



# Cutane bijwerkingen van immunotherapie

A.C. de Waal<sup>1</sup>, A. Amir<sup>2</sup>, M. van der Drift<sup>3</sup>, M.M. van Rossum<sup>4</sup>

Sinds de goedkeuring van de CTLA4-remmers in 2011 en de PD1-remmers in 2014 in de behandeling van kanker is er veel ervaring met de (cutane) bijwerkingen van de immune checkpointremmers. Nu deze middelen niet alleen voor gemetastaseerde kanker, maar ook voor vroegere -curatieve- stadia beschikbaar zijn, zal het aantal patiënten met cutane bijwerkingen toenemen. Wij presenteren een casus en geven een overzicht van de tot nu toe beschreven bijwerkingen en behandel mogelijkheden.

Een 60-jarige patiënt bezocht ons spreekuur in verband met een jeukende huiduitslag. Bij hem was een half jaar ervoor een plaveiselcelcarcinoom vastgesteld in de rechterlong met pulmonale en pleurale metastasen (cT3N2M1a), waarvoor hij behandeld werd met de PD1-remmer pembrolizumab. Sinds de zevende gift had hij jeukende rode plekken over zijn hele lichaam, waarvoor al desloratadine gestart was door de longarts, met onvoldoende effect.

De overige voorgeschiedenis vermeldde een voeteceem waarvoor hij tien jaar geleden met topicale therapie behandeld was door een dermatoloog, hypertensie en een evenwichtsstoornis. Bij navraag had hij tevens al langer paarsrode plekken op de onderbenen. Er was geen sprake van intraorale klachten. De atopieanamnese was negatief en patiënt had voor zover bekend geen allergieën. Hij gebruikte verder geen medicatie. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op de armen, benen, bovenrug en buik een vijftigtal polygonale lenticulaire tot nummulaire papels en plaques, deels confluerend, opvallend livide van kleur. Op de onderarm en linkerpols waren Wickhamse striae aanwezig. Op de onderbenen waren de afwijkingen meer hypertrofisch. Ten tijde van het eerste bezoek werd op basis van de kliniek de diagnose lichen planus gesteld, geïnduceerd dan wel verergerd door behandeling met pembrolizumab. Er werd behandeling gestart met clobetasolzalf lesionaal eenmaal daags in combinatie met hydroxyzine 25 mg eenmaal daags voor de nacht en desloratadine 5 mg eenmaal daags overdag. Na vier weken zagen wij patiënt terug, waarbij op de schouders en romp alleen nog erythemateuze maculae zichtbaar waren. Echter, patiënt had intussen palmoplantair hevig jeukende, erythematosquameuze plaques ontwikkeld (figuur 1). De afwijkingen op de pols en onderbenen waren nog steeds aanwezig, maar gaven minder jeuk dan de handpalmen en voetzolen (figuur 2).

Er werd gedacht aan een mengbeeld van lichen planus en een hyperkeratotisch hand-voeteceem. De lokale behandeling werd geïntensiveerd door te starten met 10% koolteeroplossing in vaseline- lanettecrème en 5% koolteerpasta, beide eenmaal



Figuur 1. Huidafwijkingen aan de handen (A) en voeten (B).

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>3</sup> Longarts, afdeling Longziekten, Radboudumc, Nijmegen

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



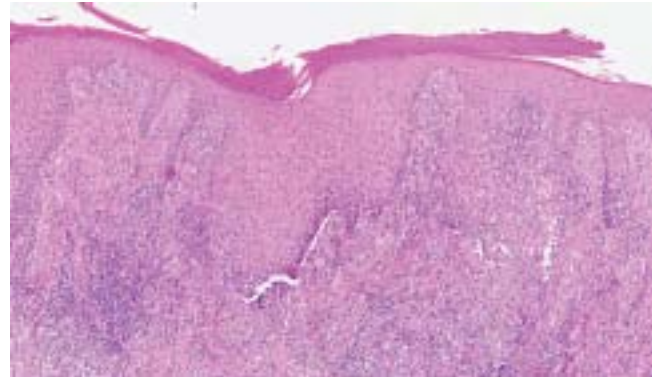
Figuur 2. Afbeelding van de livide plaques op de onderbenen van patiënt.

