



Dermatologische bijwerkingen van immuuntherapie

Y.S. Elshot^{1,2}

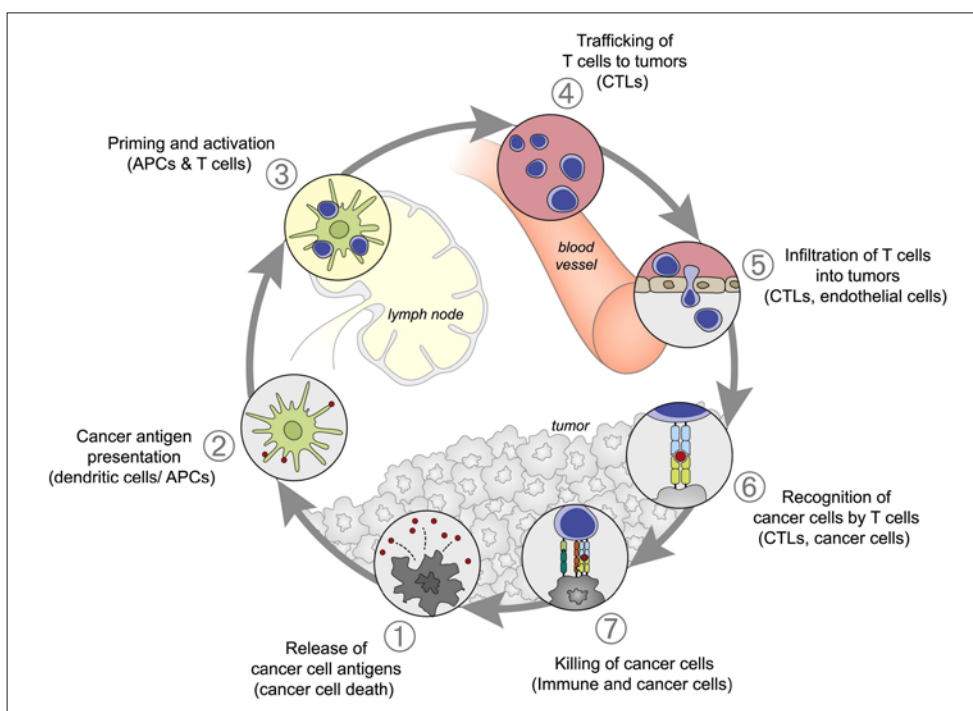
Met de explosie aan nieuwe kankerbehandelingen zal de zogenaamde 'supportive oncodermatologie' wat zich bezig houdt met o.a. dermatologische bijwerkingen, een steeds groter deel worden van de dagelijkse praktijk van de dermatoloog.

INTRODUCTIE

In 2018 ontvingen James Allison en Tasuku Honjo de gedeelde Nobelprijs voor 'Physiology or Medicine' voor hun ontdekking voor het gebruik van immuuncheckpoints als een aangrijpingspunt in de behandeling van gemetastaseerde kanker. [1] Deze immunologische checkpoints hebben de functie om de balans tussen noodzakelijke immunologische processen en tolerantie van lichaamseigen cellen te handhaven (c.q. voorkomen van auto-immuniteit). Allison en Honjo waren respectievelijk verantwoordelijk voor de ontdekking van de 'cytotoxic lymphocyte antigen-4' (CTLA-4) en 'programmed death-1' receptoren (PD-1). Terwijl CTLA-4 zorgt voor centrale lymfoïde inhibitie van priming en proliferatie van T-cellen, is PD-1 voornamelijk verantwoordelijk voor de perifere tole-

rantie (figuur 1). [2] De ligand van PD-1, PD-L1, is aanwezig op antigen presenterende cellen, maar kan ook tot expressie komen op tumorcellen waardoor ze kunnen ontkomen aan de T-cel gemedieerde anti-tumorrespons. Door remming van deze checkpoints middels immuuncheckpoint inhibitors (ICI) wordt de anti-tumorrespons hersteld en versterkt, of in andere woorden: "de rem gaat eraf".

