

REVIEW

Diagnostische criteria en voorgestelde behandeling van immuungerelateerde endocrinopathieën na immuuncheckpointremmertherapie voor kanker

Ruth Percik¹, Sherwin Criseno², Safwaan Adam³, Kate Young⁵ en Daniel L Morganstein^{4,5}¹Instituut voor endocrinologie, diabetes en metabolisme, Sheba Medisch Centrum, Ramat Gan, Israël.²Department of Endocrinology, University Hospital Birmingham, Birmingham, UK³Department of Endocrinology, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK⁴Department of Endocrinology, Chelsea and Westminster Hospital, London, UK ⁵Royal Marsden Hospital, London, UKCorrespondentie dient te worden gericht aan D L Morganstein: d.morganstein@imperial.ac.uk

Dit artikel is vertaald door BijnierNET m.b.v. DeepL-software om de informatie beter toegankelijk te maken. Bij twijfel raadpleeg het origineel Engelstalig artikel, alleen die tekst geldt.

Abstract

Checkpoint-remmers worden nu op grote schaal gebruikt bij de behandeling van vele vormen van kanker. Endocriene toxiciteit behoort tot de meest voorkomende bijwerkingen. Deze endocrinopathieën verschillen van de meeste andere immuungerelateerde toxiciteiten doordat zij vaak onomkeerbaar zijn en zelden het staken van de behandeling met checkpointremmers vereisen. Dit overzicht behandelt een benadering van de presentatie en diagnose van endocrinopathieën, in vergelijking met de klassieke endocriene diagnose, waarbij verbeteringen in de classificatie en behandeling op basis van fundamentele endocriene principes worden voorgesteld. Deze zullen helpen om het beheer af te stemmen op andere soortgelijke endocriene aandoeningen en de diagnose en rapportage van endocriene toxiciteit van checkpointremmers standaardiseren om zowel de endocriene als de oncologische zorg te verbeteren. Met name het belang om elke ontstekingsfase (zoals pijnlijke thyroïditis of hypofysitis die leidt tot de vergroting van de hypofyse) te beschouwen vanuit de endocriene gevolgen (voorbijgaande hyperthyreoïdie gevolgd door hypothyreoïdie, pan-hypopituitarisme of geïsoleerde adrenocorticotrofe hormoondeficiëntie), wordt benadrukt. Het is ook van belang rekening te houden met de potentiële confounder van exogene corticosteroiden bij bijniersuppressie.

Sleutelwoorden

- ▶ kanker
- ▶ Checkpoint-remmer
- ▶ immunotherapie
- ▶ endocrinopathie
- ▶ hypopituitarisme
- ▶ Huidklier

Endocriene verbindingen
(2023) 12, e220513

Inleiding

Endocrinopathieën behoren tot de meest voorkomende bijwerkingen van immuuncheckpointremmers (ICPI's). Net als alle andere bijwerkingen van systemische antikankerbehandeling worden zij momenteel gerapporteerd volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, momenteel bijgewerkt tot versie V1 voor rapportage en case management) (1). In dit gestandaardiseerde classificatiesysteem bepalen de ernst van de symptomen en de noodzaak van interventie de classificatie (1 - mild, 5 - dodelijk) en worden beslissingen over voortzetting van immunotherapie en noodzaak van een immunomodulerende interventie begeleid (tabel 1).

Endocrinopathieën verschillen echter in verschillende opzichten van andere immuungerelateerde bijwerkingen (irAE's).

aspecten. De klinische verschijnselen op lange termijn vloeien voort uit de hormoondeficiëntie, terwijl het ontstekingsproces zelf slechts minimale verschijnselen kan opleveren. Aangezien de hormoonproductie van een betrokken klier in de meeste gevallen volledig en onomkeerbaar stopt, moet met levenslange hormoonvervanging worden begonnen, terwijl stopzetting van immunotherapie en/of immunomodulatie met glucocorticoiden meestal niet nodig is, waarbij immunosuppressieve doses glucocorticoiden slechts zelden nodig zijn wanneer de initiële ontsteking ernstige symptomen veroorzaakt. Ten slotte is een optimale exogene correctie van hormoondeficiënties gemakkelijk beschikbaar, op basis van een vroege en nauwkeurige diagnose.

Tabel 1 CTCAEv5-classificatie van endocriene disfunctie.

		CTCAE				
		Rang				
Toxiciteit		1	2	3	4	5
Schildklier	Hyperthyreoïdie	Asymptotisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd	Symptomatisch; schildklieronderdrukkingstherapie geïndiceerd; beperking van instrumentele ADL	Ernstige symptomen; beperkte zelfzorg ADL; ziekenhuisopname geïndiceerd	Levensbedreigende gevolgen; dringend ingrijpen gewenst	Dood
	Hypothyreoïdie	Asymptotisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd	Symptomatisch; schildkliervervangingsgeïndiceerd; beperking van instrumentele ADL	Ernstige symptomen; beperkte zelfzorg ADL; ziekenhuisopname geïndiceerd	Levensbedreigende gevolgen; dringend ingrijpen gewenst	Dood
Hypofyse	Hypofysitis	Asymptotisch of lichte symptomen; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd	Matig; minimale, lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperking van leeftijdsgebonden instrumentele ADL	Ernstig of medisch significant, maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging van de ziekenhuisopname aangewezen; beperking van zelfzorg ADL	Levensbedreigende gevolgen; dringend ingrijpen gewenst	Dood
	Hypopituitarisme	Asymptotisch of lichte symptomen; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd	Matig; minimale, lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperking van leeftijdsgebonden instrumentele ADL	Ernstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging van bestaande ziekenhuisopname geïndiceerd; beperking van zelfzorg ADL	Levensbedreigende gevolgen; dringend ingrijpen gewenst	Dood

Zo verdwijnen zelfs ernstige symptomen gewoonlijk snel na het begin van hormoonvervanging. Deze unieke kenmerken betekenen dat een classificatie die hoofdzakelijk gebaseerd is op de ernst van de symptomen bij de presentatie niet nuttig is als leidraad voor beslissingen over hormoonvervanging en voortzetting of stopzetting van ICPI-therapie voor endocrinopathieën (2). Immuungerelateerde endocrinopathieën passen noch diagnostisch noch therapeutisch in een stratificatie met vijf niveaus van ernst van de symptomen, aangezien zij binaire diagnostische criteria vereisen die gebaseerd zijn op het aantonen van een absoluut of relatief hormoondeficiëntie. Bijgevolg vormen documentatie en rapportage over de incidentie, de ernst en de nomenclatuur van endocrinopathieën (bv. hypofysitis vs. geïsoleerde adrenocorticotrofe hormoondeficiëntie (ACTH)) momenteel een uitdaging. Mogelijk worden asymptomatische hormonale afwijkingen die toch baat kunnen hebben bij langdurige behandeling, zoals subklinische hypothyreoïdie, te weinig onderkend. Er zijn ook gevolgen voor de onderzoeksprotocollen, aangezien endocrinopathieën reeds een uitzondering vormen, waarbij de huidige richtsnoeren

de voortzetting van ICPI's ondersteunen, nadat een hormoonvervangende therapie is gestart, ongeacht de graad. Voorts vereisen sommige endocriene irAE's aanpassing en correlatie met standaard endocriene diagnostische criteria (bv. hyperglykemie). Deze aanbevelingen vormen een aanvulling op de gepubliceerde richtsnoeren, waaronder de door de Society for Endocrinology (3) goedgekeurde richtsnoeren voor spoedeisende hulp en de recente Europese richtsnoeren (4). Zij vullen deze aan door in te gaan op de behoefte aan een betrouwbare classificatie, in combinatie met een aanpak voor het beheer van endocriene irAE's die de klinische status en de behoefte aan hormoonvervanging nauwkeurig weergeeft en zorgt voor consistentie met de bredere endocriene praktijk

Algemene overwegingen voor endocriene irAE's

De mogelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan de toxiciteit van ICPI zijn elders besproken (5). In vergelijking met de klassieke, niet-iatrogene auto-immun endocrinopathieën,

ICPI-geïnduceerde endocrinopathieën (ICPI-IE's) verschillen zowel in hun presentatie als in hun immuunkenmerken. Hoewel klassieke auto-antilichamen zoals GAD-65 (6) en anti-TPO antilichamen (7, 8) aanwezig kunnen zijn, suggereert de literatuur tot op heden dat ze minder vaak worden aangetroffen dan bij klassieke auto-immuunziekten, wat wijst op een ander mechanisme van klierdisfunctie. Ook de tijdschaal verschilt vaak, waarbij bij ICPI-IE vaak een snelle evolutie naar volledige klierdisfunctie wordt beschreven (9, 10). In tegenstelling tot niet-endocriene irAE's is de actieve auto-immuunfase van endocriene irAE's meestal klinisch geruisloos, met uitzondering van twee uitzonderingen, die beide verband houden met specifieke anatomische en functionele kenmerken. Ten eerste kan hypofysitis leiden tot hoofdpijn, en soms tot gezichtsvelduitval, als gevolg van hypofyse-oedeem en zwelling binnen de ossale grenzen van de sella turcica (11, 12, 13, 14, 15). Ten tweede kan acute thyroïditis leiden tot lokale schildklierpijn, typisch naast symptomen van een teveel aan schildklierhormoon. (16). De CTCAE kan deze ontstekingsverschijnselen op korte termijn weliswaar nauwkeurig weergeven, maar minder nauwkeurig de klinische betekenis van de hormoondeficiënties.

Hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA) Hypofysitis en hypopituitarisme

Hypofyseafwijkingen worden gemeld bij 1,8 tot 18,3% van de patiënten die worden behandeld met op ipilimumab gebaseerde regimes (17), meestal resulterend in panhypopituitarisme, geassocieerd met ontstekingsverschijnselen zoals hoofdpijn en hypofysevergroting in 50% van de gevallen (13, 14, 15). Hypopituitarisme, hoewel geen universele bevinding (16), volgt meestal, met ACTH-deficiëntie als meest voorkomende afwijking, gevolgd door schildklierstimulerend hormoon (TSH) en gonadotropine-deficiëntie (12, 18, 19). Wij stellen daarom voor hypofysitis te reserveren voor de symptomatische fase met hoofdpijn of MRI-bevindingen van een vergrote hypofyse, terwijl ICPI-geïnduceerd hypopituitarisme wordt gebruikt om de resulterende langdurige tekorten van ten minste twee voorste hypofysehormonen te beschrijven (na uitsluiting van zieke euthyroiden of zieke eugonaden).

Geïsoleerd ACTH-tekort

Geïsoleerde ACTH-deficiëntie (IAD) wordt geïnduceerd door remming van PD-1 en PD-L1 en uit zich meestal in zwakte en verlies van eetlust zonder klinische, laboratorium- of radiologische aanwijzingen voor een bredere hypofysedisfunctie.

(20, 21). IAD is derhalve een klinisch verschillende hypofyse-afwijking, veroorzaakt door specifieke klassen van ICPI's, met verschillende presentaties, behandelingen en prognoses, die apart van hypofysitis en hypopituitarisme moeten worden geclassificeerd. IAD presenteert zich als hypocortisolisme als gevolg van ACTH-deficiëntie, met intacte resterende hypofyse-assen en behouden aldosteronsecretie.

Adrenaltis

Een directe auto-immuunschade aan de bijnierschors is relatief zeldzaam. Deze endocriene irAE vormt een uitdaging wat betreft de evaluatie van de precieze incidentie, voornamelijk door het ontbreken van uniforme criteria voor immuungerelateerde endocriene bijwerkingen in klinische studies en ook door onvolledige endocriene profilering. Vergelijkbaar met de klassieke ziekte van Addison geeft de depletie van zowel glucocorticoïden als mineralocorticoïden meer uitgesproken manifestaties, waaronder hemodynamische en elektrolytische compromissen in vergelijking met secundaire bijnierinsufficiëntie (22, 23, 24). De presentatie is met hypocortisolaemie met verhoogde ACTH- en reninespiegels.

Achterste hypofyse - centrale diabetes insipidus

Tot dusver zijn verscheidene gevallen van centrale diabetes insipidus gemeld, met polyurie, polydipsie, hypernatriëmie, verdunde urine en lage/afwezige antidiuretische hormoonspiegels (25, 26). Uitdagingen bij de diagnose van endocrinopathieën van de HPA-as

Exclusief bijniersuppressie door behandeling met exogene glucocorticoïden.

Aangezien systemische en topische glucocorticoïden vaak worden gebruikt om niet-endocriene immuungerelateerde toxiciteit te behandelen, zullen sommige patiënten bijniersuppressie ontwikkelen. Vanwege het risico van meervoudige toxiciteit is het echter mogelijk dat sommigen ook een ACTH-deficiëntie krijgen en langdurige glucocorticoïdevervanging nodig hebben. Daarom is het belangrijk exogene glucocorticoïden uit te sluiten voordat de diagnose ACTH-deficiëntie wordt gesteld. Als exogene steroïden zijn gebruikt, moet de standaardaanpak voor het afbouwen worden gevolgd, maar als er na een langere periode geen herstel van de endogene cortisolproductie is opgetreden, moet de mogelijkheid van een co-existente ACTH-deficiëntie worden overwogen. Uitsluiting van onderdrukking van de HPA-as door

exogene glucocorticoïden moeten de eerste stap zijn in het endocriene onderzoek, waarbij een zorgvuldige anamnese nodig is om niet alleen systemische glucocorticoïden voor de behandeling van ICPI-gerelateerde toxiciteit te omvatten, maar ook topische glucocorticoïden zoals crèmes, inhalers of neussprays, met inbegrip van die welke worden gebruikt voor niet-ICPI-gerelateerde toxiciteit (bv. astma). Wanneer potentieel onderdrukkende doses corticosteroïden zijn gebruikt (27), moet een zorgvuldig afbouwprotocol worden gevolgd (zoals dat in aanvullende bijlage 1, zie het gedeelte over [aanvullende materialen](#) aan het eind van dit artikel), en moet de diagnose ACTH-deficiëntie opnieuw worden overwogen als er geen herstel van de bijnieras optreedt.

Dynamische tests met één as vervangen door een geïntegreerde "bevroren doorsnede" van de HPA-as

Een nauwkeurige en snelle diagnose van een auto-immuunletsel van de HPA-as is essentieel in de context van een cortisoldeficiënte kankerpatiënt. Het onderscheid tussen hypofysitis, IAD en adrenalitis heeft op lange termijn gevolgen voor de hormoonvervangingstherapie. Terwijl hormonale tekorten fysiologische vervanging vereisen, vereisen zeldzame gevallen van hypofysitis die gepaard gaan met ernstig oedeem en druk op het optisch chiasme behandeling met hoge dosis steroïden. In een recente studie werd een incidentie van biochemische hypocortisolaemie vastgesteld bij 4,7% van de met ICPI behandelde patiënten. Met behulp van robuuste endocriene criteria werden 14 gevallen van geïsoleerde ACTH-deficiëntie geïdentificeerd, met 6 gevallen van hypofysitis (29), hetgeen de heterogeniteit van de presentaties en de noodzaak van een nauwkeurige endocriene diagnose bevestigt. Hoewel ACTH-stimulatietests (Synacthen®-test) worden gebruikt voor de beoordeling van de stressrespons van de bijnieren, volgens het traditionele endocriene dynamische diagnostische paradigma, maakt deze test geen onderscheid tussen primaire en secundaire bijnierinsufficiëntie. Een Synacthen®-test kan een stijging van het cortisol aantonen tijdens de eerste weken van secundaire bijnierinsufficiëntie voordat bijnieratrofie is opgetreden. Dit is met name van belang bij ICPI-geïnduceerde hypofyseaanvoeningen, gezien het vaak snelle begin van cortisoldeficiëntie na checkpoint-inhibitoren, wanneer een Synacthen®-test ten onrechte geruuststellend kan zijn. Daarom moet de diagnose van bijnierinsufficiëntie grotendeels berusten op de meting van de ochtendcortisolniveaus, terwijl ACTH- en reninespiegels kunnen helpen om de zeldzame gevallen van primaire bijnierinsufficiëntie te onderscheiden van die met ACTH-deficiëntie. Vooral wanneer regimes met ipilimumab zijn gebruikt, moet een volledige basislijnbeoordeling van

andere hypofysehormonen is vereist (TSH en vrije thyroxine (T4), luteïniserend hormoon, follikelstimulerend hormoon, groeihormoon, prolactine, insuline-achtige groeifactor 1, totaal testosteron voor mannen en oestradiol voor premenopauzale vrouwen). Hypocortisolisme vergezeld van lage of onvoldoende normale ACTH-spiegels terwijl alle andere voorste hypofysehormonen en doelklieren binnen het normale bereik functioneren, wijst op IAD. Twee of meer uitgeputte hypofyse-assen, weerspiegeld door hormoonspiegels onder het normale bereik van de doelklieren (schildklierhormonen, enz.) en lage of onvoldoende normale hypofysehormoonspiegels wijzen op hypopituitarisme (met of zonder hypofysitis), terwijl lage cortisol- en aldosteronspiegels met compenserende verhoging van de ACTH-spiegels en van de renine-spiegels of -activiteit overeenkomen met primair bijnierfalen als gevolg van bijnierontsteking.