daags, in combinatie met verbandhandschoenen of buisverband. Na enkele weken zagen wij patiënt terug, waarbij hij nog steeds veel jeukklachten had aan de handen en voeten. Een biopt van de mediale zijde van de voet toonde een oppervlakkige ontsteking met uitgesproken eosinofilie en een duidelijke grensvlakcomponent, met ook acanthose, spongiose en exocytose, passend bij een lichenoidie geneesmiddelenreactie (figuur 3). Daarnaast werd subepidermale splijting, eveneens met uitgesproken eosinofilie gezien, mogelijk passend bij bulleus pemfigoïd. Er werd daarop aanvullend - na tijdelijk staken van de clobetasolzalf - een biopt voor immunofluorescentie genomen van perilesionale huid op een moment dat de afwijkingen waren verergerd. Immunofluorescentie toonde geen immuundeposities, derhalve geen aanwijzingen voor een bulleus pemfigoïd of een andere immuuncomplex gemedieerde aandoening.

Hierop werd de diagnose bijgesteld naar een lichenoidie geneesmiddelenreactie. Omdat patiënt veel klachten had, werd het huidbeeld geclassificeerd als een graad 3-dermatitis, waarop de pembrolizumab tijdelijk werd gestaakt door de longarts. Er werd door ons, naast topicale therapie, prednison 30 mg eenmaal daags gestart, met goed effect op de klachten. Bij het ter perse gaan van dit artikel werd patiënt nog steeds behandeld met 10 mg prednison per dag en kon de immunotherapie nog niet worden hervat.

## BESPREKING

Voor de behandeling van kanker zijn sinds 2011 verschillende vormen van immunotherapie beschikbaar gericht tegen de CTLA4-receptor en PD1-receptor, ook wel immune checkpointremmers genoemd. Door binding aan deze receptoren wordt



Figuur 3. Hematoxyline-eosinekleuring van de aangedane huid aan de voet (100x).

de lymfocytair antitumor immuunrespons, die door de tumor wordt afgeremd, weer geactiveerd. Ipilimumab, een CTLA4-remmer, was de eerste immunotherapie die bij patiënten met een stadium IV-melanoom een betere overleving liet zien in vergelijking met een vaccin. [1] Later werd ook een betere progressievrije overleving gezien bij ipilimumab in combinatie met chemotherapie (dacarbazine) in vergelijking met chemotherapie alleen. [2] Daarna kwamen de PD1-remmers nivolumab en pembrolizumab op de markt. Deze lieten een sterkere verbetering zien van de overleving en de progressievrije overleving ten opzichte van conventionele chemotherapie, dan CTLA4 alleen. De combinatie van CTLA4- en PD1-remmers verhoogde de progressievrije overleving nog meer dan CTLA4-remmers alleen. [3] Daarna lieten PD1-remmers nivolumab en pembrolizumab een verbetering in overleving zien ten opzichte van chemotherapie, onder andere bij stadium IV-longkanker. [4,5]

De laatste jaren is het aantal nieuwe middelen uitgebreid met PDL-1 remmers atezolizumab, durvalumab en avelumab. In toenemende mate wordt immunotherapie in curatieve stadia van kanker onderzocht en geregistreerd. Bij longkanker is adjuvante immunotherapie in stadium III de nieuwe standaardbehandeling geworden. [6]

