestaande symptomen identificeren

BELANGRIJKSTE ONDERZOEKEN	TIJDENS DE BEHANDELING	NA DE BEHANDELING*
<b>CT van thorax, abdomen en bekken</b>	Om de 3 maanden	NS
<b>Bloedbeeld</b>	Bij elke toediening	Om de 3 maanden
<b>Hepatisch onderzoek</b>	Bij elke toediening	Om de 3 maanden
<b>TSH, T4, antithyroïde antilichamen</b>	1 maal/week gedurende de twee eerste maanden, vervolgens bij elke toediening	Om de 3 maanden
<b>CRP</b>	Bij elke toediening	NS
<b>Bloedglucose</b>	Bij elke toediening	Om de 3 maanden
<b>Coagulatie test</b>	Bij elke toediening	Om de 3 maanden
<b>Ionogram, creatininegehalte, proteïnurie</b>	Bij elke toediening	Om de 3 maanden

\* Na de behandeling: evaluatie om de 3 maanden gedurende het eerste jaar en vervolgens om de 6 maanden.

Dankzij het **follow-uponderzoek** kunnen :

- ✓ bijwerkingen **zeer snel opgespoord** worden
- ✓ **bijkomende onderzoeken** uitgevoerd worden, indien nodig (afhankelijk van de waargenomen symptomen en/of het biologisch onderzoek)

CRP: C-reactief proteïne; NS: niet-systematisch; T4: thyroxine; TSH: thyreostimuline; CT: Computed Tomography (beeldvorming door computertomografie)



# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

## Opsporen en identificeren van mogelijke etiologieën die gepaard gaan met bijwerkingen <sup>(1-3)</sup>

Wanneer zich tijdens de immunotherapie een **bijwerking** voordoet, moet naar de **specifieke aard ervan gezocht worden** voor een aangepaste behandeling.

In deze context moeten **3 mogelijke etiologieën** overwogen worden :

### 1 Ziekteverloop

Bijwerkingen zijn meestal **gerelateerd** aan de **progressie van de ziekte**.



Wanneer er dus een **nieuw symptoom verschijnt** bij een patiënt die immunotherapie krijgt, **moet steeds onderzocht worden of de tumor niet in progressie is**.

### 2 Incidentele gebeurtenis

Het is ook mogelijk dat de **gebeurtenis geen verband houdt met de behandeling of de ziekte**, bijv. opportunistische infecties, trombose enz.

### 3 Dysimmuun effect

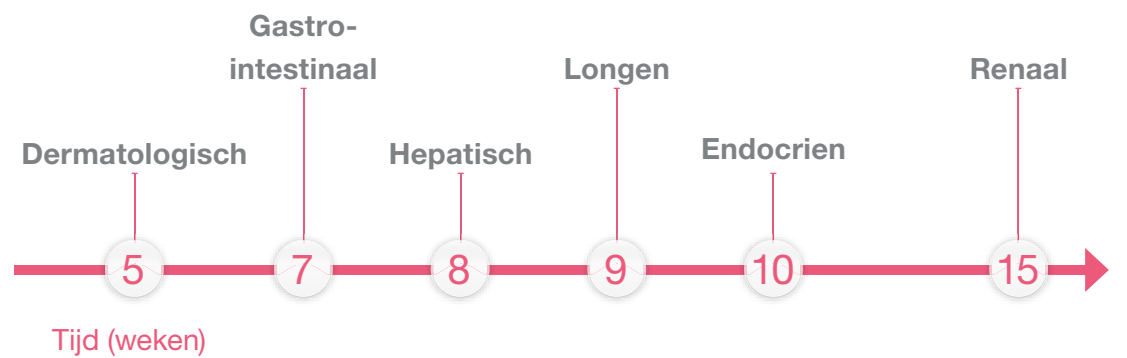
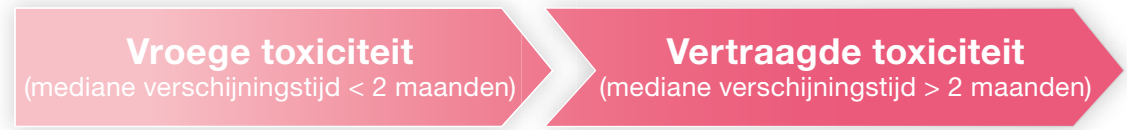
Bijwerkingen moeten altijd gemeld worden, zeker **wanneer de ziekte stabiel is**.

Bijwerkingen doen zich meestal voor binnen **3 tot 6 maanden** na de start van de behandeling

## Opsporen

## Verschijningstijden zijn afhankelijk van de bijwerking <sup>(2,3)</sup>

De **mediane verschijningstijd** hangt af van de **aard**:



**Bijwerkingen kunnen echter op elk moment tijdens de behandeling verschijnen, zelfs vertraagd (tot meer dan 1 jaar na het begin van de behandeling). Ze worden zelfs waargenomen na stopzetting van de behandeling.**



# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Behandelen

## Bijwerkingen behandelen bij patiënten die immunotherapie krijgen <sup>(1,2,12)</sup>

### Algemene principes voor het behandelen van bijwerkingen volgens hun ernst

De manier waarop een bijwerking behandeld wordt, is afhankelijk van **de ernst van de symptomen** volgens de CTCAE-classificatie.

