



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.⁽¹⁾

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.⁽¹⁻³⁾

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.⁽¹⁻³⁾

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

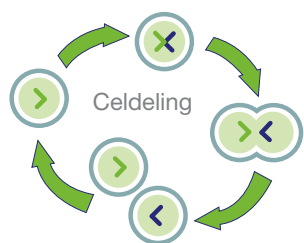
Principe van immunotherapie in de oncologie

Gebruikmaken van het intrinsieke vermogen van ons lichaam om een doeltreffende immuunrespons tegen kanker te genereren⁽⁴⁾

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.

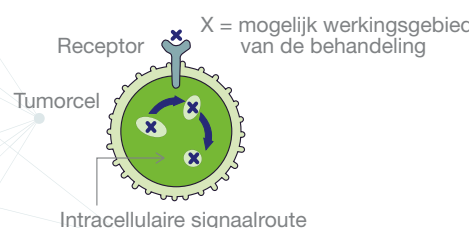
Immunotherapie heeft tot doel de antitumorale respons van bepaalde cellen in het immuunsysteem te stimuleren.⁽⁴⁻⁷⁾

WERKING VAN DE BELANGRIJKSTE BEHANDELINGEN TEGEN KANKER⁽⁴⁻⁷⁾



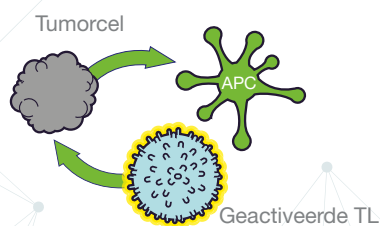
Chemotherapie

Rechtstreekse werking op de kankercellen of blokkering van hun celreproductie^(5,6)



Gerichte behandelingen

Blokkering van de signaalroutes voor de proliferatie van kankercellen⁽⁶⁾



Immunotherapie

Stimulatie van de immuunafweer van het lichaam tegen tumorcellen^(4,7)

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.

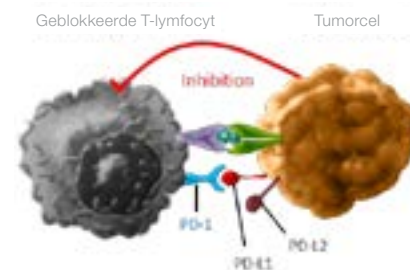
Remmers van immunologische checkpoints

De antitumorale immuunrespons van T-lymfocyten herstellen⁽⁸⁾

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.

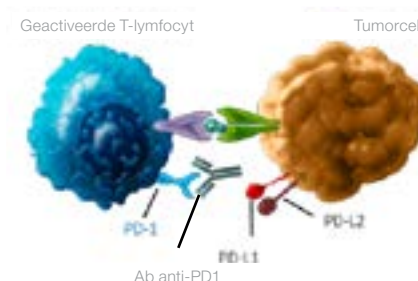
Remmers blokkeren de immunologische checkpoints om de antitumorale respons eigen aan T-lymfocyten te herstellen.^(8,9)

