

IMMUUNTHERAPIE EN ACUTE NEUROLOGISCHE COMPLICATIES

hoe te herkennen en wat te doen?



DIETA BRANDSMA, NEUROLOOG
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT- ANTONI VAN LEEUWENHOEK
AMSTERDAM

22 Maart 2024 Nascholing Acute Neurologie, Breukelen

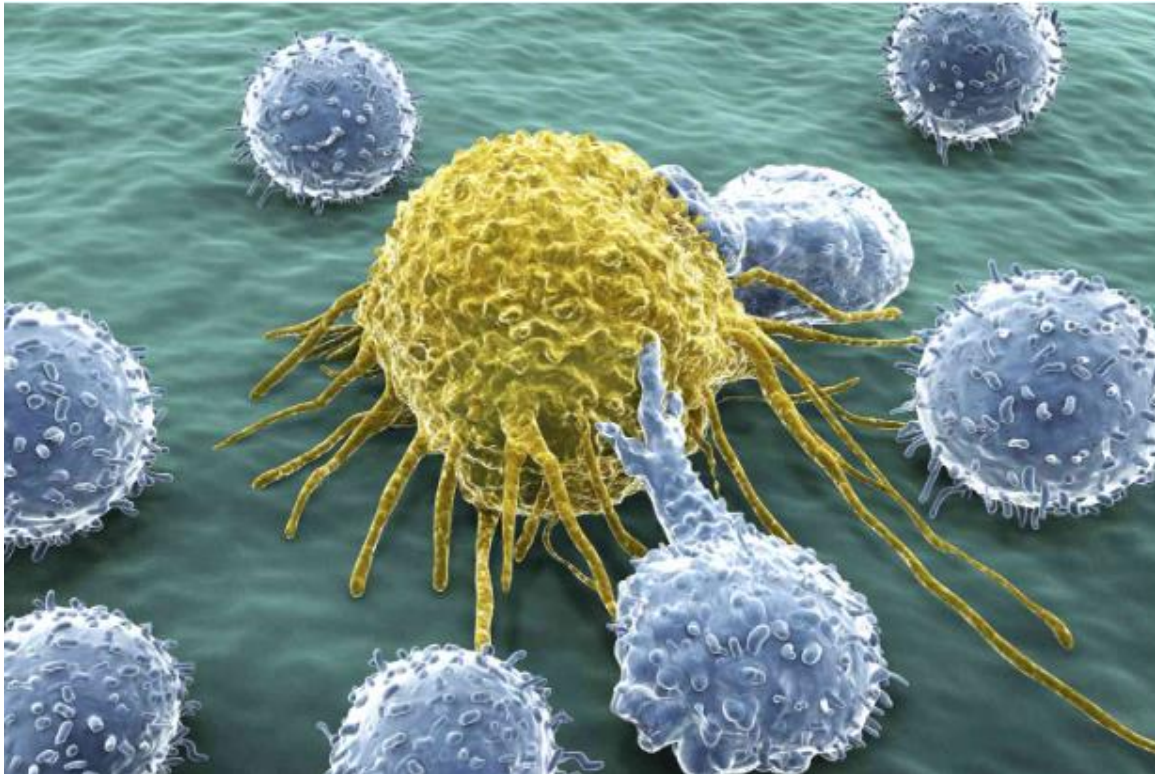
POTENTIËLE BELANGENVERSTRENGELING

Type financiële vergoeding	bedrijf
vergoeding wet. onderzoek	Gilead Sciences
vergoeding consultancy functie	Lilly Pharmaceuticals, Boehringer
andere vergoedingen wet. onderzoek	KWF (project 14642)

INHOUD PRESENTATIE

- inleiding immunotherapie bij kanker
- welke auto-immuun bijwerkingen?
 - systemisch en neurologisch
- acute neurologische bijwerkingen door immunotherapie
 - 2 patiëntcasussen
- hoe te herkennen?
- wat te doen?