De behandeling moet **multidisciplinair** zijn en **ondersteund worden door specialisten van de betrokken organen**.

Er moeten **symptomatische maatregelen** toegepast worden die vaak voorkomen bij een behandeling met **corticosteroïden** in een effectieve dosis. Voor de ernstigste vormen kan het gebruik van andere **immunosuppressieve behandelingen** nodig zijn en moet de immunotherapie stopgezet worden.



ERNST CTCAE-GRAAD	BEHANDELING	CORTICOSTEROÏDEN
1	Ambulant	Niet aanbevolen
2	Ambulant	Topisch of systemisch oraal
3	Hospitalisatie	Systemisch oraal of IV
4	Hospitalisatie (intensieve zorgen indien nodig)	Systemisch IV (methylprednisolon)

ANDERE IMMUNOSUPPRESSIEVE BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
Niet aanbevolen	<b>Voortzetting</b>
Niet aanbevolen	<b>Tijdelijk onderbreken</b> (behalve bij cutane of endocriene aandoeningen waarbij de immunotherapie voortgezet kan worden)
<b>Te overwegen</b> als de symptomen niet verbeterd zijn na 3 tot 5 dagen behandeling met corticosteroïden. <b>Advies van een specialist aanbevolen.</b>	<b>Onderbreken en hervatting bespreken</b> op basis van de voor- en nadelen voor de patiënt
<b>Te overwegen</b> als de symptomen niet verbeterd zijn na 3 tot 5 dagen behandeling met corticosteroïden. <b>Advies van een specialist aanbevolen</b>	<b>Definitieve stopzetting</b>

IV: intraveneus; CTCAE: Common terminology criteria for adverse events (gemeenschappelijke criteria voor het benoemen van bijwerkingen)