Het boegbeeld van het succesverhaal van ICI is het gemetastaseerd melanoom. Waar voor de komst van ICI de mediane overleving 6-9 maanden was, wordt er voor deze patiëntengroep nu een 5-jaars overleving tussen de 40-50% gerapporteerd. [3] Als keerzijde, krijgen echter tot 60% van de patiënten te maken met immuun-gerelateerde adverse



Figuur 1. De kanker-immuun cyclus. Anti-CTLA-4 (stap 3) grijpt in op de centrale lymfoïde organen waarin priming en proliferatie van T-cellen plaatsvindt, terwijl anti-PD-1/L1 (stap 7) dit voornamelijk op het niveau van de tumor 'microomgeving' en het perifeer weefsel doet.

Copyright: Reprinted from *Immunity*, Volume 39, Chen DS, Mellman I, *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*, Pages No. 1-10, Copyright (2013), with permission from Elsevier

¹ AIOS Dermatologie, Afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Arts-onderzoeker, Afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis

Tabel 1. Overzicht van de door FDA-goedgekeurde immuuncheckpoint inhibitors

Target	Naam	Kankersoort (in volgorde van goedkeuring)
CTLA-4	Ipilimumab (2011)	Melanoom, NCC, CRC, HCC, NKCLC, mesothelioom
PD-1	Pembrolizumab (2014)	Melanoom, NKCLC, hoofd-hals PCC, Hodgkin lymfoom, dMMR/MSI-H maligniteiten, UCC, maagcarcinoom, cervixcarcinoom, PMBCL, HCC, merkelcelcarcinoom, RCC, SCLC, oesofaguscarcinoom, endometriumcarcinoom, TMB-high cancers, cutaan PCC, CRC
	Nivolumab (2014)	Melanoom, NKCLC, NCC, Hodgkin lymfoom, hoofd-hals PCC, UCC, CRC, HCC, KCLC, oesofaguscarcinoom, pleuraal mesothelioom
	Cemiplimab (2018)	Cutaan PCC, NKCLC
PD-L1	Atezolizumab (2016)	UCC, NKCLC, mammacarcinoom (tripel negatief), SCLC
	Avelumab (2017)	Merkelcelcarcinoom, UCC, NCC
	Durvalumab (2017)	UCC, NKCLC, SCLC

CRC: colorectaalcarcinoom; FDA: 'The United States Food and Drug Administration'; HCC: hepatocellulair carcinoom; NCC: niercelcarcinoom; (N)KCLC: (niet-)kleincellig longcarcinoom; dMMR/MSI: 'mismatch repair deficient/microsatellite instability-high'; PCC: plaveiselcelcarcinoom; PMBCL: primair mediastinaal groot B-cel lymfoom; TMB: 'Tumor mutational burden'; UCC: urotheelcelcarcinoom

events (irAEs). Hierbij kunnen alle orgaansystemen, inclusief de huid, betrokken zijn. Met de steeds verder uitbreidende lijst van indicaties voor behandeling met ICI en gebruik in de (neo)adjuvante setting (tabel 1), zullen dermatologen in de toekomst steeds meer in aanraking komen met deze patiëntengroep en de bijkomende uitdagingen in diagnostiek en behandeling van de irAEs.

INCIDENTIE

De meest voorkomende irAEs zijn dermatologisch van aard, gevolgd door gastro-intestinale en endocriene irAEs. Minder vaak voorkomende irAEs zoals o.a. pneumonitis, myocardiitis, neurotoxiciteit en hypofysitis worden gevreesd wegens hun ernst met een gerapporteerde mortaliteit variërend van 10-17%. In het geval van dermatologische irAEs zijn deze in de meeste gevallen mild van aard, maar kunnen desondanks een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. In het algemeen komen de meeste irAEs voor tijdens behandelingen met anti-CTLA-4 of een combinatie van behandelingen van anti-CTLA-4 met anti-PD-1. De incidentie van dermatologische irAEs wordt geschat op 25% en lijken in het geval van anti-PD-1 niet dosis-gerelateerd. [4] De exacte incidentie van de verschillende klinische fenotypen zijn moeilijk in te schatten omdat er in de meeste trials en onderzoeken simpelweg gesproken wordt over "rash" zonder verdere dermatologische subtypering. Dit terwijl er wel degelijk verschillende presentaties zijn zoals o.a. maculopapuleus exantheem, eczematous, lichenoid, psoriasiform en het non-bulleus pemphigoid. Het is onduidelijk of er een associatie bestaat tussen de dermatologische irAEs en de prognose van de patiënten gezien de conflicterende berichten uit studies. Een uitzondering hierop is het ontstaan van melanoom-geassocieerde vitiligo met een geschatte incidentie tussen 2-25%, waarbij er een duidelijk associatie is met een toegenomen overleving bij melanoompatiënten. [5]