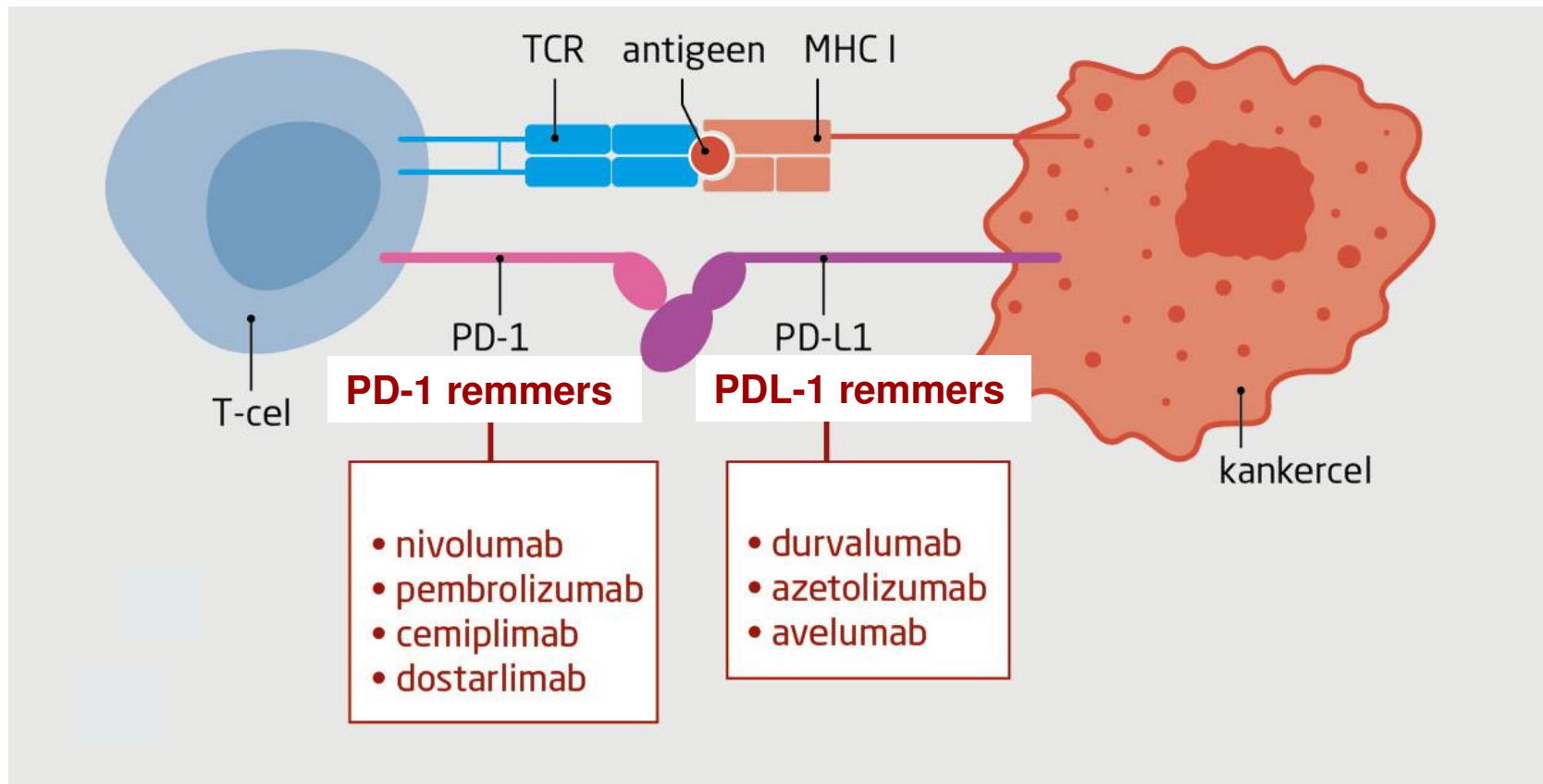
IMMUUNTHERAPIE: DOORBRAAK IN BEHANDELING VAN KANKER



T-cellen vallen tumorcellen aan

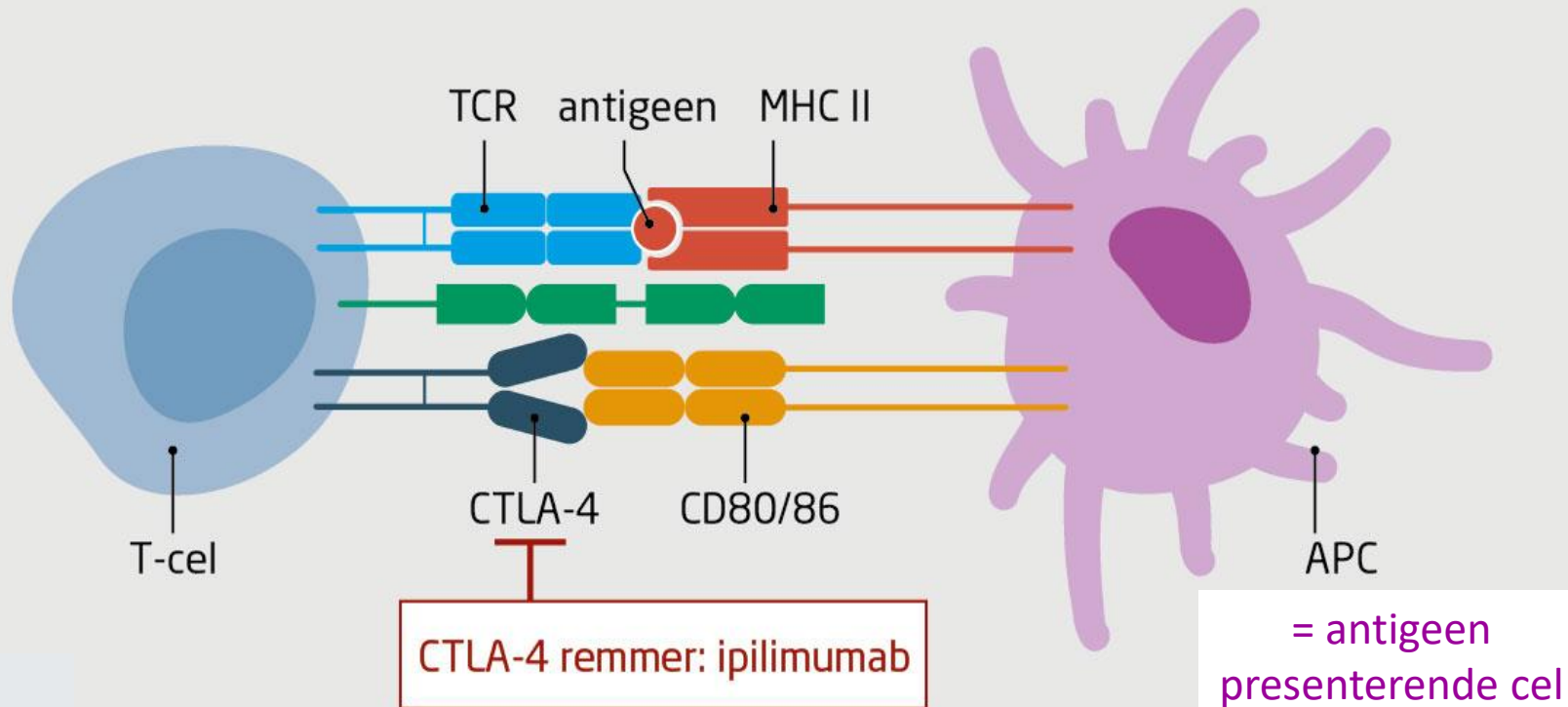
IMMUUNCHECKPOINT EIWITREMMERS: BLOKKEREN VAN HET REMMENDE SIGNAAL VAN KANKERCEL NAAR T-CEL