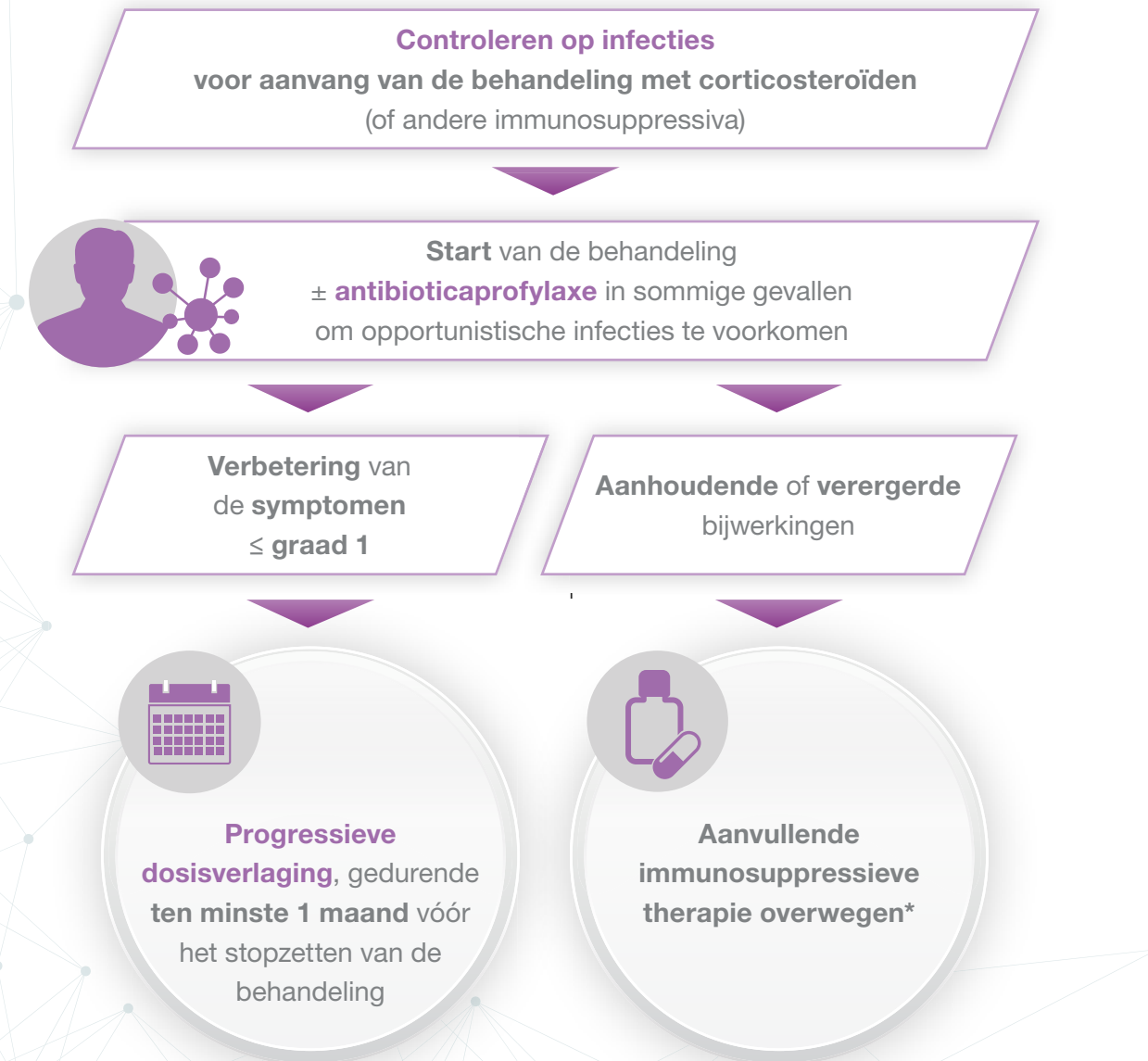


# BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Bijwerkingen behandelen bij patiënten die immunotherapie krijgen <sup>(1,2,12)</sup>

## Gebruiksaanwijzing voor corticosteroiden



## Criteria voor hervatting of definitieve stopzetting van immunotherapie

**CRITERIA VOOR HERVATTING VAN IMMUNOTHERAPIE**

Na stopzetting kan **hervatting van de immunotherapie overwogen worden** als aan de volgende 3 voorwaarden voldaan is :

- ✓ bijwerking gestabiliseerd **in graad ≤ 1**,
- ✓ verlaging van de **corticosteroidendosis naar ≤ 10 mg/dag**,
- ✓ **geen andere immunosuppressieve therapie.**

**CRITERIA VOOR DEFINITIEVE STOPZETTING VAN IMMUNOTHERAPIE**

Definitieve stopzetting van de immunotherapie moet in de volgende situaties overwogen worden :

- ✓ **levensbedreigende bijwerking** (graad 4),
- ✓ **ernstige** (graad 3) en **recurrente** bijwerking,
- ✓ **matige** (graad 2) die al **≥ 3 maanden** aanhoudt ondanks de aangewezen behandeling.

**Bij endocriene aandoeningen (zelfs graad 4) die door hormonale therapie behandeld worden, moet de therapie niet stopgezet worden**

\* Bij **ernstige toxiciteit** die de toevoeging van een immunosuppressivum vereist, moet de patiënt gescreend worden op tuberculose en zo nodig onmiddellijk behandeld worden.



## BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Belang van follow-up van patiënten die behandeld worden met immunotherapie <sup>(2)</sup>

Monitoren

### Mogelijk optreden van bijwerkingen en de duur ervan

De meeste bijwerkingen, zelfs de meest ernstige, zijn **omkeerbaar** en **kunnen verdwijnen na** (tijdelijke of definitieve) **stopzetting** van de immunotherapie.

De **duur** is **zeer variabel** en afhankelijk van de toxiciteit. Gastro-intestinale, hepatische en renale bijwerkingen verdwijnen het snelst. Cutane en endocriene stoornissen duren het langst.

Er kan in deze gevallen een hormonale behandeling op lange termijn vereist zijn.

### Complicaties die gepaard gaan met immunosuppressieve behandelingen

Voor sommige bijwerkingen is een langdurige immunosuppressieve behandeling nodig.

De patiënt wordt in dit geval blootgesteld aan een risico op **opportunistische infecties** (pulmonale aspergillose, tuberculose, cytomegalovirus, gangreen van Fournier)

## MONITORING

In alle stadia van de behandeling (follow-uponderzoeken: klinisch, biologisch, beeldvorming indien nodig)

## BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

in de praktijk

### IMMUNOTHERAPIE

& gastro-intestinale bijwerkingen

### IMMUNOTHERAPIE

& oculaire bijwerkingen

### IMMUNOTHERAPIE

& endocriene bijwerkingen

### IMMUNOTHERAPIE

& hepatische bijwerkingen

### IMMUNOTHERAPIE

& cutane en mucosale bijwerkingen

### IMMUNOTHERAPIE

& neurologische bijwerkingen

### IMMUNOTHERAPIE

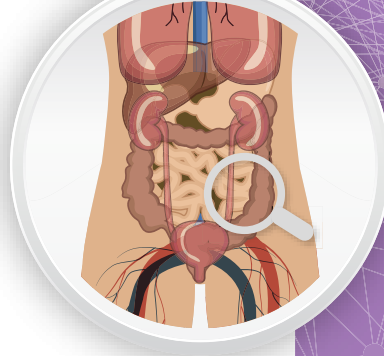
& bijwerkingen van de longen

### IMMUNOTHERAPIE

& renale bijwerkingen

# IMMUNOTHERAPIE

## & gastro-intestinale bijwerkingen



### Symptomen detecteren tijdens het gesprek met de patiënt <sup>(1,2)</sup>

- Toename van het aantal ontlastingen/dag
- Diarree
- Bloed of slijm in de ontlasting
- Buikpijn
- Misselijkheid
- Braken



### Bijkomend onderzoek <sup>(1,2)</sup>

- Coprocultuur → infectieuze etiologieën uitsluiten
- Hoeveelheid fecaal calprotectine
- Beeldvorming