Met name kan deze aanpak leiden tot een zekere mate van onderdiagnose bij degenen met een gedeeltelijk ACTH-tekort, en in aanwezigheid van symptomen die passen bij bijnierinsufficiëntie en onbepaalde basale cortisolspiegels, kunnen insulinstress tests nodig zijn wanneer er geen contra-indicaties zijn. Om de langetermijnresultaten bij deze categorie volledig op te helderen zijn langetermijnfollow-up gegevens nodig.

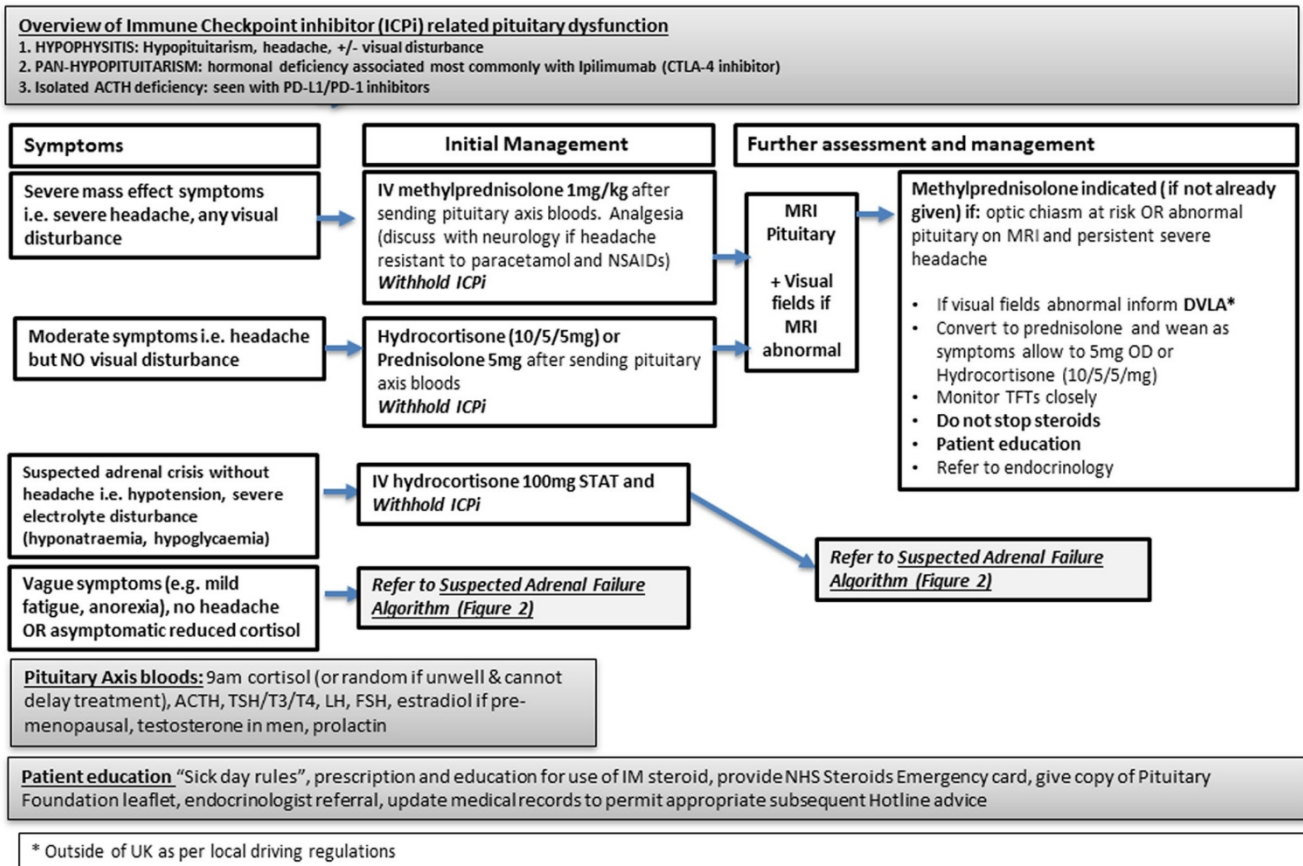
Beheer van HPA-afwijkingen

Wij stellen voor de beoordeling van patiënten met afwijkingen aan de HPA-as na ontvangst van ICPI te richten op twee principes:

- Beheer van een actieve ontstekings-/hypofysitisfase
- Snelle beoordeling en vervanging van endocriene tekorten.

Bij mensen met ernstige symptomen van hypofysitis, bijvoorbeeld hoofdpijn, is dringend beeldvorming van de hypofyse nodig, zowel om de uitbreiding van de hypofyse te bevestigen als om andere oorzaken, zoals hersenmetastasen, uit te sluiten. Hooggedoseerde corticosteroïden in de vorm van methylprednisolon zijn alleen aangewezen bij degenen met een hypofysevergroting die kan leiden tot chiasmacompressie, aangezien deze behandeling in verband wordt gebracht met slechtere oncologische resultaten (29), en niet leidt tot herstel van de endocriene functie bij degenen met hypopituitarisme (30). Orale prednisolon van 30-40 mg per dag kan worden overwogen indien nodig voor de beheersing op korte termijn van ontstekingsverschijnselen zoals hoofdpijn. Een algoritme voor beoordeling

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR (ICPi)-RELATED TOXICITY: MANAGEMENT OF HYPOPHYSITIS



Figuur 1

Algoritme voor de beoordeling van het beheer van hypofysitis na ICPI.

van degenen met symptomen van hypofysitis is weergegeven in [figuur 1](#).

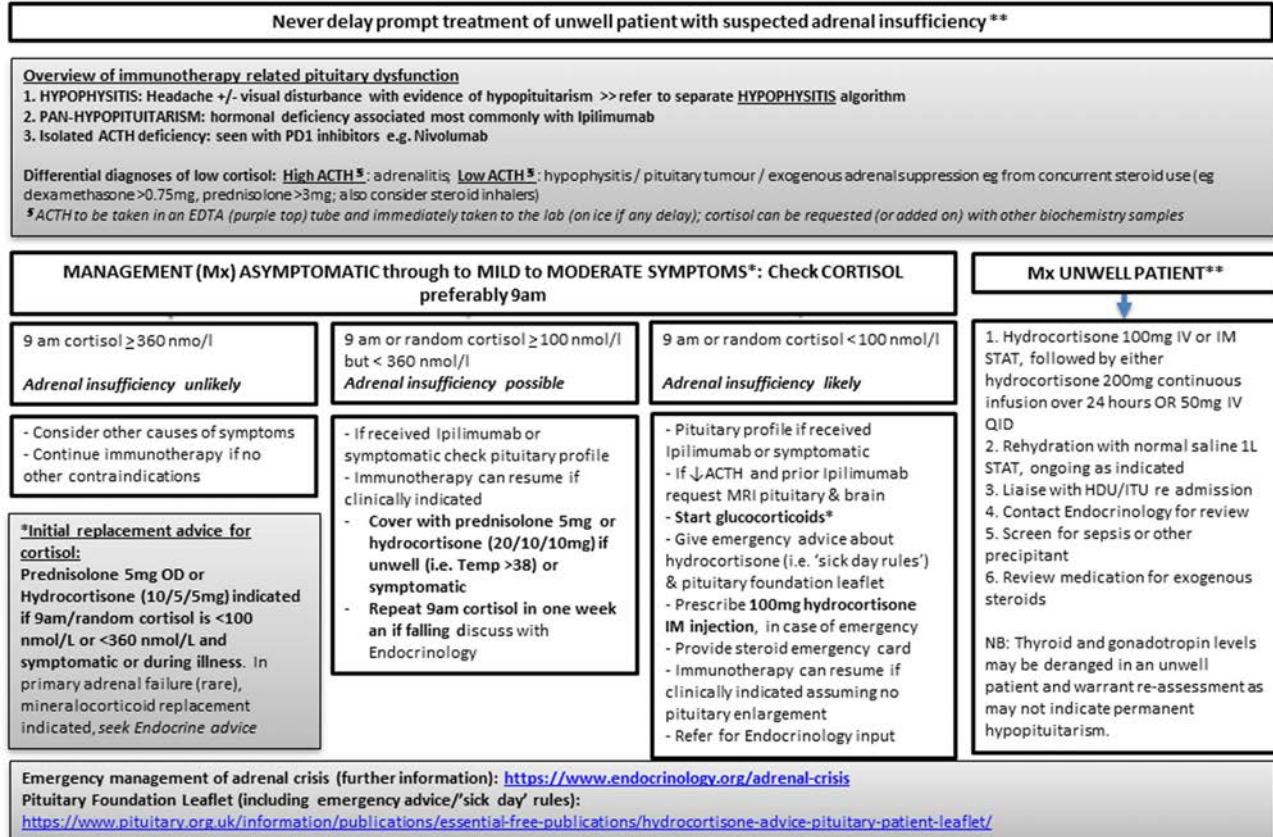
Degenen die zich acuut onwel voelen of tekenen van een bijniercrisis vertonen, moeten worden behandeld volgens de standaardaanpak, zoals uiteengezet in de richtlijnen van de Society for Endocrinology voor de acute behandeling van endocriene complicaties van checkpointinhibitorthherapie (3). Dit mag niet worden uitgesteld in afwachting van beeldvorming, zelfs niet bij mensen met symptomen van hypofysitis. Er is echter steeds meer ervaring met het gebruik van fysiologische vervangende doses glucocorticoiden (bv. hydrocortison 20 mg per dag in drie verdeelde doses of prednisolon 2-4 mg per dag) op poliklinische basis bij degenen die niet systemisch onwel zijn (31) ([fig. 2](#)). Vervanging met levothyroxine en geslachtshormonen kan na verloop van tijd nodig zijn volgens de standaardaanpak, hoewel het ochtendcortisol altijd moet worden gecontroleerd en vervangen voordat met levothyroxine wordt begonnen.