immuunsysteem herkent kankercel als 'vreemde cel'

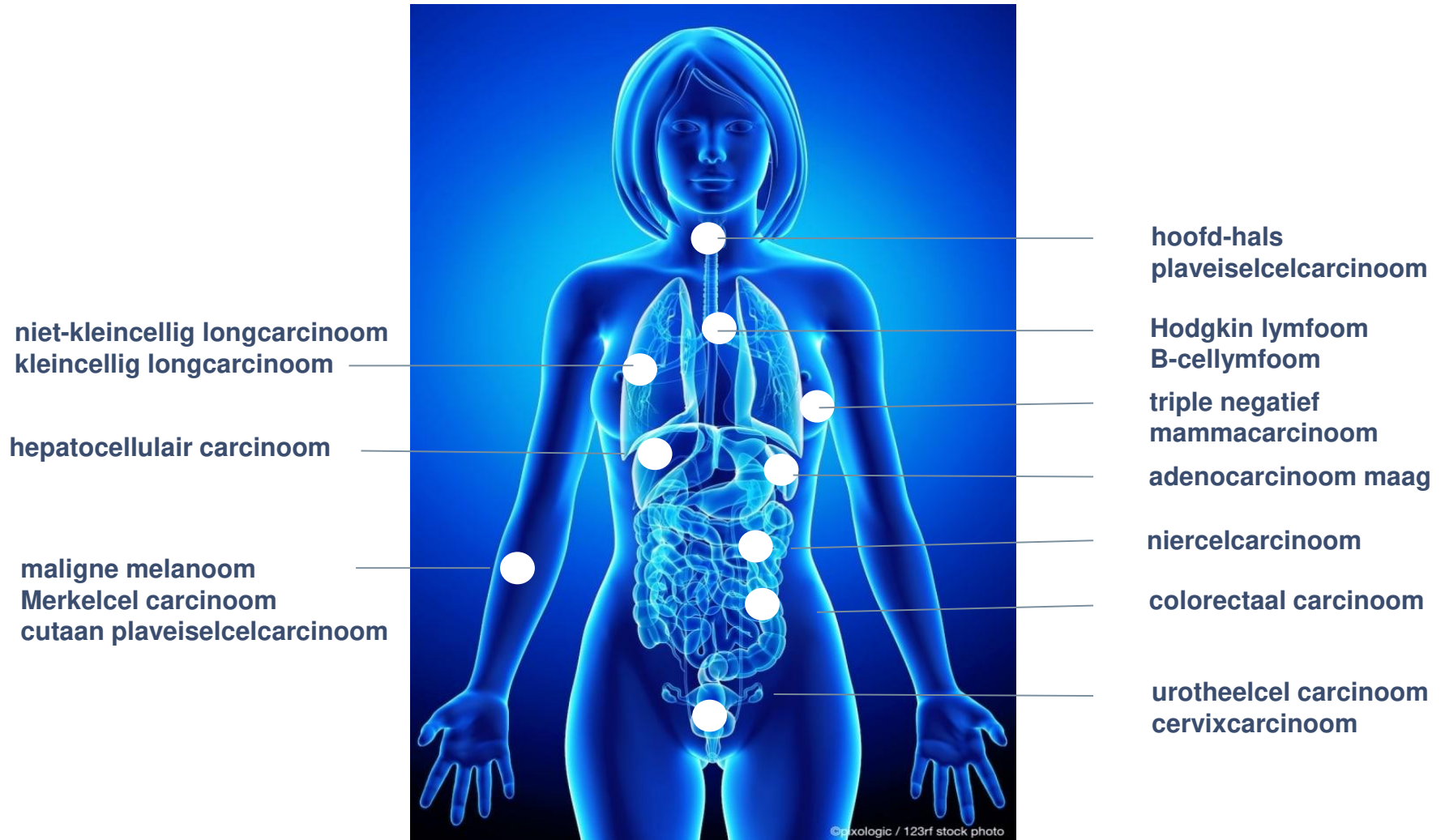


IMMUUNCHECKPOINT EIWITREMMERS: BLOKKEREN VAN HET REMMENDE SIGNAAL VAN APC NAAR T-CEL

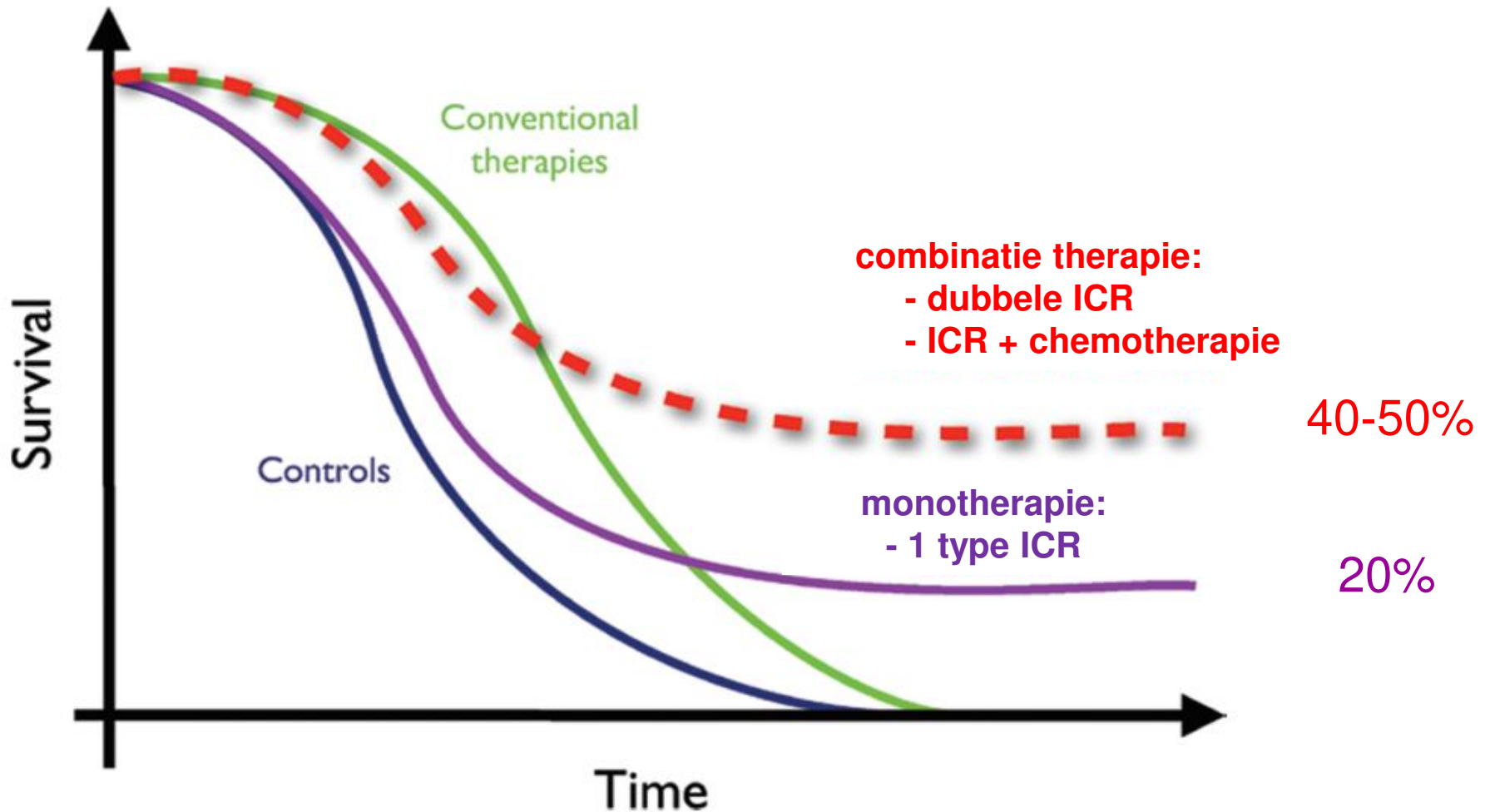