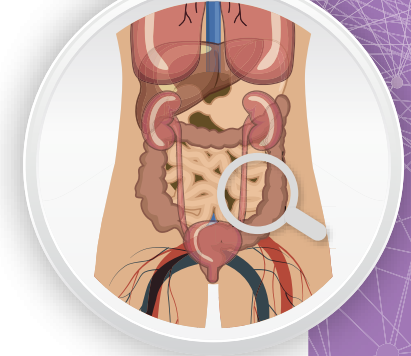


### De ernst van de symptomen beoordelen <sup>(2)</sup>

Graad 1	Toename van het aantal ontlastingen < 4/dag Geen tekenen van colitis
Graad 2	Aantal ontlastingen van 4 tot 6/dag Colitis: buikpijn, rectale bloedingen
Graad 3-4	Toename van het aantal ontlastingen > 7/dag Incontinentie Colitis: ernstige buikpijn, peritoneale tekenen

# IMMUNOTHERAPIE

## & gastro-intestinale bijwerkingen



### Behandeling van gastro-intestinale bijwerkingen <sup>(1-3)</sup>

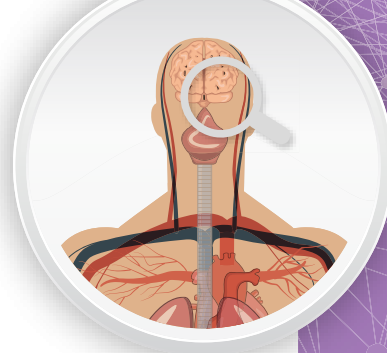
GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Monitoring Orale hydratatie Symptomatische behandeling	<b>Voortzetting</b>
2	IV-hydratatie (< 24 uur) Symptomatische behandeling Indien geen verbetering na Antibiotica indien nodig Endoscopie bespreken	<b>Onderbreking Hervatten na verbetering</b>
3-4	IV-hydratatie (> 24 uur) Antibiotica indien nodig Corticosteroiden Endoscopie bespreken + chirurgisch advies Indien geen verbetering binnen 48 uur: immunosuppressieve behandeling overwegen (als er geen perforatie is)	<b>Definitieve stopzetting</b>

IV : intraveneus.

1. Kumar V, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:(49) : 1-14. 2. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer.* 2016;103(Suppl 1):S175-85. 3. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

# IMMUNOTHERAPIE

## & oculaire bijwerkingen



### Symptomen detecteren tijdens het gesprek met de patiënt <sup>(1-3)</sup>

- Uveïtis
- Episcleritis
- Blefaritis
- Conjunctivitis
- Orbitale ontsteking
- Oogpijn
- Gezichtsstoornissen



### De ernst van de symptomen beoordelen <sup>(2,3)</sup>

#### Graad 1-2

Milde tot matige vormen: uveïtis, episcleritis, conjunctivitis, geen gezichtsstoornissen

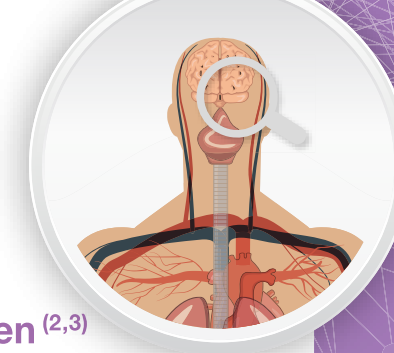
#### Graad 3-4

Resistente of ernstige vormen: ernstige oogontsteking, orbitale ontsteking



# IMMUNOTHERAPIE

## & oculaire bijwerkingen



### Behandeling van oculaire bijwerkingen <sup>(2,3)</sup>

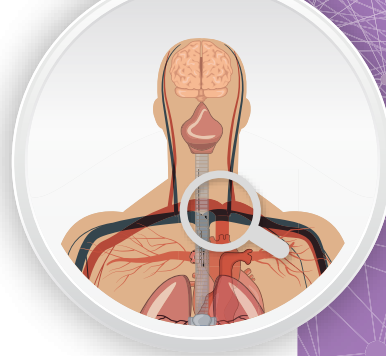
GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1-2	Advies oogarts Oogdruppels met corticosteroiden	<b>Voortzetting</b>
3-4	Advies oogarts Corticosteroiden	<b>Onderbreking Hervatten na verbetering</b>

1. Jacquin-Porretaz C, *et al.* Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med.* 2017;46:808-817. 2. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer.* 2016;103(Suppl 1):S175-85. 3. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.