Hoewel er bij sommige patiënten zijn er aanwijzingen voor herstel van de schildklier- en gonadale as, waardoor na verloop van tijd opnieuw moet worden getest, maar ACTH-deficiëntie is meestal blijvend (19). Hoewel primaire bijnierinsufficiëntie zeldzaam is, is bij een verhoogde ACTH- of reninespiegel vervanging van mineralocorticoiden met fludrocortison vereist.

Screening op hypofyse-afwijkingen

De meeste patiënten met hypofyse-afwijkingen door ICPI-behandeling worden gediagnosticeerd na presentatie van symptomen van hypofysitis hypopituitarisme of geïsoleerde ACTH-deficiëntie. Hoewel hypofysaire disfunctie kan worden ontdekt bij routinetests tijdens ICPI-therapie, is er weinig bewijs om een screeningsstrategie te leiden. Alle beschikbare richtlijnen en samenvattingen van productkenmerken over ICPI-IE bevelen aan de schildklierfunctie bij elke behandelingscyclus te controleren, en veranderingen in TSH (13) en vrij T4

INVESTIGATION OF SUSPECTED ADRENAL OR PITUITARY FAILURE



** Refer to Society for Endocrinology Acute Guidelines for further detail (Reference 3)

Figuur 2

Algoritme voor beoordeling en beheer van bijnierinsufficiëntie na ICPI. (18) blijken vooraf te gaan aan de ontwikkeling van panhypopituitarisme bij degenen die met ipilimumab worden behandeld. Een daling van het cortisol in de vroege ochtend is ook gebruikt om bijnierinsufficiëntie in een vroeg stadium op te sporen, waardoor de ambulante behandeling kan worden verbeterd (32), maar dit kan worden beperkt door de uitdagingen van het testen in de vroege ochtend. Daarom is momenteel een hoge index van klinische verdenking op symptomen van hypofysitis of hypoadrenalisme vereist.

Schildklier

Schildklierafwijkingen behoren tot de meest voorkomende irAEs die na ICPI-therapie zijn beschreven (33, 34, 35, 36, 37.), 38, 39). Zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie komen voor, soms bij dezelfde patiënten. Subklinische schildklierafwijkingen komen nog vaker voor en vereisen niet altijd therapie (33). Patiënten met reeds bestaande schildklierafwijkingen (die zich uiten in de aanwezigheid van van schildklier autoantistoffen (40) of hogere TSH bij baseline (33)) en voorafgaande TKI-therapie (41) lopen een verhoogd risico op schildklierafwijkingen.

Er zijn twee mechanismen voorgesteld - een immunogemedieerde destructieve thyroïditis en de ziekte van Grave.

Schildklierontsteking met voorbijgaande hyperthyreoïdie

Schildklierontsteking is de meest voorkomende endocrinopathie, die 20-30% van de met ICPI behandelde patiënten treft. Het begint meestal enkele weken na de eerste introductie met checkpointremmers, met een voorbijgaande thyrotoxische fase, die vermoedelijk het gevolg is van het morsen van voorgevormd hormoon uit de ontstoken klier. Interessant is dat deze fase gewoonlijk minder symptomatisch is dan te verwachten is bij andere thyrotoxische toestanden (42). In tegenstelling tot de ziekte van Hashimoto, die in verschillende temp'o's en mate kan evolueren van een gedeeltelijke, intermitterende schildklierinsufficiëntie tot een volledige uitschakeling van de schildklierfunctie, is de

cytotoxische activiteit veroorzaakt door ICPI's leidt in de meeste gevallen tot een snelle en volledige weefselopname. Dit leidt meestal tot hypothyreoïdie, waardoor levenslange vervanging van schildklierhormoon nodig is.

Schildklierontsteking kan zich ook voordoen als een verhoogde opname in de schildklier op een FDG PET-scan (43).

Primaire hypothyreoïdie

Er kan zich hypothyreoïdie ontwikkelen zonder voorafgaande thyrotoxische fase. Hoewel dit gepaard kan gaan met symptomen van hypothyreoïdie, wordt het vaker ontdekt bij screening, aangezien de meeste protocollen aanbevelen de schildklierfunctie te testen bij elke cyclus van ICPI.

Ziekte van Graves

Zeldzamer zijn meldingen van de ziekte van Graves die leiden tot aanhoudende thyrotoxicose waarvoor schildklierremmers zoals carbimazol nodig zijn (44, 45, 46, 47, 48). De ziekte van Graves moet worden overwogen als de thyrotoxicose langer dan 4 weken aanhoudt en bij degenen die zich presenteren met tekenen van schildklieroogziekte. In deze gevallen wordt aanbevolen de TSH-receptorantilichamen en/of een schildklieropnamescan te controleren, en behandeling met antithyroïde geneesmiddelen kan nodig zijn.

De CTCAE-criteria voor hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie (tabel 1) zijn gebaseerd op symptomen, ongeacht de hormoonspiegels en het specifieke ziekte- of hormonale patroon. Patiënten met een typisch schildklierontstekingspatroon, met eerst hyper- dan hypothyreoïdie, kunnen na verloop van tijd immers in beide criteria vallen. Voorts komen subklinische veranderingen in schildklierhormoonspiegels vaak voor, kunnen nog steeds behandeling of ten minste monitoring nodig zijn, en daarom kan rapportage volgens CTCAE-criteria de werkelijke incidentie van schildklierhormoonafwijkingen onderschatten, zonder een duidelijk onderscheid te maken tussen degenen met de ziekte van Graves die een ander behandelingsparadigma vereisen.

Beheer van schildklierafwijkingen

Hypothyreoïdie, of die nu optreedt als eerste manifestatie van een ICPI-gerelateerde schildklierziekte of na een periode van thyrotoxicose, wordt behandeld volgens de standaardaanpak bij de behandeling van primaire hypothyreoïdie (49). Dit is cruciaal bij degenen met secundaire hypothyreoïdie (zie hoofdstuk "Hypofyse"). In het bijzonder moet levothyroxine worden geïnitieerd als het vrije T4 laag is of de TSH op >10 mIU/L blijft, bij een aanvankelijk

dosis van 1,6 µg/kg afgerond op de dichtstbijzijnde 25 µg, tenzij er comorbiditeiten zijn zoals ongecontroleerde ischemische hartziekte of atriale fibrillatie, of bij 65-plussers waarbij een initiële dosis van 25-50 µg per dag kan worden gebruikt. Als er een klinische verdenking is op bijnierinsufficiëntie, moet een ochtendcortisol worden gecontroleerd voordat levothyroxine wordt gestart, omdat verhoogde schildklierhormoonspiegels een bijniercrisis kunnen uitlokken (50). Het kan ook aangewezen zijn om met een lagere dosis te beginnen als een patiënt zowel hypothyreoïdie als tekenen van ICPI-geïnduceerde myocarditis vertoont. Vervanging van schildklierhormoon is waarschijnlijk levenslang, en er zijn aanwijzingen dat voor ICPI-geïnduceerde hypothyreoïdie een hogere gemiddelde dosis nodig is dan voor Hashimoto's thyreoïdie (51).