immuunsysteem herkent kankercel als 'vreemde cel'



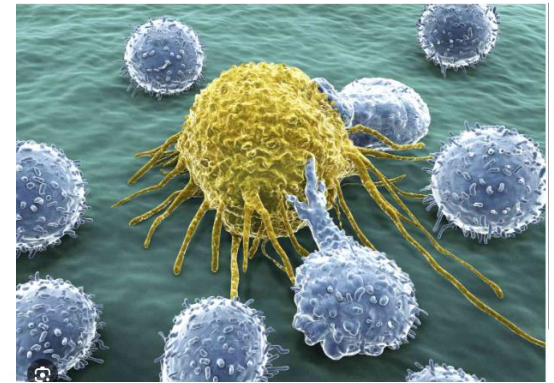
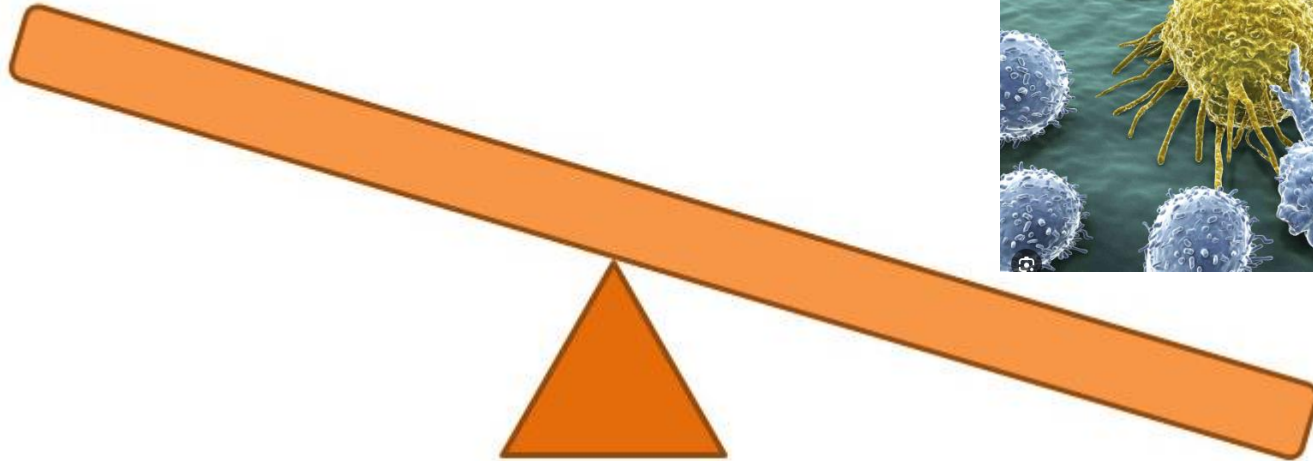
IMMUUNTHERAPIE EFFECTIEF BIJ TOENEMEND AANTAL TUMORTYPEN