# IMMUNOTHERAPIE

## & endocriene bijwerkingen



### Symptomen detecteren tijdens het gesprek met de patiënt <sup>(1,2)</sup>

- Asthenie/vermoeidheid
- Hoofdpijn
- Anorexia
- Gewichtsverlies of -toename
- Misselijkheid
- Braken
- Polyurie (overmatig urineren)
- Duizeligheid
- Hartkloppingen
- Hypotensie
- Constipatie/diarree
- Zweten/kouwelijkheid
- Geheugenproblemen of -verlies
- Gezichtsstoornissen



### Bijkomend onderzoek <sup>(2-5)</sup>

#### ENDOCRIEN ONDERZOEK

##### AANTASTING SCHILDKLIER

**Hyperthyreoïdie** TSH ↓ + T4L ↑ of normaal

**Hypothyreoïdie** TSH ↑ + T4L ↓ of normaal

##### AANTASTING HYPOFYSE

**Hypofysitis** Cortisolgehalte ↓ + ACTH ↓ ± TSH, T4L ↓ ± FSH/LH ↓ ± testosteron (man) ↓



### De ernst van de symptomen beoordelen <sup>(1,6)</sup>

**Graad 1** Asymptomatisch of milde symptomen

**Graad 2** Matige symptomen

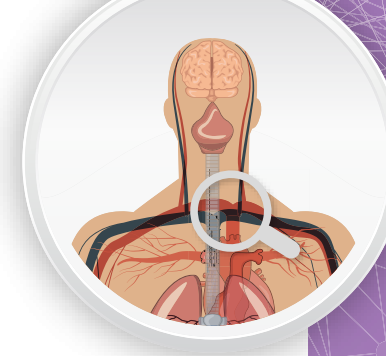
**Graad 3-4** Ernstige en/of acute symptomen

**ACTH:** adrenocorticotroop hormoon; **FSH:** follikelstimulerend hormoon; **LH:** luteïniserend hormoon; **T4L:** vrij thyroxine; **TSH:** thyreostimuline.



# IMMUNOTHERAPIE

## & endocriene bijwerkingen



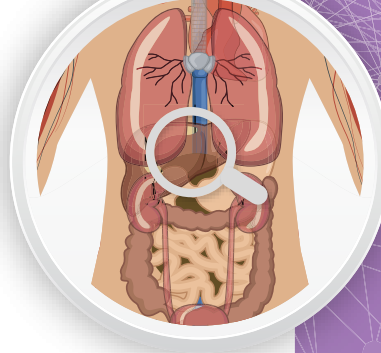
### Behandeling van endocriene bijwerkingen <sup>(1,5,6)</sup>

GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Biologische monitoring	<b>Voortzetting</b>
2	Gericht endocrien biologisch onderzoek Hormonale suppletie (of behandeling schildklier) <i>In geval van hyperthyreoïdie :</i> • behandeling met bètablokkers <i>In geval van hypofysitis :</i> • symptomatische behandeling • hormonale suppletie met biologische monitoring • bij hyponatriëmie of massa-effecten: corticosteroiden	<b>Voortzetting</b> <i>In geval van hypofysitis :</i> <b>onderbreking en hervatting met hormonale suppletie</b>
3-4	Advies endocrinoloog Corticosteroiden Symptomatische behandeling Hormonale suppletie met biologische monitoring	<b>Onderbreking</b> <b>Hervatting met hormonale suppletie.</b> <i>In geval van hypofysitis :</i> <b>definitieve stopzetting</b>

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85. 2. Jacquin-Porretaz C, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med*. 2017;46:808-817. 3. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte Février 2000. Beschikbaar op: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_271847/fr/diagnostic-et-surveillance-biologiques-de-l-hyperthyroïdie-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_271847/fr/diagnostic-et-surveillance-biologiques-de-l-hyperthyroïdie-de-l-adulte). Geraadpleegd op 02/03/2021 4. Assurance Maladie. Exploration et surveillance biologique thyroïdienne. Septembre 2014. Beschikbaar op: [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) geraadpleegd op 26/02/2021. 5. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42. 6. Kumar V, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8(49): 1-14...

# IMMUNOTHERAPIE

## & hepatische bijwerkingen



### Symptomen achterhalen tijdens het gesprek met de patiënt <sup>(1,2,3)</sup>

- Pijn in het rechterhypochoondrium
- Icterus (geelzucht)
- Koorts
- Vermoeidheid
- Bloedingen
- Kleurloze ontlasting
- Donkere urine



Aantasting van de lever manifesteert zich gewoonlijk in een **asymptomatische stijging van de leverwaarden** (transaminasen, bilirubine, alkalische fosfatase) <sup>(2)</sup>



### Bijkomend onderzoek <sup>(1,2)</sup>

- Leveronderzoek → ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, alkalische fosfatase, bilirubinegehalte
- Serologisch onderzoek → infectieuze oorzaken uitsluiten
- Beeldvorming → tumorprogressie uitsluiten



### De ernst van de symptomen beoordelen <sup>(1)</sup>

**Graad 1** ALAT ou ASAT < 3 x ULN en/of bilirubine < 1,5 x ULN

**Graad 2** ALAT ou ASAT > 3 en < 5 x ULN et/ou bilirubine > 1,5 en < 3 x ULN

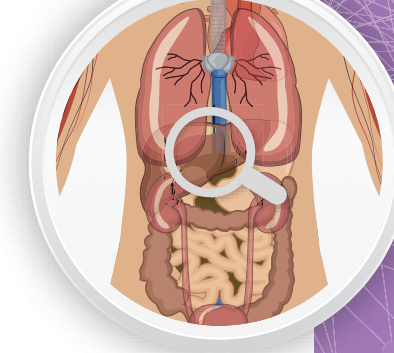
**Graad 3-4** ALAT ou ASAT > 5 x ULN en/of bilirubine > 3 x ULN

ALAT: alanine-aminotransferase; ASAT: aspartaat-aminotransferase;  $\gamma$ -GT: gamma-glutamyltransferase; ULN: bovengrens van normaal.