ANTI-PD1, VOORBEELD VAN EEN IMMUNOLOGISCHE CHECKPOINTREMMER⁽⁸⁻¹⁰⁾



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.⁽⁹⁾



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.⁽⁸⁻¹⁰⁾

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.⁽¹⁻³⁾



BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Zorgpunten ⁽¹⁻³⁾

Vroege identificatie
en snelle behandeling

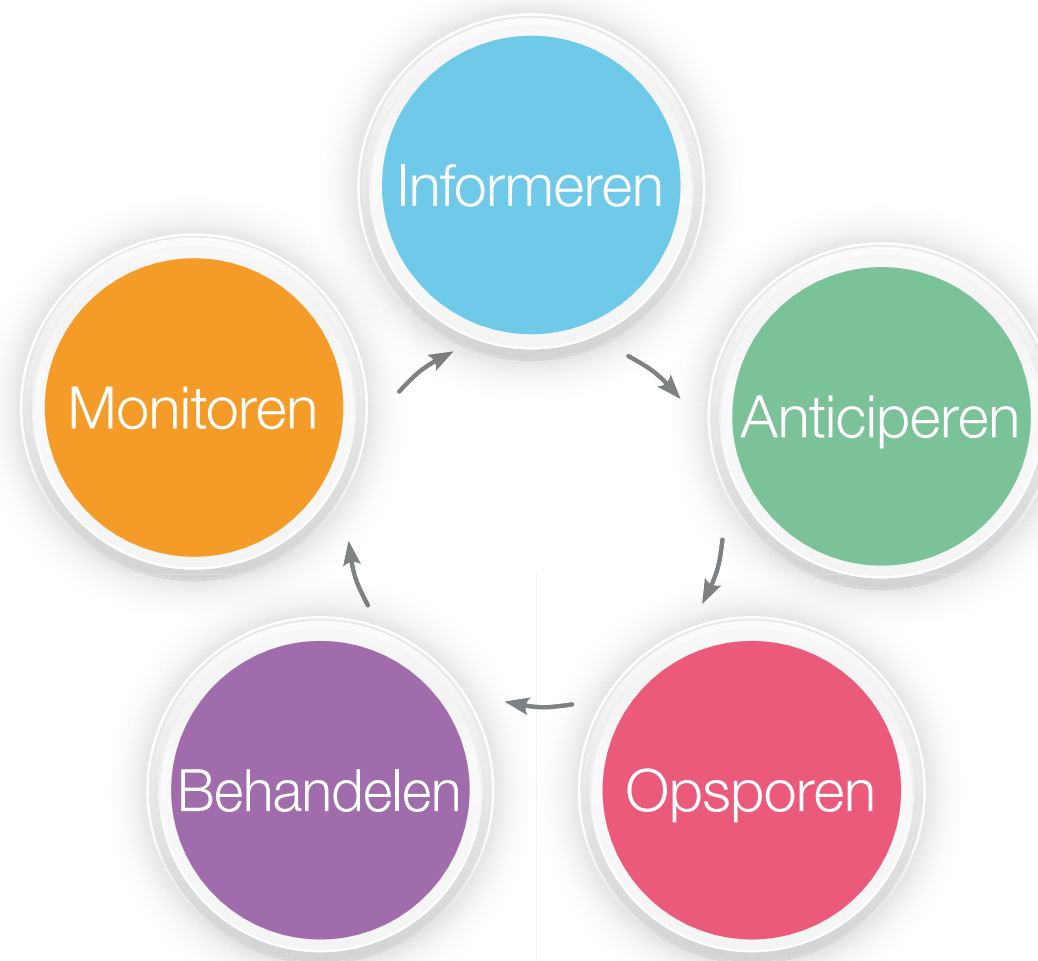


Definitieve letsels vermijden

&

De antitumorale werking van de
immunotherapie behouden

De 5 pijlers voor het behandelen van bijwerkingen
van immunotherapie in de praktijk ⁽²⁾