BEHANDELING MET IMMUUNCHECKPOINT EIWITREMMERS (ICR) LEIDT TOT LANGE TERMIJN OVERLEVERS



IMMUUNCHECKPOINT EIWITREMMERS BIJ KANKER: AFWEERSYSTEEM UIT EVENWICHT



AFWEERSYSTEEM

Afweersysteem
te zwak=
afweerstoornis

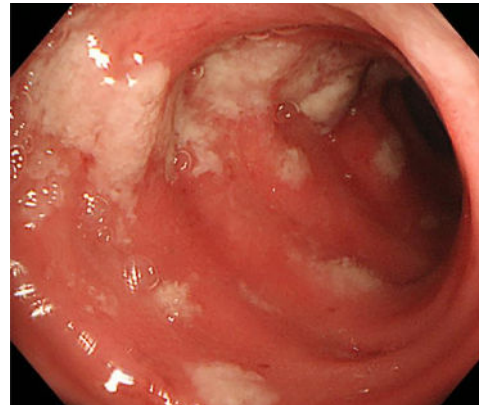
Afweersysteem
in evenwicht=
normale situatie

Afweersysteem
overactief =
auto-immuunziekte

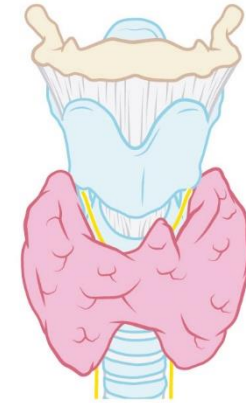
SYSTEMISCHE AUTO-IMMUUN BIJWERKINGEN IMMUUNCHECKPOINT EIWITREMMERS



huid: vitiligo, dermatitis



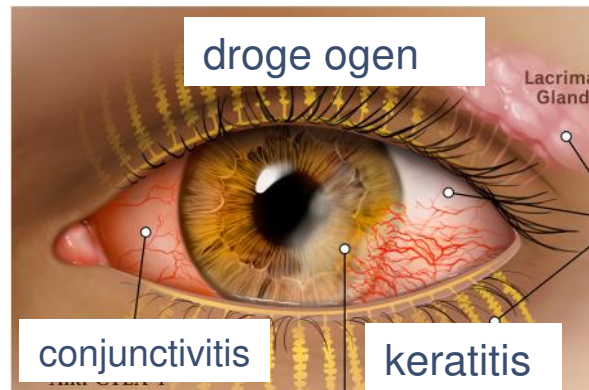
colitis



hypo- of hyperthyreoïdie



hepatitis



ontsteking oog



pneumonitis

SYSTEMISCHE AUTO-IMMUUN BIJWERKINGEN

INCIDENTIE EN SNELHEID ONTWIKKELING SYMPTOMEN

- **hoe vaak komt het voor?**
10-30% bij PD1 remmer
50% bij PD1 + CTLA4 remmers
- **hoe snel ontstaan na immuuntherapie?**
vaak al < 12 weken na start immuuntherapie, maar ook later!
- **hoe snel ontwikkeling symptomen?**
progressief in dagen-weken

NEUROLOGISCHE AUTO-IMMUUN BIJWERKINGEN

IMMUUNCHECKPOINT EIWITREMMERS

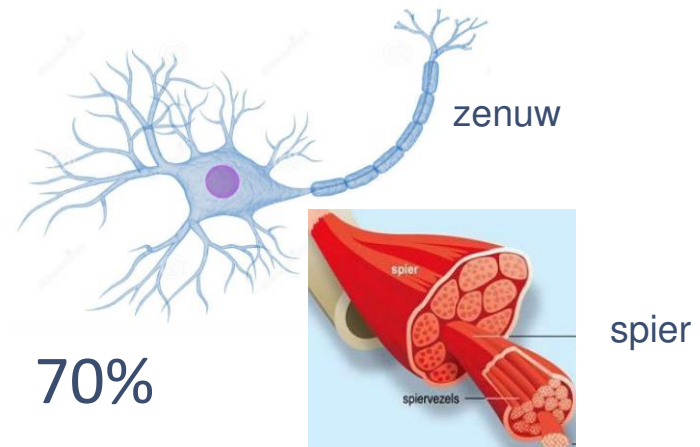
centrale zenuwstelsel

- hypofysitis
- aseptische meningo-encephalitis
- cerebrale demyeliniserende lesies
- PRES = posterieur reversibel encephalopathie syndroom
- myelitis transversa



perifere zenuwstelsel

- polyradiculoneuropathie
- craniale neuropathie
- myasthenia gravis
- (dermato)myositis