# IMMUNOTHERAPIE

## & hepatische bijwerkingen



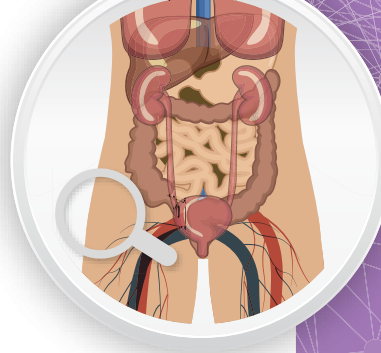
### Behandeling van hepatische bijwerkingen <sup>(1,2,4)</sup>

GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Monitoring	<b>Voortzetting</b>
2	Monitoring om de 3 dagen Indien geen verbetering: corticosteroïden Indien geen verbetering binnen 48 uur: aanvullende immunosuppressieve therapie	<b>Onderbreking Hervatten na verbetering Monitoring leveronderzoek</b>
3-4	Corticosteroïden Monitoring om de 1 of 2 dagen Indien geen verbetering binnen 5-7 dagen: aanvullende behandeling	<b>Definitieve stopzetting</b>

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85. 2. Kumar V, *et al*. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:(49) : 1-14.. 3. Institut national du cancer. Effets indésirables : en pratique. Beschikbaar op : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/Effets-indesirables-en-pratique> (Geraadpleegd op 26/02/2021). 4. Haanen JBAG, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

# IMMUNOTHERAPIE

& cutane en mucosale bijwerkingen



## Symptomen detecteren tijdens het gesprek met de patiënt <sup>(1,2,3)</sup>

- Maculopapulaire eruptie
- Jeuk
- Vitilig
- Droge huid
- Mucositis
- Xerostomie
- Gingivitis



## Bijkomend onderzoek <sup>(4)</sup>

- Onderzoek naar een andere etiologie (infectie, gelijktijdige behandeling(en), systemische ziekten)
- Bloedbeeld, lever- en nierfunctie → dermatologische urgenties uitsluiten (bijv. DRESS, Stevens-Johnson syndroom)



## De ernst van de symptomen beoordelen <sup>(4)</sup>

<b>Graad 1</b>	Maculae/papels die < 10 % van de LO bedekken, met of zonder bijbehorende symptomen (bijv. jeuk, branderigheid, ruwheid)
<b>Graad 2</b>	Maculae/papels die 10-30 % van de LO bedekken, met of zonder bijbehorende symptomen (bijv. jeuk, branderigheid, ruwheid); verstoort de instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven*
<b>Graad 3-4</b>	Maculae/papels die > 30 % van de LO bedekken; verstoort de basisactiviteiten van het dagelijkse leven** Levensbedreigende reacties

\* Instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven verwijzen naar het vermogen om maaltijden te bereiden, boodschappen te doen (eten, kleding), een telefoon te gebruiken, geldzaken te regelen enz.

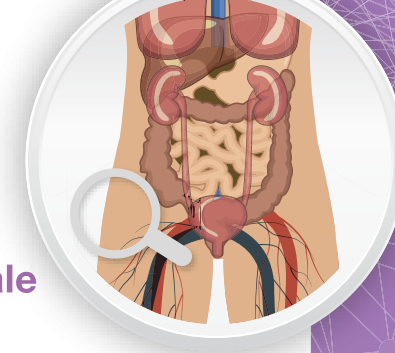
\*\* Basisactiviteiten van het dagelijkse leven hebben betrekking op het vermogen om zich te wassen, aan en uit te kleden, zelfstandig te eten, naar het toilet te gaan, medicijnen te nemen en bedlegerigheid te vermijden.

**DRESS** : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms;  
**LO**: lichaamsoppervlakte.



# IMMUNOTHERAPIE

& cutane en mucosale bijwerkingen



## Behandeling van cutane en mucosale bijwerkingen <sup>(2,3,4)</sup>

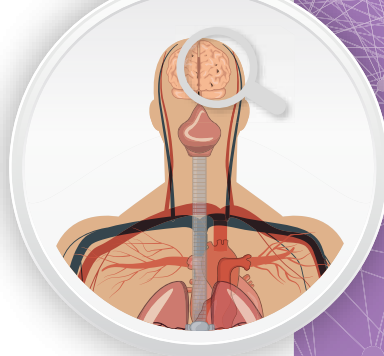
GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Symptomatische behandeling Antihistamine bij jeuk Dermocorticoïden	<b>Voortzetting</b>
2	Afhankelijk van de tolerantie: enkel symptomatische behandeling of in combinatie met corticosteroiden Biopsie overwegen	<b>Onderbreking Hervatten na verbetering</b>
3-4	Advies dermatoloog en biopsie Symptomatische behandeling in combinatie met corticosteroiden Indien geen verbetering binnen 48 uur: aanvullende immunosuppressieve therapie	<b>Onderbreking Indien geen verbetering, definitieve stopzetting bespreken afhankelijk van de voor- en nadelen</b>

1. Jacquin-Porretaz C, *et al.* Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med.* 2017;46:808-817. 2. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer.* 2016;103(Suppl 1):S175-85. 3. Kumar V, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:(49) : 1-14. 4. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.