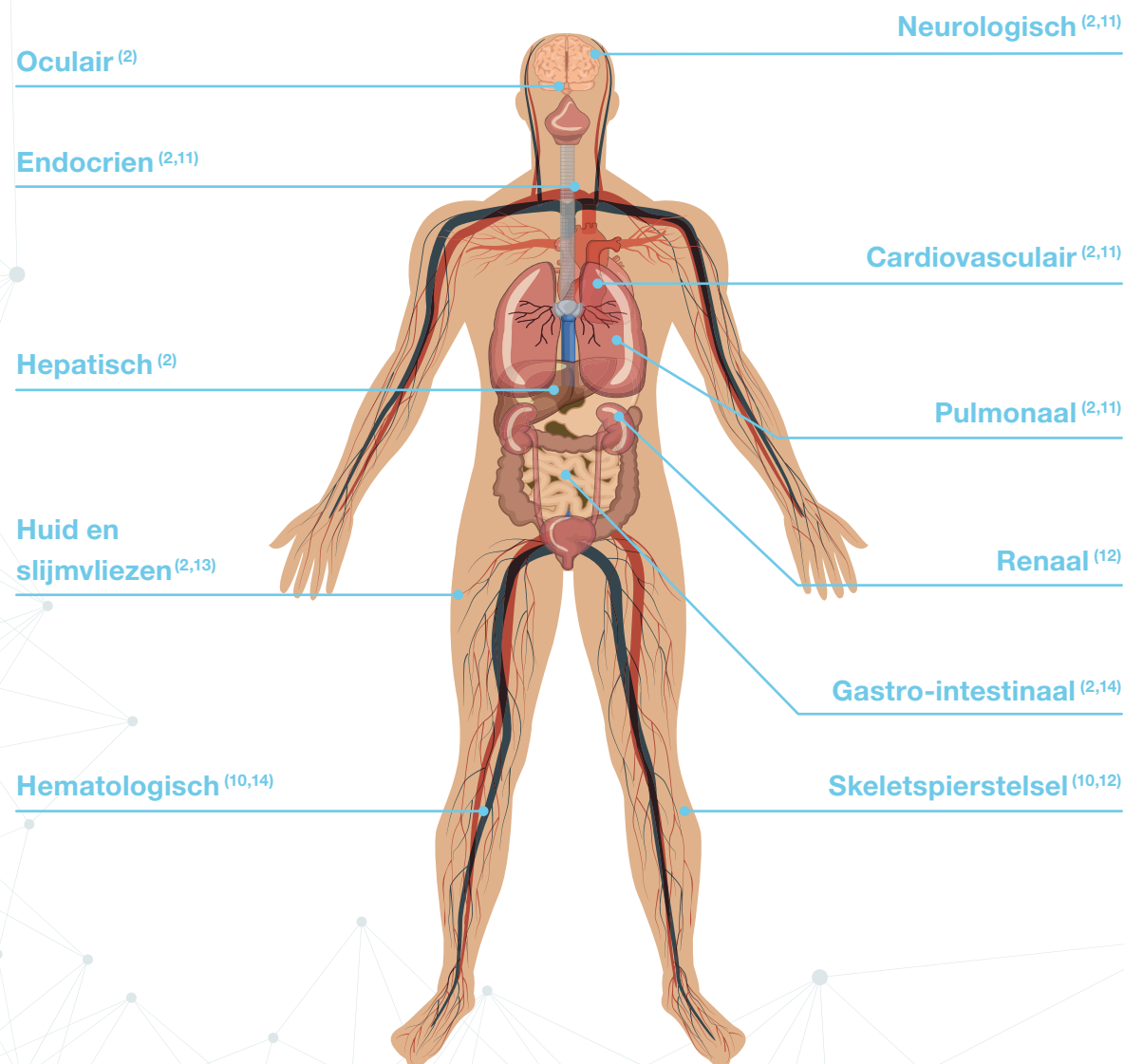


BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Het spectrum kennen van bijwerkingen bij immunotherapie tegen kanker ^(2,11-14)

Belangrijkste bijwerkingen van immunotherapieën tegen kanker ^(2,11-14)



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



BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Informereren

Risicofactoren voor dysimmunitet identificeren voor
aanvang van de behandeling ⁽¹⁻³⁾



Antecedenten van auto-immuunziekten ^(2,3)

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

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

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



Tumorinfiltratie ⁽²⁾

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

- Bij deze patiënten kan tumorinfiltratie (bevorderd door immuno-therapie) 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 ⁽²⁾

**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 immuunrespons te stimuleren.



BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Informereren

Risicofactoren voor dysimmunititeit identificeren voor aanvang van de behandeling ⁽¹⁻³⁾



Gelijktijdige behandeling of beroepsmatige blootstelling ⁽²⁾

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 ⁽²⁾

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 corticosteroïden optreden.**

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

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

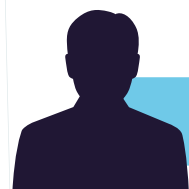


BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Patiënten en zorgverleners informeren over de specifieke risico's van bijwerkingen ⁽¹⁻³⁾

Essentiële informatie voor patiënten en zorgverleners ⁽¹⁻³⁾



INFORMATIE
VOOR DE PATIËNT

INFORMATIE
VOOR DE ZORGVERLENER



« 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 ⁽²⁾

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

Informeren



BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Anticiperen

Anticiperen op bijwerkingen in elk stadium van de immunotherapie^(1-3,15)