NEUROLOGISCHE AUTO-IMMUUN BIJWERKINGEN

INCIDENTIE EN SNELHEID ONTWIKKELING SYMPTOMEN

immuuntherapie	neurologisch
anti-PD1	1-5%
anti-PD1 + anti-CTLA4	12%

- vaak < 12 weken na start immuuntherapie, maar ook later!
- subacuut: symptomen dagen-weken progressief
- combinatie met:
 - systemische auto-immuun bijwerkingen: 40%
 - koorts: 50%

ACUTE PRESENTATIES NEUROMUSCULAIRE BIJWERKINGEN IMMUNOTHERAPIE BIJ KANKER



myasthenia gravis

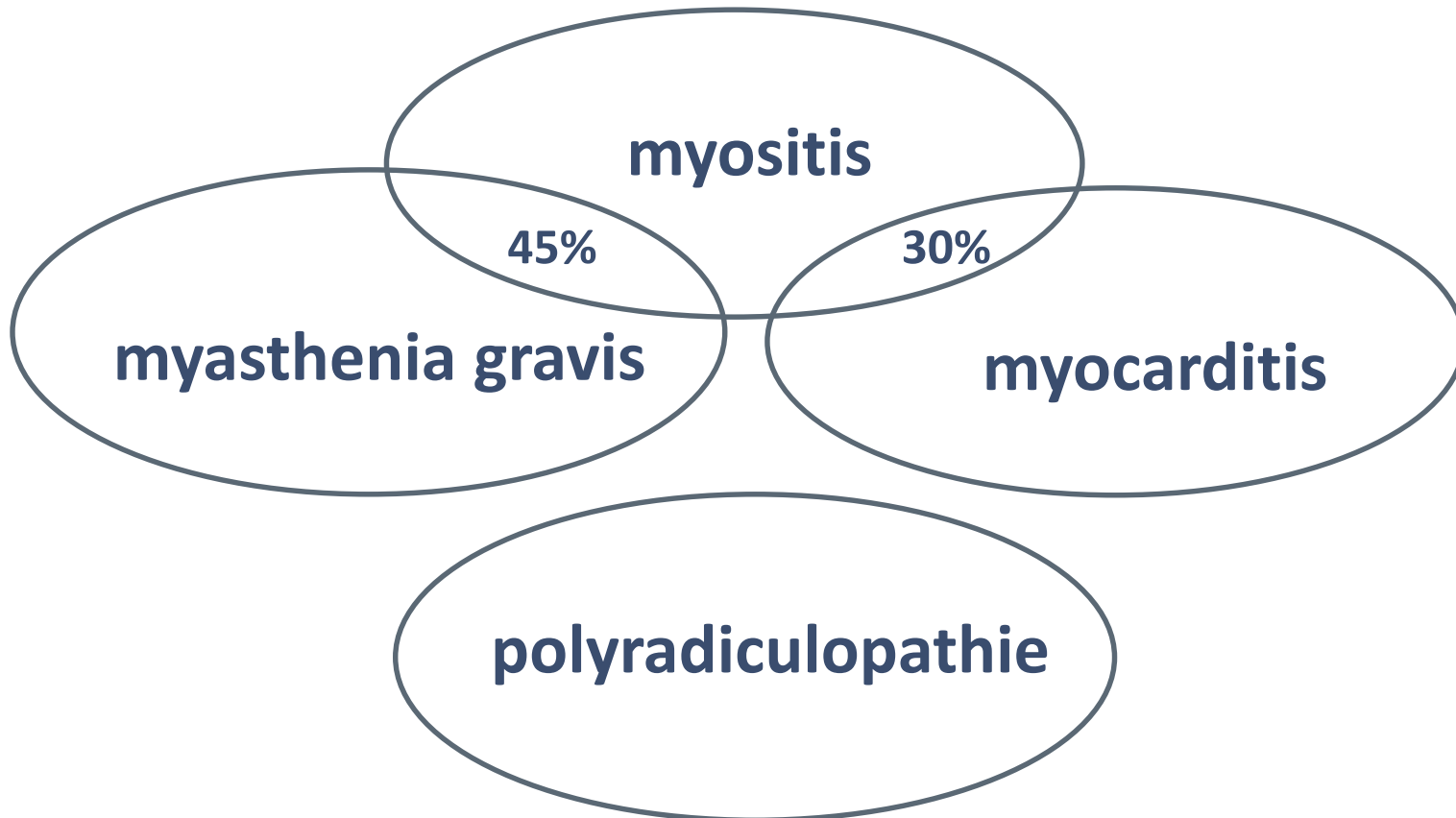


myositis



polyradiculoneuropathie

OVERLAP NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN BIJ IMMUNCHECKPOINT EIWITREMMERS



CASUS 1

- man, 78 jaar
- april 2023 start ipilimumab/nivolumab voor pleuraal mesothelioom
- 18 december 2023: plotseling klachten van benen

CASUS 1 ANAMNESE

- 18/12/23 plotseling door benen zakken.
Ook: pijn in rug en gevoelloosheid buik en benen
- 20/12/23 verdere afname kracht benen en
spoed opname afdeling neurologie ziekenhuis elders

CASUS 1 NEUROLOGISCH ONDERZOEK

- **romp:** hypesthesie vanaf Th11-12 t/m knieën
- **benen:**
 - kracht: m. iliopsoas 4/4, biceps femoris 4/5
 - sensibiliteit: hypesthesie bovenbenen, vibratie- en positiezin niet bekend
- **reflexen:** laag opwekbaar symm, VZR plantairflexie bdz
- **lopen:** 2 passen wijdbeens, zakt dan door benen