# IMMUNOTHERAPIE

## & neurologische bijwerkingen



### Symptomen detecteren tijdens het gesprek met de patiënt <sup>(1,2)</sup>

- Hoofdpijn
- Spierzwakte
- Gezichtsstoornissen
- Perifere neuropathieën
- Duizeligheid
- Verwarring
- Hallucinaties



### Bijkomend onderzoek <sup>(2,3)</sup>

- Andere etiologieën uitsluiten (infectie, ziekteprogressie, metabole stoornis, epilepsie)
- Beeldvorming volgens de klinische context: MRI van de hersenen, elektromyogram, lumbaalpunctie



### De ernst van de symptomen beoordelen <sup>(4)</sup>

<b>Graad 1</b>	Asymptomatisch of milde symptomen
<b>Graad 2</b>	Matige symptomen die de instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven verstoren*
<b>Graad 3-4</b>	Ernstige symptomen die de basisactiviteiten van het dagelijkse leven verstoren** Levensbedreigend

\* Instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven verwijzen naar het vermogen om maaltijden te bereiden, boodschappen te doen (eten, kleding), een telefoon te gebruiken, geldzaken te regelen enz.

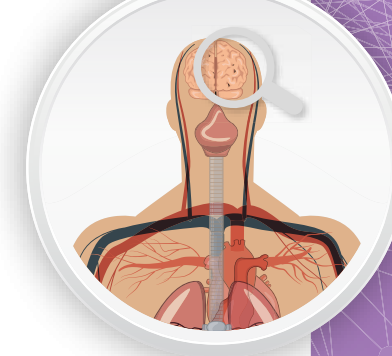
\*\* Basisactiviteiten van het dagelijkse leven hebben betrekking op het vermogen om zich te wassen, aan en uit te kleden, zelfstandig te eten, naar het toilet te gaan, medicijnen te nemen en bedlegerigheid te vermijden.

MRI : beeldvorming met magnetische resonantie.



# IMMUNOTHERAPIE

## & neurologische bijwerkingen



### Behandeling van neurologische bijwerkingen <sup>(3,4)</sup>

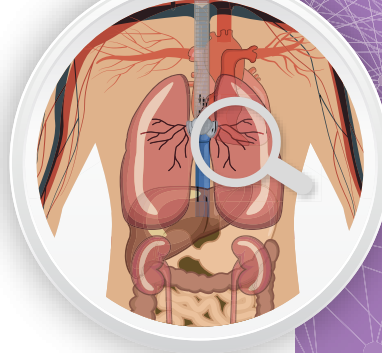
GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Monitoring	<b>Voortzetting</b>
2	Advies van de neuroloog De aard van de aandoeningen bepalen: MRI, lumbaalpunctie enz. Corticosteroiden	<b>Onderbreking</b>
3-4	Advies neuroloog Corticosteroiden Bij verergering van de symptomen: aanvullende immunosuppressieve therapie	<b>Definitieve stopzetting</b>

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85. 2. Jacquin-Porretaz C, *et al.* Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med*. 2017;46:808-817. 3. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42. 4. Kumar V, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:(49) : 1-14..



# IMMUNOTHERAPIE

## & bijwerkingen van de longen



### Symptomen detecteren tijdens het gesprek met de patiënt (1,2,3)

- Hoest
- Kortademigheid
- Dyspneu
- Pijn op de borst
- Gereutel (geluiden bij het inademen)
- Koorts



### Bijkomend onderzoek (2,4,5)

- Beeldvorming: radiografie van de thorax
- Onderzoek naar infectieuze oorzaken (BAL)
- Bloedgas, LFO



### De ernst van de symptomen beoordelen (2,3)

<b>Graad 1</b>	Asymptomatisch, enkel radiologische veranderingen
<b>Graad 2</b>	Milde tot matige symptomen (hoest, lichte dyspneu, pijn op de borst) die de instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven verstoren*
<b>Graad 3-4</b>	Ernstige symptomen die de basisactiviteiten van het dagelijkse leven verstoren** Hypoxie of ademhalingsinsufficiëntie die een urgente behandeling vereist

\* Instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven verwijzen naar het vermogen om maaltijden te bereiden, boodschappen te doen (eten, kleding), een telefoon te gebruiken, geldzaken te regelen enz.

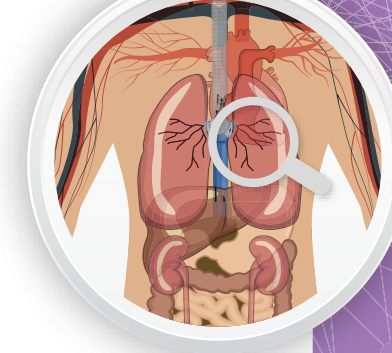
\*\* Basisactiviteiten van het dagelijkse leven hebben betrekking op het vermogen om zich te wassen, aan en uit te kleden, zelfstandig te eten, naar het toilet te gaan, medicijnen te nemen en bedlegerigheid te vermijden.