Bij alle immune checkpointremmers treden immuungerelateerde bijwerkingen op, het meest van de huid. De laatste jaren zijn hierover meerdere reviews en overzichtsartikelen gepubliceerd, onder andere in dit tijdschrift. [7] Bij 45-59% van patiënten behandeld met ipilimumab treden cutane bijwerkingen op. Bij de PD1-remmers nivolumab en pembrolizumab is dit bij 34-42% van de patiënten het geval. [8] De bijwerkingen zijn uiteenlopend en bestaan uit huiduitslag (onder te verdelen in maculopapuleus exantheem, lichenoidie reacties, psoriasis, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, morbus Grover), pruritus, vitiligo, auto-immuunaandoeningen (onder te verdelen in bulleus pemfigoïd, dermatomyositis, vasculitis, morbus Sjögren) of anders (sarcoïdose, syndroom van Sweet, acneïform exantheem en rosacea). Ook haar- en nagelafwijkingen zijn beschreven. [8] De cutane bijwerkingen zijn meestal mild (graad 1-2) en soms matig tot ernstig (graad 3-4). Bij de laatste groep is staken van de immunotherapie nodig.

## Immune checkpointremmers hebben voor een ommekeer gezorgd in de oncologische zorg.

Bij milde klachten is behandeling met topicale corticosteroiden of andere symptomatische therapie (zoals antihistaminica) meestal afdoende. Ernstige of therapieresistente beelden worden behandeld met orale corticosteroiden of andere immunosuppressieve medicatie. Hierbij moet de oncologische voorgeschiedenis van patiënten uiteraard in acht worden genomen.

De lichenoidale huidreacties, zoals bij de gepresenteerde casus, worden het meest gezien bij PD1- en PDL1-remmers. Het huidbeeld kan weken tot maanden na aanvang van de behandeling optreden en heeft een wisselende klinische presentatie. De pruritus die ermee gepaard gaat, kan zeer hevig zijn en de lichenoidale reactie kan voorkomen op palmoplantaire huid. [9,10] Behandeling met topicale therapie is meestal afdoende. Indien dat niet het geval is, is behandeling met orale corticosteroiden, lichttherapie en acitretine een alternatief. [8]

### CONCLUSIE

Immune checkpointremmers hebben voor een ommekeer gezorgd in de oncologische zorg. Het aantal vormen van kanker dat hiermee behandeld kan worden en de stadia waarin deze therapie kan worden toegepast, breiden nog steeds uit. Naar verwachting zullen dermatologen dus steeds meer te maken krijgen met de bijwerkingen van deze middelen. De hier beschreven casus vormt een voorbeeld van een moeilijk te classificeren cutane bijwerking van pembrolizumab, waarbij ondanks aanvankelijk goed effect van topicale therapie, de immuuntherapie toch tijdelijk gestaakt moest worden en systemische behandeling nodig was om het beeld tot rust te krijgen. Hierbij is het raadzaam om bij een hevige, niet-klasieke huidreactie histopathologisch onderzoek te verrichten.

### LITERATUUR

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
3. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S.

*Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD011123.

4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
6. Wrona A. Role of immunotherapy in stage III nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2019;31(1):18-23.
7. Elshot YR, Tio D, Crijns MB, Bekkenk MW. Mucocutane afwijkingen bij doelgerichte en immunotherapie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2019;29(3):29-34.
8. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):345-61.
9. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209.
10. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy. *JAMA Dermatol* 2016;152(10):1128-36.

### SAMENVATTING

Immune checkpointremmers hebben een grote verandering teweeggebracht in de oncologische zorg. Deze middelen hebben echter ook veel (cutane) bijwerkingen. Nu steeds meer vormen van kanker met deze middelen kunnen worden behandeld, zullen dermatologen vaker te maken krijgen met hun bijwerkingen. Wij presenteren een casus en geven een kort overzicht van de tot nu toe beschreven bijwerkingen en behandelmogelijkheden.

### TREFWOORDEN

immunotherapie – bijwerkingen – toxiciteit

### SUMMARY

The immune checkpoint inhibitors created an immense change in oncological care. Unfortunately, immune related adverse events frequently occur and often affect the skin. Because an increasing number of cancer types are being treated with this therapy, we expect that dermatologists will regularly encounter their cutaneous toxicities. We hereby present a case followed by a short overview of the adverse events and the proposed treatment thus far reported in the literature.

### KEYWORDS

immune checkpoint inhibitors – adverse events – toxicity

### CORRESPONDENTIEADRES

Anne de Waal

E-mail: anne.dewaal@radboudumc.nl