SAMENVATTING + DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

- subacute, progressieve sensomotore uitval benen en pijn in rug
- bij neurologisch onderzoek: sensibel niveau Th12 - knieën, proximale paresen benen, lage reflexen, geen Babinski's

Differentiaal diagnose:

- thoracale bot + epidurale metastasen met compressie myelum
- myelitis transversa:
 - * infectieus of inflammatoir (immuuntherapie)
- polyradiculopathie:
 - * infectieus, inflammatoir (immuuntherapie of Guillain Barré)

CASUS 1 AANVULLEND ONDERZOEK

- MRI wervelkolom: geen afwijkingen

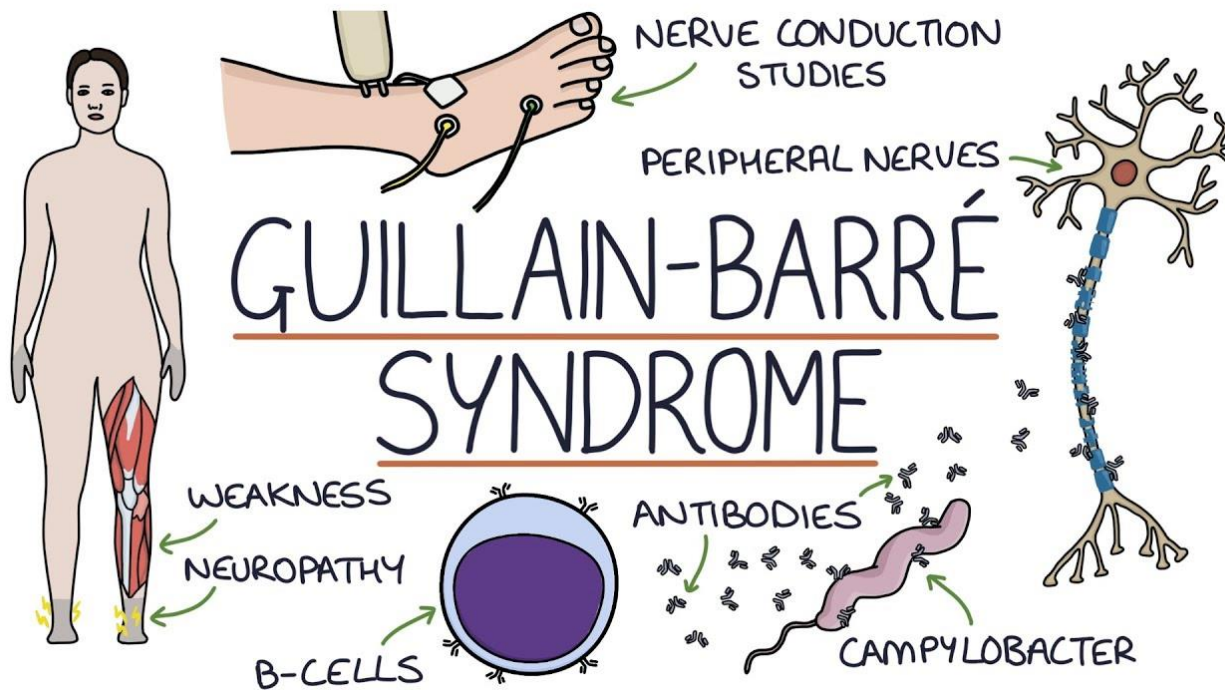
Liquoronderzoek:

	22-12-23 14:30
leucocyten liq.	8 (H)
ery's liquor	< 10000
Aspect voor centrifugatie	helder kleurloos
Aspect na centrifugatie	helder kleurloos
Glucose	5,1 (H)
Eiwit	1.230 (H)
Spijtliquor	2,0