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, γ -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-immuunreacties** 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; **γ -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^(1-3,15)

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*
CT van thorax, abdomen en bekken	Om de 3 maanden	NS
Bloedbeeld	Bij elke toediening	Om de 3 maanden
Hepatisch onderzoek	Bij elke toediening	Om de 3 maanden
TSH, T4, antithyroïde antilichamen	1 maal/week gedurende de twee eerste maanden, vervolgens bij elke toediening	Om de 3 maanden
CRP	Bij elke toediening	NS
Bloedglucose	Bij elke toediening	Om de 3 maanden
Coagulatie test	Bij elke toediening	Om de 3 maanden
Ionogram, creatininegehalte, proteïnurie	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 ⁽¹⁻³⁾

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

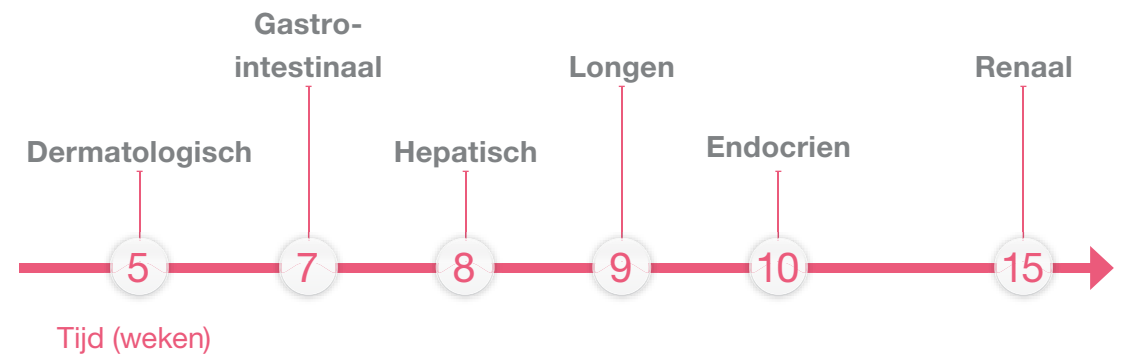
Opsporen

Verschijningstijden zijn afhankelijk van de bijwerking ^(2,3)

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

Vroege toxiciteit
(mediane verschijningstijd < 2 maanden)

Vertraagde toxiciteit
(mediane verschijningstijd > 2 maanden)



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 ^(1,2,12)

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



BEHANDELING VAN DE BIJWERKINGEN

bij remmers van immunologische checkpoints

Bijwerkingen behandelen bij patiënten die immunotherapie krijgen ^(1,2,12)

Gebruiksaanwijzing voor corticosteroïden



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 **corticosteroïdendosis 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 ⁽²⁾

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)

Monitoren

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

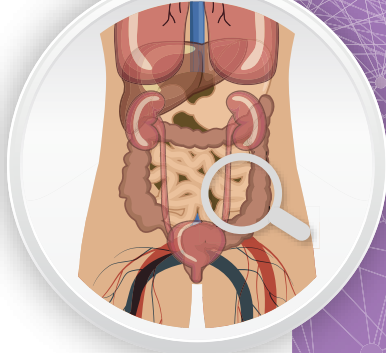
& bijwerkingen van de longen

IMMUNOTHERAPIE

& renale bijwerkingen

IMMUNOTHERAPIE

& gastro-intestinale bijwerkingen



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

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



Bijkomend onderzoek ^(1,2)

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

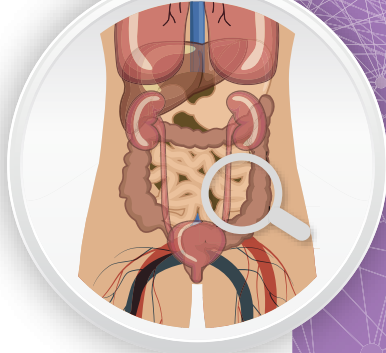


De ernst van de symptomen beoordelen ⁽²⁾

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 ⁽¹⁻³⁾

GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Monitoring Orale hydratatie Symptomatische behandeling	Voortzetting
2	IV-hydratatie (< 24 uur) Symptomatische behandeling Indien geen verbetering na Antibiotica indien nodig Endoscopie bespreken	Onderbreking Hervatten na verbetering
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)	Definitieve stopzetting