LFO: longfunctieonderzoek; BAL: bronchoalveolaire lavage.



# IMMUNOTHERAPIE

## & bijwerkingen van de longen



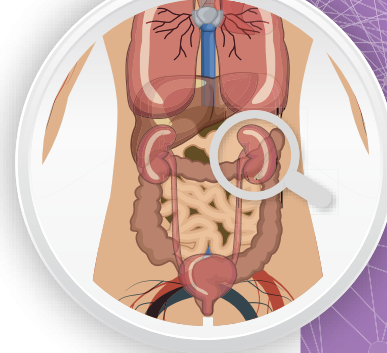
### Behandeling van bijwerkingen van de longen (2,3,4)

GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Klinische monitoring om de 2-3 dagen Advies longarts	<b>Voortzetting</b>
2	Dagelijkse klinische monitoring BAL bespreken ± probabilistische antibiotica Corticosteroïden	<b>Onderbreking en hervatten indien verbetering binnen 72 uur (anders definitieve stopzetting)</b>
3-4	Zuurstoftherapie Bronchoscopie met biopsie bespreken Corticosteroïden Profylactische antibiotica Indien geen verbetering binnen 48 uur: immunosuppressieve therapie overwegen	<b>Definitieve stopzetting</b>

1. Jacquin-Porretaz C, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med.* 2017;46:808-817. 2. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer.* 2016;103(Suppl 1):S175-85. 3. Michot JM, et al. Immune related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-48. 4. Kumar V, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:(49) : 1-14. 5. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

# IMMUNOTHERAPIE

## & renale bijwerkingen



### Symptomen detecteren tijdens het gesprek met de patiënt <sup>(1,2)</sup>

- Oedeem
- Gewijzigde urinekleur
- Minder urine



### Bijkomend onderzoek <sup>(1,3,4)</sup>

- Ionogram
- Creatininegehalte, uremie
- Proteïnurie
- Bloedbeeld

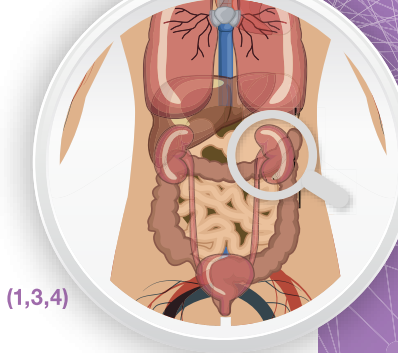


### De ernst van de symptomen beoordelen <sup>(1)</sup>

<b>Graad 1</b>	Creatininegehalte : 1 - 1,5 x basiswaarde Proteïnurie < 1 g/24 uur (1+)
<b>Graad 2</b>	Creatininegehalte : 1,5 - 3 x basiswaarde Proteïnurie : 1 - 3,4 g/24 uur (2+)
<b>Graad 3-4</b>	Creatininegehalte > 3 x basiswaarde Proteïnurie > 3,4 g/24 uur (2+)

# IMMUNOTHERAPIE

## & renale bijwerkingen



### Behandeling van renale bijwerkingen <sup>(1,3,4)</sup>

GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Monitoring Symptomatische behandeling, hydratatie, stopzetting van de nefrotoxische behandeling	<b>Voortzetting</b>
2	Advies nefroloog Monitoring van het creatininegehalte om de 2-3 dagen Corticosteroïden Nierbiopsie overwegen	<b>Onderbreking Definitieve stopzetting bespreken afhankelijk van de voor- en nadelen</b>
3-4	Advies nefroloog Monitoring van het creatininegehalte: <ul style="list-style-type: none"><li>• graad 3: om de 2-3 dagen</li><li>• graad 4: dagelijks</li></ul> Corticosteroïden Nierbiopsie overwegen	<b>Definitieve stopzetting</b>

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85. 2. Institut national du cancer. Effets indésirables : en pratique. Beschikbaar op : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/Effets-indesirables-en-pratique> (Geraadpleegd op 26/02/2021). 3. Kumar V, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:(49) : 1-14. 4. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

# BIBLIOGRAFIE

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-checkpoint inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85.
2. Champiat S, *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74.
3. Kostine M, *et al.* Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge. *Rev Med Interne*. 2017;38(8):513-25.
4. Eggermont AM. Can immuno-oncology offer a truly pan-tumour approach to therapy? *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 8):viii53-7.
5. Shields M (2017). Chemotherapeutics (chapter 14), in *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategies*. London, United Kingdom: *Academic Press*. Pages 295–313.
6. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*. 2008;77(3):311-9.
7. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med*. 2012;209(2):201-9.
8. Pico de Coaña Y, Choudhury A, Kiessling R. Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system. *Trends Mol Med*. 2015;21(8):482-91.
9. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
10. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517-9.
11. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med*. 2017;23(5):540-7.
12. Michot JM, *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48.
13. Sibaud V, *et al.* Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):254-63.
14. Kumar V, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:(49) : 1-14.
15. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42.