Aangezien de hyperthyroïde fase van thyroiditis daarentegen meestal van korte duur is, is de behandeling meestal ondersteunend. Zoals bij andere vormen van thyroïditis kunnen bètablokkers zoals propranolol worden gebruikt voor symptomatische verlichting, en soms kunnen patiënten met ernstige nekpijn systemische glucocorticoiden nodig hebben. Er is een beperkte rol voor anti-schildklier geneesmiddelen. Bij degenen die zich presenteren met tekenen van schildklieroogziekte of bij wie de thyrotoxicose langer dan 4 weken aanhoudt, raden wij echter aan TSH-receptorantistoffen en/of een schildklieropnamescan te controleren, en anti-schildkliermedicijnen zoals carbimazol te overwegen indien deze positief zijn of bij aanhoudende thyrotoxicose, vanwege het zeldzame voorkomen van de ziekte van Graves. In deze zeldzame gevallen van ernstige thyrotoxicose als gevolg van de immuungerelateerde ziekte van Graves kan het nodig zijn de ICPI in te houden, ten minste totdat de thyrotoxicose onder controle is, en mogelijk permanent bij degenen met een aanzienlijke schildklieroogziekte.

Bijschildklier

Symptomatische hypocalciëmie in combinatie met lage niveaus van bijschildklierhormoon (PTH) is beschreven in verscheidene gevalbeschrijvingen (52, 53). ICPI-geïnduceerde hypoparathyreoïdie verschilt mechanistisch van de andere endocriene irae. Activerende auto-antilichamen tegen de calcium-sensing receptor verstoren de activiteit van de klieren, in plaats van auto-immune kliervernietiging (54, 55, 56). Deze endocrinopathie bleek omkeerbaar te zijn toen een patiënt met gelijktijdige hooggradige immuun-gerelateerde colitis een hoge dosis glucocorticoiden kreeg (52), vermoedelijk als gevolg van een verbeterde immuunregulatie die leidde tot afzwakking van activerende antilichamen tegen de calciumgevoelige receptoren. De omkering wijst op een beheersbare

Tabel 2 Voorgestelde diagnostische classificatie en criteria voor ICPI-geïnduceerde endocrinopathie.

Pathologie/beschrijving	Voorgestelde diagnostische criteria
<p>Schildklier</p> <ol style="list-style-type: none"> Schildklierontsteking - actieve ontsteking, meestal klinisch geruisloos, in zeldzame gevallen zwelling of tederheid van de klier. Weefselbeschadiging valt samen met het vrijkomen van voorgevormde schildklierhormonen in de bloedbaan, wat zich uit in een snelle verhoging van het vrije T4-gehalte en een daaruit voortvloeiende TSH-onderdrukking, meestal gevolgd door hypothyreoïdie, of, in zeldzame gevallen gevallen door terugkeer naar een normale schildklierfunctie Hypothyreoïdie na CPI's - volledige en permanente hypothyreoïdie na een thyrotoxische fase, in de meerderheid van de gevallen, of als een eenfasige functionele achteruitgang van de schildklier ziekte van Graves - langer dan 6 weken aanhoudende thyrotoxicose, met verhoogd vrij T3, met of zonder schildklieroogziekte of positieve schildklierstimulerende antilichamen <p>Hypofyse</p> <ol style="list-style-type: none"> Hypofysitis - actieve hypofyse ontsteking Hypopituitarisme - tekort aan twee of meer hypofyse-assen, met of zonder bewijs van hypofysitis <p>3. Geïsoleerde ACTH-deficiëntie meestal zonder hypofysitis</p> <p>Bijnier</p> <p>Primaire bijnierinsufficiëntie - cortisolgebrek met ofwel verhoogd ACTH of renine > 2 × ULN</p> <p>Achterste hypofyse</p> <p>Centrale diabetes insipidus - nieuwe polyurie en polydipsie</p> <p>Endocriene alveesklier</p> <ol style="list-style-type: none"> Nieuwe hyperglykemie Diabetische ketoacidose <p>Bij schildklier</p> <p>Nieuw begin van hypocalcemie</p> <p>Activerende antilichamen tegen de calcium-sensing receptor (CaSR), van de subklassen IgG1 en IgG3 met affiniteit voor functionele epitopen op de receptor, waardoor hypocalciëmie wordt veroorzaakt.</p>	<ol style="list-style-type: none"> Hyperthyreoïdie wordt gedefinieerd als verhoogd vrij T4 of T3 met laag of onderdrukt TSH, in afwezigheid van tekenen van schildklieraandoening, dat binnen 6 weken overgaat in euthyreoïdie of hypothyreoïdie. Lokale symptomen van thyroïditis ondersteunen maar zijn niet noodzakelijk voor deze diagnose Laag vrij T4 met verhoogd TSH, met of zonder voorafgaande thyro-toxische fase. Verhoogd vrij T4 of T3 met laag of onderdrukt TSH, met ofwel positieve TSH-receptorantilichamen, verhoogde opname op een isotopenscan of gelijktijdige schildklieroogsymptomen, of thyrotoxicose. die langer dan drie maanden aanhoudt <ol style="list-style-type: none"> Hypofysevergroting op MRI met of zonder hoofdpijn, of combinatie van hoofdpijn en nieuw begin van hypopituitarisme (zie punt 2) Deficiëntie van twee of meer hypofyse-assen: deficiëntie gedefinieerd als: <ol style="list-style-type: none"> 08:00-10:00 uur cortisol onder assay-specifiek referentieberek met niet-verhoogd ACTH, in afwezigheid van exogene glucocorticoiden^b Vrij T4 onder referentieberek met niet verhoogd TSH Ochtendtestosteron (mannen) onder referentieberek met meer dan één keer niet-verhoogde gonadotrofines Secundaire amenorroe met oestradiol < 100 pmol/L en niet verhoogde gonadotrofines (vrouwen vóór de menopauze). Prolactine boven of onder het referentieberek kan een diagnose 09:00 uur cortisol onder assay-specifiek referentieberek met niet-verhoogd ACTH, in afwezigheid van exogene glucocorticoiden Andere hypofyse-as intact <p>08:00-10:00 uur cortisol onder assay-specifiek referentieberek met verhoogd ACTH of renine > 2 ULN</p> <p>24-h urinevolume groter dan 50 mg/kg lichaamsgewicht; waterdeprivatietest met verdunde urine (osmolaliteit lager dan 100) wanneer de serumosmolaliteit hoger is dan 295 mOsm/kg, gevolgd door een desmopressine-uitdaging die leidt tot een urineconcentratie boven 300 mOsm/kg</p> <ol style="list-style-type: none"> Bloedglucosemetingen > 11,1 mmol/L; 200 mg/dL bij afwezigheid van behandeling met steroïden in twee of meer gelegenheden na immunotherapie met C-peptide <100 pmol/L indien beschikbaar positieve isletcel/IA2/GAD-antilichamen' titer zijn ondersteunend maar niet verplicht Nieuw begin van hyperglykemie zoals hierboven met pH < 7,30 en/of bicarbonaat < 15,0 mmol/L en capillaire of bloedketonen. > 3,0 mmol/L <p>Voor albumine gecorrigeerd calcium lager dan 2,1 mmol/L met lage PTH-waarden en normale magnesiumwaarden</p>

aSluit het gebruik van exogene glucocorticoiden uit vóór de diagnose van geïsoleerde ACTH-deficiëntie, heroverweeg dit als herstel van de bijniere na de standaard onttrekkingsaanpak uitblijft; Bij personen met aanhoudende symptomen van bijnierinsufficiëntie maar 09:00 uur cortisol binnen het referentieberek, overweeg een insulinetolerantietest om HPA-as disfunctie te bevestigen of uit te sluiten indien er geen contra-indicaties zijn; Bij personen die behandeld worden met hoge doses glucocorticoiden, zonder ketose, moet steroïd-geïnduceerde hyperglykemie worden overwogen.

<https://ec.bioscientifica.com>
<https://doi.org/10.1530/EC-22-0513>



Dit werk valt onder een [Creative Commons](#) Naamsvermelding 4.0 Internationale Licentie.

Download van Bioscientifica.com op 05/31/2023 09:55:32AM via vrije toegang

stoornis in de calcium-gerelateerde communicatie in aanwezigheid van verder intacte bijschildklieren.