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 ⁽¹⁻³⁾

- Uveïtis
- Episcleritis
- Blefaritis
- Conjunctivitis

- Orbitale ontsteking
- Oogpijn
- Gezichtsstoornissen



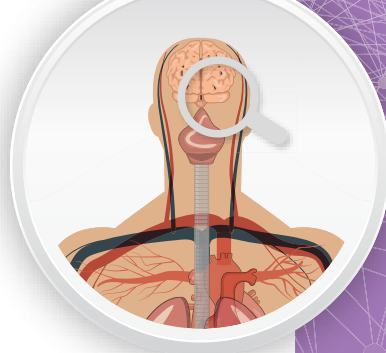
De ernst van de symptomen beoordelen ^(2,3)

Graad 1-2

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

Graad 3-4

Resistente of ernstige vormen: ernstige oogontsteking, orbitale ontsteking

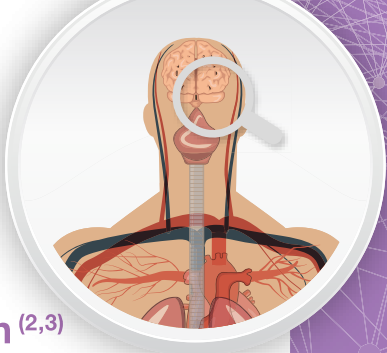


IMMUNOTHERAPIE

& oculaire bijwerkingen



Behandeling van oculaire bijwerkingen ^(2,3)



GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1-2	Advies oogarts Oogdruppels met corticosteroïden	Voortzetting
3-4	Advies oogarts Corticosteroïden	Onderbreking Hervatten na verbetering

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 ^(1,2)

- 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 ⁽²⁻⁵⁾

ENDOCRIEN ONDERZOEK

AANTASTING SCHILDKLIER

Hyperthyreoïdie TSH ↓ + T4L ↑ of normaal

Hypothyreoïdie TSH ↑ + T4L ↓ of normaal

AANTASTING HYPOFYSE

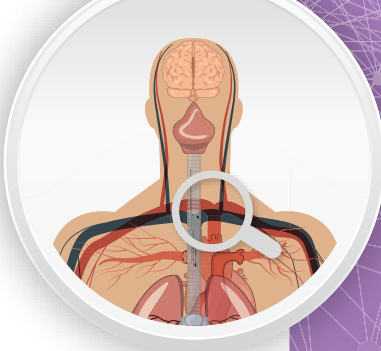
Hypofysitis Cortisolgehalte ↓ + ACTH ↓ ± TSH, T4L ↓
± FSH/LH ↓ ± testosteron (man) ↓



De ernst van de symptomen beoordelen ^(1,6)

Graad 1	Asymptotisch 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.

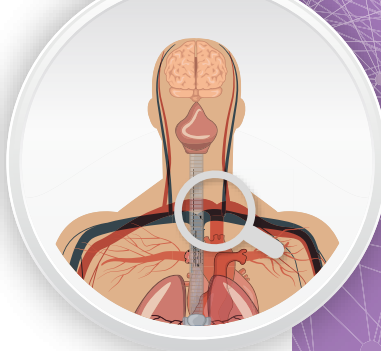


IMMUNOTHERAPIE

& endocriene bijwerkingen



Behandeling van endocriene bijwerkingen ^(1,5,6)

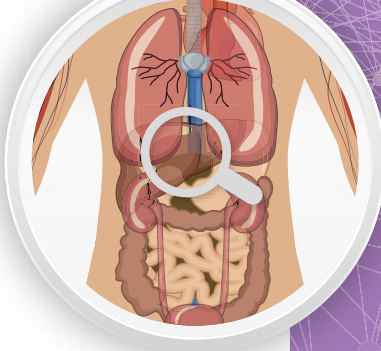


GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Biologische monitoring	Voortzetting
2	Gericht endocrien biologisch onderzoek Hormonale suppletie (of behandeling schildklier) <u>In geval van hyperthyreoïdie :</u> • behandeling met bètablokkers <u>In geval van hypofysitis :</u> • symptomatische behandeling • hormonale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