PATHOFYSIOLOGIE

Het exacte mechanisme van de (dermatologische) irAEs is niet volledig opgehelderd. [6-7] De vroege reacties zoals pruritus,

maculopapuleus exantheem en collitis zijn waarschijnlijk het gevolg van hyper- of auto-inflammatie. Voor de latere reacties worden verschillende mechanismen verantwoordelijk geacht waaronder i) kruisreactiviteit van de T-cel respons t.g.v. gedeelde expressie van antigenen aanwezig op tumorcellen en gezond weefsel (b.v. melanoom-geassocieerde vitiligo) ii) B-cel gemedieerde toename van de novo of pre-existente auto-reactieve antilichamen (b.v. bulleus pemphigoid) of iii) off-target complement-gemedieerde inflammatie t.g.v. binding van antilichamen op receptoren aanwezig op gezond weefsel (b.v. de aanwezigheid van CTLA-4 op de hypofyse).

KLINISCHE PRESENTATIE

Ondanks dat er overeenkomsten zijn met klassieke dermatosen, zijn er vaak verschillen in de presentatie, tijdsbeloop, histologisch substraat, en/of behandelopties. Mogelijkerwijs zijn de onderliggende mechanismen ook verschillend waardoor er in de literatuur een voorkeur is om "-like" terminologie te gebruiken, zoals bijvoorbeeld lichen planus-like (Tabel 2). [8]

CLASSIFICATIE

Vanuit de oncologie wordt er gebruik gemaakt van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) waarvan de 5e editie verscheen in 2017. [9] Dit classificatiesysteem vindt zijn oorsprong in oncologische trials om op een gestructureerde manier nadelige en onwenselijke verschijnselen, labafwijkingen of mogelijke bijwerkingen te registreren. Deze 'adverse events' worden dan gegradeerd op basis van ernst waarbij graad 1 overeenkomt met milde of asymptomatische adverse events en graad 5 met het te komen overlijden van de patiënt. Deze gradatie is waar mogelijk opgebouwd uit een combinatie van het aangedane body surface area en eventuele invloed op het dagelijks functioneren van de patiënt. Ondanks dat dit gradatiesysteem i.t.t. de PASI en EASI niet gevalideerd is in de klinische setting, kan het toch nuttig zijn om er mee te werken, gezien dit enerzijds gestandaardiseerde multidisciplinaire communicatie vergemakkelijkt en anderzijds er behandelingschema's aan gekoppeld kunnen. Desalniettemin zijn nog lang niet alle mogelijk bijwerkingen

Tabel 2. Overzicht van dermatologische immuun-gerelateerde adverse events tijdens behandeling met immuuncheckpoint inhibitors

Reactie	Anti-CTLA-4	Anti-PD-(L)1
Inflammatoir	<ul style="list-style-type: none"> • CD30+ lymfomatoïde reacties • Neutrofiële dermatosen <ul style="list-style-type: none"> • Syndroom van Sweet • Pyoderma gangrenosum • Subcorneale pustuleuze dermatose 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunobulleus (o.a. bulleus pemphigoid) • Eosinofiele fasciitis • EEM-like • Lichenoid / lichen planus-like • Lupus-like • Urticaria • Vasculitis
	<ul style="list-style-type: none"> • Maculopapuleus exantheem • Overig: papulopustuleuze dermatitis, dermatomyositis-like, eczemaatous, granulomateus/sarcoid-like, panniculitis (erythema nodosum-like), fotosensitiviteit, pruritus, psoriasiform, recall dermatitis, sclerodermoid-like 	
Keratinocyt	• Acantholytische dermatitis / Grover-like	
Melanocyt	• Melanoom-geassocieerde vitiligo, poliosis, regressie van naevi, tumorale melanose	
SCAR	• DRESS	• Erythrodermie
	• SJS/TEN spectrum, AGEP	
Overig	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbatie pre-existente auto-immuun dermatosen • Alopecia areata, xerostomie, mucositis, verhoogd infectierisico 	