Beheer

De eerste behandeling is calciumvervanging, waarvoor intraveneus calciuminfuus nodig kan zijn, en het gebruik van vitamine D-analogen, zoals bij andere vormen van hypoparathyreoïdie (57). Een proef met glucocorticoiden moet echter worden overwogen, vooral als calciumgevoelige receptorantilichamen worden gedetecteerd, gezien de mogelijke reversibiliteit.

Diabetes en hyperglykemie

Behandelingsregimes op basis van Programmed Death-1 (PD-1)- en Programmed Death- Ligand 1 (PD-L1)-basis kunnen leiden tot een snel optredende, insulinedeficiënte toestand die sterk lijkt op diabetes type 1, hoewel in minder dan 50% van de gevallen autoantilichamen worden gedetecteerd (6, 9, 58, 59, 60, 61). Dit leidt tot een levenslange behandeling met insuline, met alle complicaties van dien. Degenen met reeds bestaande type 2

diabetes kunnen deze belangrijke en potentieel levensbedreigende complicatie ook ontwikkelen (62, 63). Een derde van de patiënten heeft echter hoge doses glucocorticoiden nodig om andere dan endocriene redenen en sommige van hen zullen door steroïden geïnduceerde hyperglykemie ontwikkelen (64, 65). Momenteel worden beide gecategoriseerd onder hyperglykemetoxiciteit, waarbij de ernst wordt bepaald door de noodzaak van interventie of glucosewaarden die niet overeenkomen met de vastgestelde waarden voor de diagnose van diabetes, ondanks de zeer verschillende mechanismen. Met name zijn de langetermijnevolgen van permanent met een checkpointremmer geassocieerde insulinedeficiënte diabetes en andere tijdelijke vormen van hyperglykemie, waaronder door steroïden geïnduceerde, zeer verschillend, waarbij de eerste een langdurige insulinetherapie vereist, terwijl de laatste, die een indirecte bijwerking vormt, vaak verdwijnt bij het staken van de glucocorticoiden.

De behandeling is gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de oorzaak, tussen door steroïden veroorzaakte hyperglykemie en door immunotherapie veroorzaakte diabetes, volgens de standaard diabetesaanpak voor deze aandoeningen (66, 67) en onlangs is een diagnostische aanpak voorgesteld om nieuw ontstane hyperglykemie veilig te beheren (65).

Tabel 3 Aanbevolen SNOMED-codes voor de registratie van endocriene IRAE's (gebaseerd op editie v20220803 van het Verenigd Koninkrijk (SNOMED CT - Home; <https://termbrowser.nhs.uk/>).

Term	Voorgesteld gebruik
109954009 Effecten van immunotherapie (bevinding)	Deze term moet worden gebruikt bij alle personen met een endocrien ongewenst
Hypofyse-bijnieras stoornissen	vooral als gevolg van immunotherapie tegen kanker. Dit maakt het mogelijk gevallen van endocriene IRAE's op te sporen en tegelijkertijd gestandaardiseerde endocriene terminologie te gebruiken.
237705001 Hypofysitis (aandoening)	Gebruikt bij mensen met klinische of radiologische aanwijzingen voor een
hypofyseontsteking.	Gebruikt bij mensen met twee of meer voorste hypofyse hormoontekorten.
237698002 Iatrogeen hypopituitarisme (aandoening)	Wanneer ACTH-deficiëntie de enige hormonale afwijking is
80599001 Isolated corticotropin deficiency (disorder)	Primair bijnierfalen Centrale
237763005 Iatrogenic adrenal insufficiency (disorder)	diabetes insipidus
45369008 Neurohypofyseal diabetes insipidus (aandoening)	Voorbijgaande hyperthyreoïdie ± latere hypothyreoïdie
Schildklieraandoeningen	Primaire hypothyreoïdie met of zonder voorafgaande
61556008 Iatrogene thyroiditis (aandoening)	thyreoïditis
88273006 Iatrogene hypothyreoïdie (aandoening)	Nieuwe hyperglykemie (zie tabel 2) DKA (zie tabel 2)
353295004 Ziekte van Graves (aandoening)	Hypocalciëmie/hypoparathyreoïdie
Endocriene alvleesklier	Thyrotoxicose die voldoet aan de criteria voor de diagnose Graves
408540003 Diabetes mellitus door diabetes mellitus (aandoening)	volgens tabel 2.
Bijschildklier	Nieuwe hyperglykemie (zie tabel 2) DKA (zie tabel 2)
36976004 Hypoparathyroidism (disorder)	Hypocalciëmie/hypoparathyreoïdie veroorzaakt door niet-steroïde geneesmiddelen (aandoening) 420422005 Ketoacidose

Samenvatting

De huidige CTCAE-classificatie van endocriene irAE's is gebaseerd op kortetermijnsymptomen in plaats van op nauwkeurige diagnosecriteria en de implicaties van hormoonvervanging op lange termijn. Dit maakt nauwkeurige documentatie en rapportage van de ernst, de nomenclatuur en de incidentie van endocrinopathieën moeilijk, hetgeen leidt tot onderkenning van grotendeels asymptomatische hormonale afwijkingen. Als dit probleem in de klinische praktijk niet wordt aangepakt, zal het de ontwikkeling van meer op feiten gebaseerde strategieën voor onderzoek en behandeling, alsmede studies naar de gevolgen van endocrinopathieën op langere termijn, belemmeren.

Daarom stellen wij een nieuwe classificatie van endocriene toxiciteit van ICPI-therapie voor, die de pathologie, de hormonale verstoring en de behandeling nauwkeurig weergeeft (tabel 2). Wij stellen ook diagnostische criteria voor, gebaseerd op een beoordeling van de hormonale functie, zo nodig gecombineerd met beeldvorming en klinische beoordeling, om een gestandaardiseerde diagnose en rapportage van de endocriene resultaten mogelijk te maken. Dit kan zowel gelden voor endocriene toxiciteit die zich symptomatisch presenteert als voor een diagnose op basis van tijdens de screening geconstateerde laboratoriumafwijkingen, zoals in de standaard endocriene praktijk. Verwachte voordelen van het nieuwe diagnosesysteem:

1. nauwkeuriger documentatie en rapportage van endocrinopathieën.
2. Passend klinisch beheer gebaseerd op het langetermijnperspectief van hormoonvervangingstherapie in plaats van op kortetermijnsymptomen.
3. Preventie van onnodige stopzetting of onderbreking van ICPI-therapie en onnodige corticosteroidtherapie.
4. Verbeterde rapportage en toekomstige ontwikkeling van onderzoeksprotocollen, aangezien endocrinopathieën reeds een uitzondering vormen, waarbij de huidige richtlijnen de voortzetting van ICPI ondersteunen, nadat met hormoonvervangingstherapie is begonnen, ongeacht de graad. De voorgestelde indeling zou de ontwikkeling van richtlijn vergemakkelijken, aangezien de behandeling duidelijker de onderliggende diagnose zou weerspiegelen.
5. Groter vertrouwen in de klinische diagnostische codering (door toepassing van deze criteria bij de formalisering van de diagnose) om een grotere nauwkeurigheid bij de vaststelling van incidentie, prevalentie en uitkomsten bij prospectieve en retrospectieve analyse van reële gegevens te vergemakkelijken. Toekomstige audits van de klinische praktijk zullen ook worden verfijnd door duidelijkere diagnostische criteria en de ontwikkeling van specifieke diagnostische codes voor ICPI.

IE's. Ter ondersteuning hiervan, en om toekomstige audits te vergemakkelijken, bevat tabel 3 een voorstel voor het gebruik van SNOMED-codes om de verschillende endocriene irAE's in elektronische medische dossiers op een gestandaardiseerde manier te documenteren. Deze classificatie zal het mogelijk maken degenen met irAE's te identificeren en tevens een verband te leggen met standaard endocriene diagnose termen.

Wij stellen voor deze nieuwe diagnostische criteria voor ICPI-geïnduceerde endocriene disfunctie aan te nemen, die de unieke kenmerken ervan erkennen in vergelijking met andere vormen van irAE's en met klassieke endocriene ziekten. De herziene criteria zouden een nauwkeurige beoordeling van verschillende endocrinopathieën mogelijk maken, waarbij de vereiste

behandeling wordt afgestemd, en een zorgplanning mogelijk maken, naast de bestaande beheersrichtlijnen (4, 68).

Aanvullende materialen

Deze is gekoppeld aan de online versie van het document op <https://doi.org/10.1530/EC-22-0513>.

Belangenverklaring

DM meldt persoonlijke vergoedingen van Bristol Meyer Squibb, persoonlijke vergoedingen van MSD, persoonlijke vergoedingen van Roche. SC meldt persoonlijke vergoedingen van Bristol Myer Squibb. RP, SA en KY melden geen verklaringen.