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. Geraadpleegd op 02/03/2021 4. Assurance Maladie. Exploration et surveillance biologique thyroïdienne. Septembre 2014. Beschikbaar op: 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 ^(1,2,3)

- 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) ⁽²⁾



Bijkomend onderzoek ^(1,2)

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



De ernst van de symptomen beoordelen ⁽¹⁾

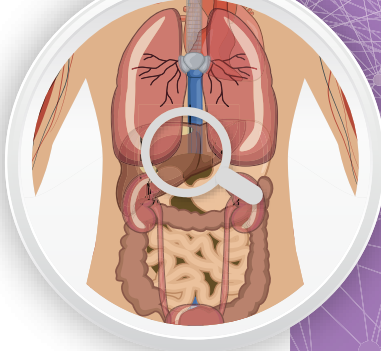
Graad 1	ALAT ou ASAT < 3 x ULN <u>en/of</u> bilirubine < 1,5 x ULN
Graad 2	ALAT ou ASAT > 3 en < 5 x ULN <u>et/ou</u> bilirubine > 1,5 en < 3 x ULN
Graad 3-4	ALAT ou ASAT > 5 x ULN <u>en/of</u> bilirubine > 3 x ULN

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



IMMUNOTHERAPIE

& hepatische bijwerkingen



Behandeling van hepatische bijwerkingen ^(1,2,4)

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

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 ^(1,2,3)

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

Bijkomend onderzoek ⁽⁴⁾

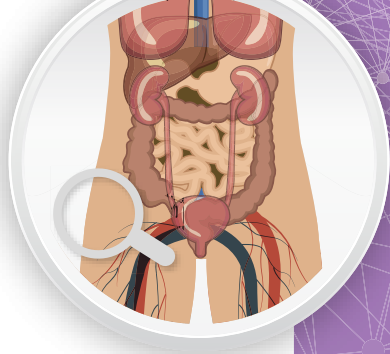
- Onderzoek naar een andere etiologie (infectie, gelijktijdige behandeling(en), systemische ziekten)
- Bloedbeeld, lever- en nierfunctie → dermatologische urgenties uitsluiten (bijv. DRESS, Stevens-Johnson syndroom)

De ernst van de symptomen beoordelen ⁽⁴⁾

Graad 1	Maculae/papels die < 10 % van de LO bedekken, met of zonder bijbehorende symptomen (bijv. jeuk, branderigheid, ruwheid)
Graad 2	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*
Graad 3-4	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.

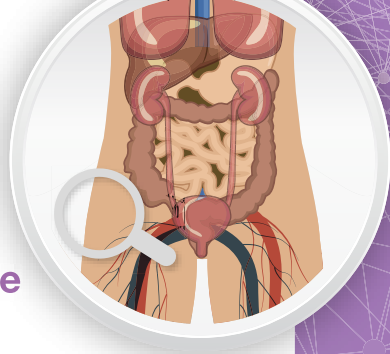
DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms;
LO: lichaamsoppervlakte.



IMMUNOTHERAPIE

& cutane en mucosale bijwerkingen

Behandeling van cutane en mucosale bijwerkingen ^(2,3,4)

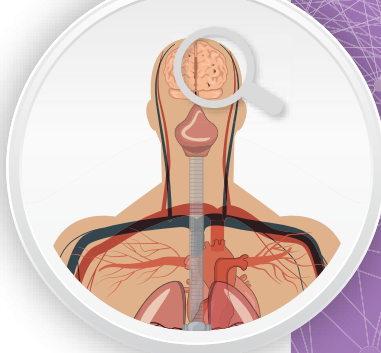


GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Symptomatische behandeling Antihistamine bij jeuk Dermocorticoïden	Voortzetting
2	Afhankelijk van de tolerantie: enkel symptomatische behandeling of in combinatie met corticosteroïden Biopsie overwegen	Onderbreking Hervatten na verbetering
3-4	Advies dermatoloog en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

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 ^(1,2)

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



Bijkomend onderzoek ^(2,3)

- 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 ⁽⁴⁾

Graad 1	Asymptomatisch of milde symptomen
Graad 2	Matige symptomen die de instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven verstoren*
Graad 3-4	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.