- geen neurotrope virussen,
Lues en Borrelia negatief

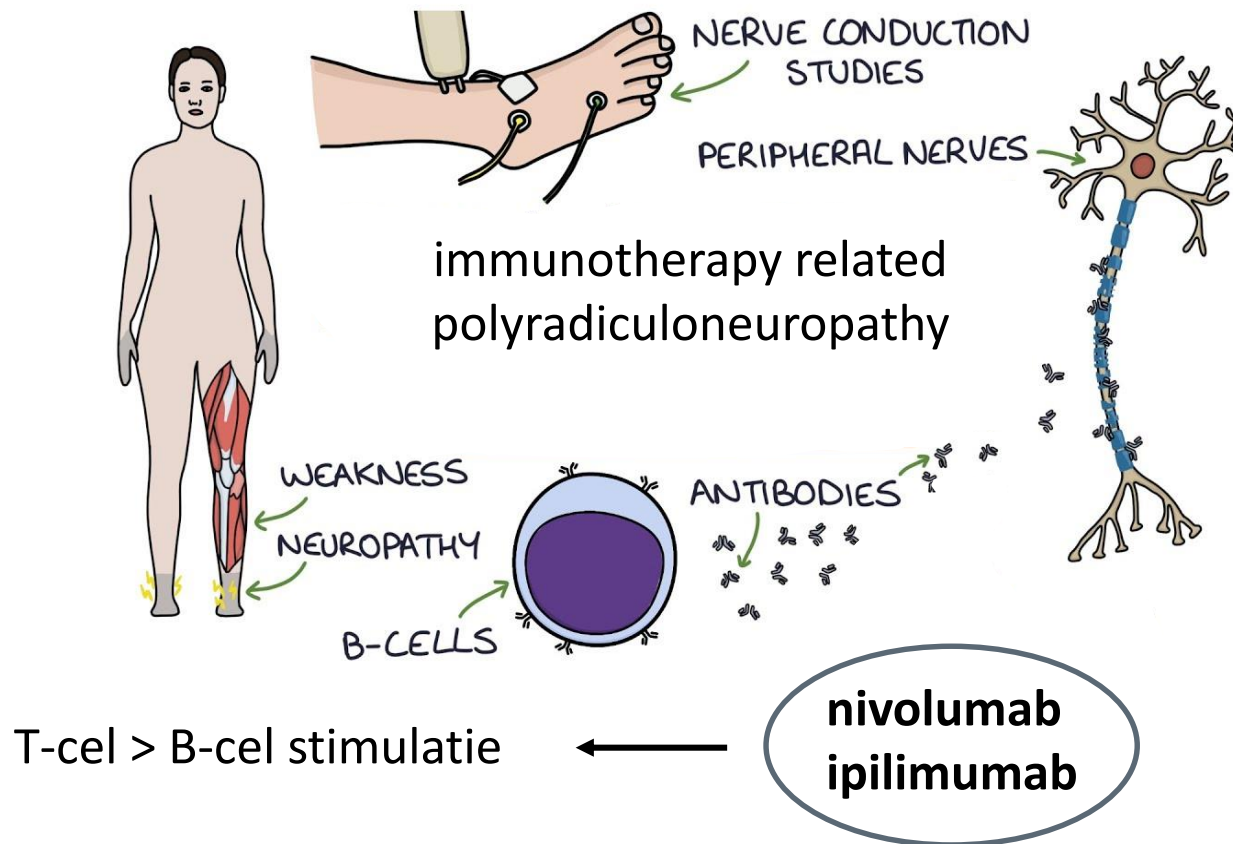
CASUS 1 RESTERENDE DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

- post-infectieuze polyradiculoneuropathie (Guillain Barré syndroom)



CASUS 1 RESTERENDE DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

- immunotherapie gerelateerde polyradiculoneuropathie



CASUS 1 BEHANDELING

- gestart met Guillain Barré behandelprotocol:
 - intraveneus gamma-globuline (IvIG) 0.4g/kg ged. 5 dagen
 - methylprednisolon 500mg iv ged. 5 dagen
- binnen 1 week weer lopen
- overleg AvL:
 - stop immuuntherapie
 - oraal prednison 1mg/kg 4-6 weken met wekelijks afbouwschema
- na 2 maanden alleen nog geringe zwakte bovenbenen

CASUS 2

- vrouw, 84 jaar, stadium IV melanoom
- na 1 kuur nivolumab:
 - na 1 week: heel erg moe + huiduitslag gelaat en borst
 - na 2 weken: dubbelzijdige ptosis
 - na 3 weken: spierpijn, moeite met opstaan uit stoel

NEUROLOGISCH ONDERZOEK

- rode verkleuring gelaat
- dubbelzijdige ptosis
- parese nekextensoren (dropped head) en proximale armen- en beenspieren, MRC 4
- reflexen normaal opwekbaar, behoudens APR bdz afwezig
- myasthenie-provocatietesten negatief

IS EEN IMMUNOTHERAPIE GERELATEERDE NEUROMUSCULAIRE ZIEKTE WAARSCHIJNIJK?

Ja!

- na 1 kuur immuuntherapie
- klinisch passend bij dermatomyositis,
mogelijk met myasthenia gravis

CASUS 2 - DIAGNOSTIEK

- bloedonderzoek en ECG:
 - CK 4856, CK-MB 325, troponine 1.28, pro-BNP 249 (allen verhoogd)
 - ECG normaal
- antilichamen acetylcholinereceptoren negatief

→ diagnose = **dermatomyositis met myocarditis**

- opname IC
- stop immuuntherapie, start prednison 1mg/kg/dag
- dagelijks CK en troponine + ECG

BELOOP

- dag 2: CK daalt, maar toename ptosis en dyspnoe
 - verhogen prednison: 2mg/kg/dag
 - start inotropie



- pacemaker plaatsing en toevoegen infliximab en tacrolimus
- enkele weken later: overlijden door hart- en nierfalen obv cardiomyositis

BEHANDELING NEUROLOGISCHE BIJWERKINGEN IMMUUNCHECKPOINT EIWITREMMERS

- staken immuuntherapie
 - oraal prednison 1-2 mg/kg/dag (4-6 weken)
 - zo nodig additionele immunosuppressiva:
 - Ivlg, plasmaferese
 - tacrolimus, infliximab, mycophenolaat
- >
- neurologisch herstel: 40-70%
 - mortaliteit:
 - gemiddeld 20%
 - myositis met cardiomyositis: 40%
 - meningo-encephalitis: 30-40%

TAKE HOME

NEUROLOGISCHE SYMPTOMEN BIJ IMMUNOTHERAPIE VOOR KANKER

- denk aan auto-immuun bijwerkingen:
 - vaak snel na start immunotherapie, progressief
 - 40% óók systemische bijwerkingen
 - neurologisch beeld vaak niet klassiek
- **onderschat het niet:**
 - hoge kans op mortaliteit, met name myositis + cardiomyositis of meningo-encephalitis
- stop immunotherapie en direct start prednison

BEDANKT VOOR UW AANDACHT!