Financiering

Deze studie ontving geen specifieke subsidie van een financieringsinstantie in de openbare, commerciële of non-profitsector.

Referenties

- 1 Amerikaanse ministerie van Volksgezondheid. Gemeenschappelijke terminologiecriteria voor ongewenste voorvallen (CTCAE). Washington, DC, VS: Ministerie van Volksgezondheid en Human Services van de Verenigde Staten. (beschikbaar op: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)
- 2 Percik R, Larkin J & Morganstein DL. Endocrinopathieën geïnduceerd door immuuncheckpointremmers: de nood aan duidelijke endocriene diagnose. *Lancet. Oncology* 2021 22 905-907. ([https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00305-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00305-3))
- 3 Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, Morganstein D, Trainer PJ & Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: acute management van de endocriene complicaties van checkpoint inhibitor therapie. *Endocrine Connections* 2018 7 G1-G7. (<https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>)
- 4 Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, Higham CE, Lupi I, Paschou SA, Toth M, et al. Endocriene bijwerkingen bij patiënten die immuuncheckpointremming krijgen - een ESE klinische praktijkrichtlijn. *Europees Tijdschrift voor Endocrinologie* 2022 187 G1-G21. (<https://doi.org/10.1530/EJE-22-0689>)
- 5 Walsh MJ & Dougan M. Checkpointblokkade toxiciteiten: inzichten in auto-immuniteit en behandeling. *Seminars in Immunologie* 2021 52 101473. (<https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101473>)

- 6 Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I & De Block CEM. Geprogrammeerde celdood-1 (PD-1) remmer geïnduceerde diabetes mellitus type 1: mini-review. *Tijdschrift voor Klinische Endocrinologie en Metabolisme* 2018 **103** 3144-3154. (<https://doi.org/10.1210/jc.2018-00728>)
- 7 Mazarico I, Capel I, Gimenez-Palop O, Albert L, Berges I, Luchtenberg F, Garcia Y, Fernandez-Morales LA, De Pedro VJ, Caixas A, et al. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors. *Journal of Endocrinological Investigation* 2019 **42** 1443-1450. (<https://doi.org/10.1007/s40618-019-01058-x>)
- 8 Weijl NI, Van der Harst D, Brand A, Kooy Y, Van Luxemburg S, Schroder J, Lentjes E, Van Rood JJ, Cleton FJ & Osanto S. Hypothyreoïdie tijdens immunotherapie met interleukine-2 is geassocieerd met antithyroïde antilichamen en respons op behandeling. *Journal of Clinical Oncology* 1993 **11** 1376-1383. (<https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1376>)
- 9 Kyriacou A, Melson E, Chen W & Kempegowda P. Is immuuncheckpointinhibitor-geassocieerde diabetes hetzelfde als fulminante diabetes mellitus type 1? *Clinical Medicine* 2020 **20** 417-423. (<https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0054>)
- 10 O'Malley G, Lee HJ, Parekh S, Galsky MD, Smith CB, Friedlander P, Yanagisawa RT & Gallagher EJ. Snelle evolutie van schildklierdisfunctie bij patiënten behandeld met nivolumab. *Endocrine Practice* 2017 **23** 1223-1231. (<https://doi.org/10.4158/EP171832.OR>)
- 11 Chodakiewitz Y, Brown S, Boxerman JL, Brody JM & Rogg JM. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: klinische presentatie en beeldvormende diagnose. *Klinische Neurologie en Neurochirurgie* 2014 **125** 125-130. (<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.06.011>)
- 12 Lam T, Chan MM, Sweeting AN, De Sousa SM, Clements A, Carlino MS, Long GV, Tonks K, Chua E, Kefford RF, et al. Ipilimumab-geïnduceerde hypofysitis bij melanoompatiënten: een Australische case-serie. *Internal Medicine Journal* 2015 **45** 1066-1073. (<https://doi.org/10.1111/imj.12819>)
- 13 Faje A. Immunotherapie en hypofysitis: klinische presentatie, behandeling en biologische inzichten. *Pituitary* 2016 **19** 82-92. (<https://doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>)
- 14 Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A & Nachtigall L. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoom. *Tijdschrift voor klinische endocrinologie en metabolisme* 2014 **99** 4078-4085. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306>)
- 15 Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J & Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antilichaam therapie geassocieerde auto-immune hypofysitis: ernstige immuungerelateerde bijwerkingen in een spectrum van kankersubtypes. *Pituitary* 2010 **13** 29-38. (<https://doi.org/10.1007/s11102-009-0193-z>)
- 16 Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, Dietz AB & Ryder M. Pembrolizumab-geïnduceerde thyroïditis: uitgebreide klinische review en inzichten in onderliggende betrokken mechanismen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 **102** 2770-2780. (<https://doi.org/10.1210/jc.2017-00448>)
- 17 Abdel-Rahman O, ElHalawani H & Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncology (London, England)* 2016 **12** 413-425. (<https://doi.org/10.2217/fon.15.222>)
- 18 Siddiqui MS, Lai ZM, Spain L, Greener V, Turajlic S, Larkin J & Morganstein DL. Predicting development of ipilimumab-induced hypophysitis: utility of T4 and TSH index but not TSH. *Tijdschrift van Endocrinologisch Onderzoek* 2021 **44** 195-203. (<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01297-3>)
- 19 Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, Grob JJ & Brue T. Lange termijn follow-up van ipilimumab-geïnduceerde hypofysitis, een veel voorkomende bijwerking van het anti-CTLA-4 antilichaam bij melanoom. *European Journal of Endocrinology* 2015 **172** 195-204. (<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0845>)
- 20 Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, Nachtigall LB & Tritos N. Hypofysitis secundair aan nivolumab en pembrolizumab is een klinische entiteit die verschilt van ipilimumab-geassocieerde hypofysitis. *European Journal of Endocrinology* 2019 **181** 211-219. (<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0238>)
- 21 Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, Viola N, Lanzolla G, Sgro D, Dalmazi GD, Latrofa F, Caturegli P & Marcocci C. Klinische heterogeniteit van hypofysitis secundair aan PD-1/PD-L1 blokkade: inzichten uit vier gevallen. *Endocrinologie, Diabetes en Metabolisme Case Reports* 2019 **2019** 19-0102. (<https://doi.org/10.1530/EDM-19-0102>)
- 22 Shi Y, Shen M, Zheng X & Yang T. Immune checkpoint inhibitor-geïnduceerde bijnierontsteking en primaire bijnierinsufficiëntie: systematische review en optimaal management. *Endocriene Praktijk* 2021 **27** 165-169. (<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.016>)
- 23 Gaballa S, Hlaing KM, Mahler N, Moursy S & Ahmed A. Een zeldzaam geval van immuunmedieerde primaire bijnierinsufficiëntie met cytotoxische T-lymfocytenantigeen-4-remmer ipilimumab bij metastatisch melanoom van long en hals van onbekende primaire. *Cureus* 2020 **12** e8602. (<https://doi.org/10.7759/cureus.8602>)
- 24 Trainer H, Hulse P, Higham CE, Trainer P & Lorigan P. Hyponatriëmie secundair aan nivolumab-geïnduceerd primair bijnierfalen. *Endocrinologie, Diabetes en Metabolisme Case Reports* 2016 16-0108. (<https://doi.org/10.1530/EDM-16-0108>)
- 25 Fosci M, Pigliaru F, Salcuni AS, Ghiani M, Cherchi MV, Calia MA, Loviselli A & Velluzzi F. Diabetes insipidus secundair aan nivolumab-geïnduceerde neurohypofysitis en hypofyse-metastase. *Endocrinologie, Diabetes en Metabolisme Case Reports* 2021 20-0123. (<https://doi.org/10.1530/EDM-20-0123>)
- 26 Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, Kommalapati A, Ebeunuwa I, Gullely J, Strauss J & Brownell I. Anti-PD-L1 behandelende geïnduceerde centrale diabetes insipidus. *Tijdschrift voor Klinische Endocrinologie en Metabolisme* 2018 **103** 365-369. (<https://doi.org/10.1210/jc.2017-01905>)
- 27 Simpson H, Tomlinson J, Wass J, Dean J & Arlt W. Guidance for the prevention and emergency management of adult patients with adrenal insufficiency. *Clinical Medicine* 2020 **20** 371-378. (<https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0324>)
- 28 Percik R, Shlomai G, Tirosh A, Leibowitz-Amit R, Eshet Y, Greenberg G, Merlinsky A, Barhod E, Steinberg-Silman Y & Sella T. Geïsoleerde auto-immun adrenocorticotroop hormoondeficiëntie: van een zeldzame ziekte tot de dominante oorzaak van bijnierinsufficiëntie gerelateerd aan checkpointremmers. *Autoimmunity Reviews* 2020 **19** 102454. (<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102454>)
- 29 Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, Cohen J & Sullivan RJ. Hoge dosis glucocorticoiden voor de behandeling van ipilimumab-geïnduceerde hypofysitis is geassocieerd met verminderde overleving bij patiënten met melanoom. *Cancer* 2018 **124** 3706-3714. (<https://doi.org/10.1002/cncr.31629>)
- 30 Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, Davis M, Carroll RS & Kaiser UB. Systemische behandeling met hoge doses corticosteroïden verbetert de uitkomst van ipilimumab-gerelateerde hypofysitis niet: een retrospectieve cohortstudie. *Clinical Cancer Research* 2015 **21** 749-755. (<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2353>)
- 31 Cooksley T, Knight T, Gupta A, Higham C, Lorigan P & Adam S. Emergency ambulatory outpatient management of immune-mediated hypophysitis. *Supportive Care in Cancer* 2020 **28** 3995-3999. (<https://doi.org/10.1007/s00520-020-05581-z>)
- 32 Druce I, Tawagi K, Shaw JL, Ibrahim A, Lochnan H & Ong M. Routine screening voor centrale en primaire bijnierinsufficiëntie tijdens immuun-checkpoint inhibitor therapie: een endocrinologisch perspectief voor oncologen. *Current Oncology* 2022 **29** 4665-4677. (<https://doi.org/10.3390/curroncol29070370>)
- 33 Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M & Larkin J. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymfocytenantigeen-4 en geprogrammeerde dood receptor proteïne-1 remmers in de behandeling van melanoom. *Klinische Endocrinologie* 2017 **86** 614-620. (<https://doi.org/10.1111/cen.13297>)