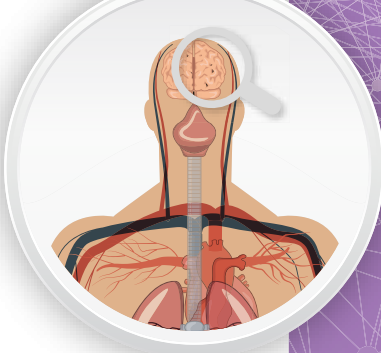
** Basisactiviteiten van het dagelijkse leven hebben betrekking op het vermogen om zich te wassen, aan en uit te kleden, zelfstandig te eten, naar het toilet te gaan, medicijnen te nemen en bedlegerigheid te vermijden.

MRI : beeldvorming met magnetische resonantie.



IMMUNOTHERAPIE

& neurologische bijwerkingen



Behandeling van neurologische bijwerkingen ^(3,4)

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

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



Bijkomend onderzoek ^(2,4,5)

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



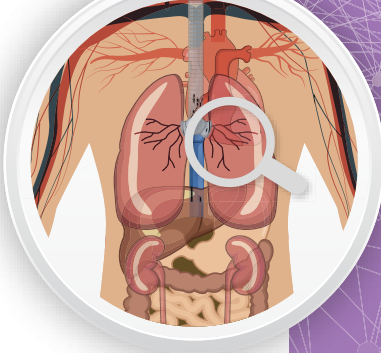
De ernst van de symptomen beoordelen ^(2,3)

Graad 1	Asymptomatisch, enkel radiologische veranderingen
Graad 2	Milde tot matige symptomen (hoest, lichte dyspneu, pijn op de borst) die de instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven verstoren*
Graad 3-4	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)

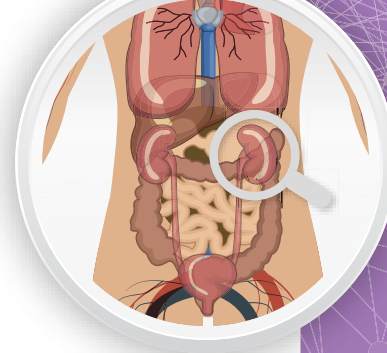
GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Klinische monitoring om de 2-3 dagen Advies longarts	Voortzetting
2	Dagelijkse klinische monitoring BAL bespreken ± probabilistische antibiotica Corticosteroïden	Onderbreking en hervatten indien verbetering binnen 72 uur (anders definitieve stopzetting)
3-4	Zuurstoftherapie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

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 ^(1,2)

- Oedeem
- Gewijzigde urinekleur
- Minder urine



Bijkomend onderzoek ^(1,3,4)

- Ionogram
- Creatininegehalte, uremie
- Proteïnurie
- Bloedbeeld



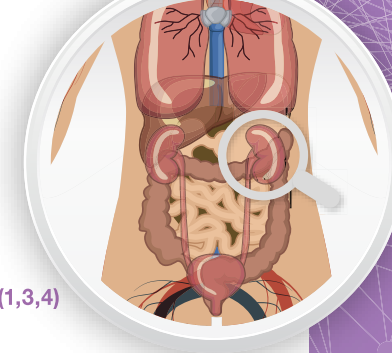
De ernst van de symptomen beoordelen ⁽¹⁾

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



IMMUNOTHERAPIE

& renale bijwerkingen



Behandeling van renale bijwerkingen ^(1,3,4)

GRAAD	BEHANDELING	IMMUNOTHERAPIE
1	Monitoring Symptomatische behandeling, hydratatie, stopzetting van de nefrotoxische behandeling	Voortzetting
2	Advies nefroloog Monitoring van het creatininegehalte om de 2-3 dagen Corticosteroïden Nierbiopsie overwegen	Onderbreking Definitieve stopzetting bespreken afhankelijk van de voor- en nadelen
3-4	Advies nefroloog Monitoring van het creatininegehalte : • graad 3: om de 2-3 dagen • graad 4: dagelijks Corticosteroïden Nierbiopsie overwegen	Definitieve stopzetting

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.