AGEP = acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose; EEM = erythema exudativum multiforme; DRESS = drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; SCAR = serious cutaneous adverse event; SJS = Stevens-Johnson syndroom; TEN = toxisch epidermale necrolyse

opgenomen in dit systeem en zal de klinisch blik van de dermatoloog leidend blijven in de beoordeling en behandeling van de irAEs.

BEHANDELING

De 'evidence' van de behandeling is met name gebaseerd op cohort studies, case series en expert opinion en wordt gecompliceerd door de mogelijke negatieve effecten van immuun-suppressiva op de immunologische anti-tumor respons van de ICI. [10-11] Vanuit de CTCAE wordt vanaf graad 3 irAEs meestal geadviseerd de behandeling met ICI uit te stellen of te staken. Vanuit dermatologisch oogpunt zouden we hier wat terughoudender mee moeten zijn in afwachting van het effect van de behandeling. Er zijn echter een aantal uitzonderingen:

- Gebruik van immuun-suppressiva waarbij het effect van de ICI wordt onderdrukt. Het is bijvoorbeeld bekend dat doseringen van >10mg prednisolon het effect van ICI negatief beïnvloeden.
- SJS/TEN spectrum en bulleuze dermatosen.
- Significant negatief effect op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Indien patiënten zich presenteren met irAEs is het van belang gestructureerd te werk te gaan waarbij er duidelijke afspraken gemaakt moeten worden met het multidisciplinaire team. Hierbij worden de volgende adviezen gegeven:

- Gezien de grote hoeveelheid en vaak milde irAEs is het niet noodzakelijk dat graad 1-2 irAEs per definitie beoordeeld moeten worden door de dermatoloog. De behandelstappen van graad 1 en 2 kunnen protocollair worden vastgelegd. Verder is het zo dat er regelmatig sprake is van multi-orgaan irAEs, waardoor de behandelingen hierdoor op elkaar afgestemd moeten worden.
- Evaluatie van het effect van de behandeling hoort bij iedere

stap na +/- 2 weken plaats te vinden, waarna bij onvoldoende effect of verdere progressie overgegaan wordt naar de volgende stap van de behandeling. Dit is een stuk sneller dan we gewend zijn, wat vooral te maken heeft met het feit dat het beloop gekenmerkt kan zijn door snelle progressie.

- Verwijzing naar de dermatoloog in het geval van i) therapieresistente irAEs ii) graad 3 irAEs iii) bulleuze dermatosen iv) slijmvliesafwijkingen of huidloslating v) laat ontstane irAE (na 2e maand) of vi) fors invaliderende irAEs.
- Na verwijzing is het wenselijk patiënten < 1 week te beoordelen gezien de progressie van het huidbeeld wat sneller kan verlopen dan we in de huidige praktijk gewend zijn.
- Aanvullend onderzoek te verrichten bij specifieke, therapieresistente en laat ontstane irAEs.
- Lokale behandeling bestaat meestal uit 2dd hoog-potente (klasse 3-4) corticosteroiden.
- Bij systemische behandeling gaat de voorkeur uit naar niet-immuun-suppressieve medicatie of zo selectief mogelijk immuunmodulerende medicatie:
 - Geen invloed op effect van ICI: antihistaminica, retinoïden, apremilast, UVB/PUVA, hydrochloroquine, doxycycline, nicotinamide, gabapentine, aprepitant, dapson.
 - Onbekende of geen invloed op het effect van ICI: anti-TNF α , anti-IL12/23, anti-IL-17, anti-IL4/anti-IL-13, omalizumab.
 - Van invloed op effect van ICI (starten in overleg met hoofdbehandelaar): >10mg prednisolon per os, methotrexaat, azathioprine, rituximab.
 - Gecontra-indiceerd: ciclosporine

CONCLUSIE

Tijdens de dermatologendagen zal ik u meenemen in de klinische presentatie, behandelingen en bijzonderheden van de dermatologische problematiek tijdens behandeling met immuuncheckpoint inhibitors.