- tijdens immuuncheckpointinhibitortherapie (Een case-serie en literatuuroverzicht). *Cancers (Basel)* 2021 **13** 1944. (<https://doi.org/10.3390/cancers13081944>)
- 49 NICE. *Hypothyreoïdie*. Londen, Verenigd Koninkrijk: NICE National Institute for Health and Care Excellence, 2021. (beschikbaar op: <https://cks.nice.org.uk/topics/hypothyroidism/>)
- 50 Fonseca V, Brown R, Hochhauser D, Ginsburg J & Havard CW. Acute bijniercrisis geprecipiteerd door thyroxine. *British Medical Journal* 1986 **292** 1185-1186. (<https://doi.org/10.1136/bmj.292.6529.1185>)
- 51 Mosaferi T, Tsai K, Sovich S, Wilhalme H, Kathuria-Prakash N, Praw SS, Drakaki A, Angell TE & Lechner MG. Optimale schildklierhormoonvervangende dosis in immuuncheckpoint-inhibitor-geassocieerde hypothyreoïdie is verschillend van Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2022 **32** 496-504. (<https://doi.org/10.1089/thy.2021.0685>)
- 52 Trinh B, Sanchez GO, Herzog P & Laubli H. Inflammatie-geïnduceerde hypoparathyreoïdie uitgelokt door combinatie immuuncheckpointblokkade voor melanoom. *Tijdschrift voor ImmunoTherapie van Kanker* 2019 **7** 52. (<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0528-x>)
- 53 Win MA, Thein KZ, Qdaisat A & Yeung SJ. Acute symptomatische hypocalcemie door immuuncheckpointtherapie-geïnduceerde hypoparathyreoïdie. *American Journal of Emergency Medicine* 2017 **35** e1035-1039. (<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.048>)
- 54 Lupi I, Brancatella A, Cetani F, Latrofa F, Kemp EH & Marcocci C. Activerende antilichamen tegen de calcium-sensing receptor in immunotherapie-geïnduceerde hypoparathyreoïdie. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 **105** 1581-1588. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa092>)
- 55 Dadu R, Rodgers TE, Trinh VA, Kemp EH, Cubb TD, Patel S, Simon JM, Burton EM & Tawbi H. Calcium-sensing receptor autoantibody-gemedieerde hypoparathyreoïdie geassocieerd met immuuncheckpoint inhibitor therapie: diagnose en lange termijn follow-up. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020 **8** e000687. (<https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000687>)
- 56 Piranavan P, Li Y, Brown E, Kemp EH & Kivedi N. Immune checkpoint inhibitor-geïnduceerde hypoparathyreoïdie geassocieerd met calcium sensing receptor-activerende autoantilichamen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 **104** 550-556. (<https://doi.org/10.1210/jc.2018-01151>)
- 57 Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM & European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Behandeling van chronische hypoparathyreoïdie bij volwassenen. *European Journal of Endocrinology* 2015 **173** G1-G20. (<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>)
- 58 Tsang VHM, McGrath RT, Clifton-Bligh RJ, Scolyer RA, Jakrot V, Guminski AD, Long GV & Menzies AM. Checkpoint-inhibitor-geassocieerde auto-immuundiabetes onderscheidt zich van type 1-diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 **104** 5499-5506. (<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00423>)
- 59 Marchand L, Thivolet A, Dalle S, Chikh K, Reffet S, Vouillarmet J, Fabien N, Cugnet-Anceau C & Thivolet C. Diabetes mellitus geïnduceerd door PD-1 en PD-L1 remmers: beschrijving van pancreas endocrien en exocrien fenotype. *Acta Diabetologica* 2019 **56** 441-448. (<https://doi.org/10.1007/s00592-018-1234-8>)
- 60 Galligan A, Xu W, Furlanos S, Nankervis A, Chiang C, Mant AM, Parente P, Rischin D, Krishnamurthy B, Sandhu S, et al. Diabetes geassocieerd met immuuncheckpointremming: presentatie en managementuitdagingen. *Diabetic Medicine* 2018 **35** 1283-1290. (<https://doi.org/10.1111/dme.13762>)
- 61 Way J, Drakaki A, Drexler A & Freeby M. Anti-PD-L1 therapie en het ontstaan van diabetes mellitus met positieve pancreas autoantilichamen. *BMJ Case Reports* 2017 **2017** bcr-2017-220415. (<https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220415>)
- 62 Bastin M, Allouchery M, Sassier M, Rouby F, Eftekhari P, Lebrun-Vignes B, Andreelli F & Bihan K. Characteristics of insulinopenic and non insulinopenic diabetes related to immune checkpoint inhibitors: a French pharmacovigilance study. *Therapie* 2021 **76** 695-703. (<https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.03.004>)
- 63 Hong AR, Yoon JH, Kim HK & Kang HC. Immune checkpoint inhibitor-geïnduceerde diabetische ketoacidose: een verslag van vier gevallen en literatuuroverzicht. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 2020 **11** 14. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00014>)
- 64 Agarwal K, Yousaf N & Morganstein D. Glucocorticoïdgebruik en complicaties na gebruik van immuuncheckpointinhibitoren bij melanoom. *Clinical Medicine* 2020 **20** 163-168. (<https://doi.org/10.7861/clinmed.2018-0440>)
- 65 Mulla K, Farag S, Moore B, Matharu S, Young K, Larkin J, Popat S & Morganstein DL. Hyperglykemie na immuuncheckpointinhibitortherapie - incidentie, etiologie en beoordeling. *Diabetic Medicine* 2023 **40** e15053. (<https://doi.org/10.1111/dme.15053>)
- 66 Joharatnam-Hogan N, Chambers P & Dhataria K. Board R en gezamenlijke Britse diabetesvereniging voor intramurale zorg UKCB. Een richtlijn voor het ambulante beheer van de glykemische controle bij mensen met kanker. *Diabetic Medicine* 2021 **2022** e14636. (<https://doi.org/10.1111/dme.14636>)
- 67 Roberts A, James J, Dhataria K & Joint British Diabetes Societies (JBDS) voor intramurale zorg. Management van hyperglykemie en steroïde (glucocorticoïde) therapie: een richtlijn van de Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care groep. *Diabetic Medicine* 2018 **35** 1011-1017. (<https://doi.org/10.1111/dme.13675>)
- 68 Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K & ESMO Guidelines Committee. Beheer van toxiciteiten van immunotherapie: ESMO Clinical Practice Guidelines voor diagnose, behandeling en follow-up. *Annals of Oncology* 2017 **28**(Supplement 4) iv119-iv142. (<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>)

Ontvangen op 27 februari 2023

Aanvaard 7 maart 2023

Online beschikbaar 8 maart 2023

Versie van het verslag gepubliceerd 17 april 2023