SAMENVATTING

Op het moment zijn er drie immuuncheckpoint inhibitors (ICI) beschikbaar, namelijk anti-CTLA-4, anti-PD-L en anti-PD-L1. Tijdens behandeling met ICI krijgt een groot deel van de patiënten te maken met immuun-gerelateerde adverse events (irAEs). De meeste irAEs zijn dermatologisch van aard met een incidentie rond de 25%. De meest voorkomende dermatologische irAEs zijn pruritus, maculopapuleus exantheem en melanoom-geassocieerde vitiligo. Hiernaast zijn er nog een aantal anti-PD-1 specifieke dermatosen zoals lichenoid, psoriasiforme en bulleuze erupties. Ondanks dat de exacte mechanismen nog niet zijn opgehelderd, wordt er vanuit gegaan dat er verschillende immunologische mechanismen verantwoordelijk zijn voor de klinische presentaties. Voor de classificaties van de irAEs wordt vaak gebruikt gemaakt van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events'. Aan de hand van dit gradatiesysteem zijn er behandelrichtlijnen opgesteld waar een andere werkwijze gehanteerd wordt die we in de huidige praktijk gewend zijn

TREFWOORDEN

immuuntherapie, immuuncheckpoint, bijwerkingen, auto-immuun, dermatologisch

SUMMARY

There are currently three available immune-checkpoint inhibitors (ICI): anti-CTLA-4, anti-PD-L, and anti-PD-L1. During ICI treatment a large portion of patients develop immune-related adverse events (irAEs). Dermatologic irAEs are the most common, with an estimated incidence of around 25%. Typical irAEs consist of pruritus, maculopapuleus rash, and melanoma-associated vitiligo. In addition, anti-PD-1 treatment is associated with specific dermatologic irAEs such as lichenoid, psoriasiform and bullous rashes. Although the exact mechanisms are unknown, it is hypothesized that multiple mechanisms are responsible for the different clinical presentations. Current treatment guidelines are based on the grading system used in the of the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

KEYWORDS

immune checkpoint inhibitors, immunecheckpoint, adverse events, auto-immune, dermatologic

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUURLIJST

1. Rios A, Salazar GT, Zhang N, An Z. The 2018 Nobel Prize in Medicine for breakthroughs in targeting immune checkpoint inhibitors: a brief perspective. *Antib Ther.* 2019;2(1):40-43. Published 2019 Mar 14.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1-10.
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):127-137.
4. Han Y, Wang J, Xu B. Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint blockade: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;163:103376.
5. Lommerts JE, Bekkenk MW, Luiten RM. Vitiligo induced by immune checkpoint inhibitors in melanoma patients: an expert opinion. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(8):883-888. doi:10.1080/14740338.2021.1915279
6. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168.
7. Lee DJ, Lee HJ Jr, Farmer JR, Reynolds KL. Mechanisms Driving Immune-Related Adverse Events in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(8):98. Published 2021 Jul 1.
8. Apalla Z, Rapoport B, Sibaud V. Dermatologic immune-related adverse events: The toxicity spectrum and recommendations for management. *Int J Womens Dermatol.* 2021;7(5Part A):625-635. Published 2021 Oct 23.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (Publish Date: November 27, 2017)
10. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement [published online ahead of print, 2021 Dec 15]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;10.1111/jdv.17855.
11. Apalla Z, Sibaud V. Immunotherapy-mediated dermatological adverse events: the urgent need for a common, clinically meaningful, management strategy. *Support Care Cancer.* 2020;28(12):5597-5599.

CORRESPONDENTIEADRES

Yannick Elshot

E-mail: y.elshot@amsterdamumc.nl / y.elshot@nki.nl