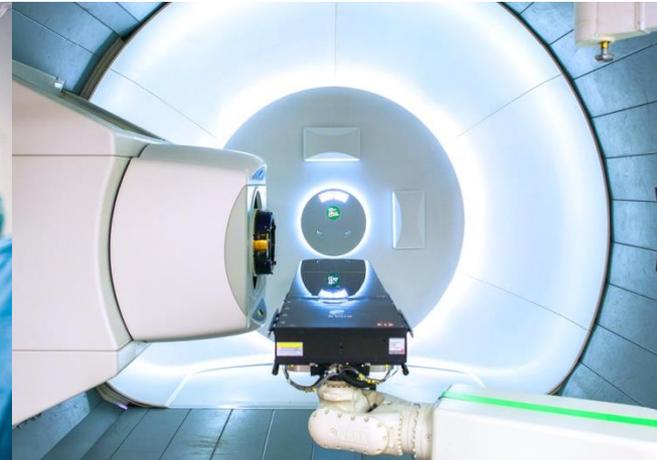




UROlogisch! 3/2021

Management von Nebenwirkungen der Immuntherapie

Catharina und Stefan Propping

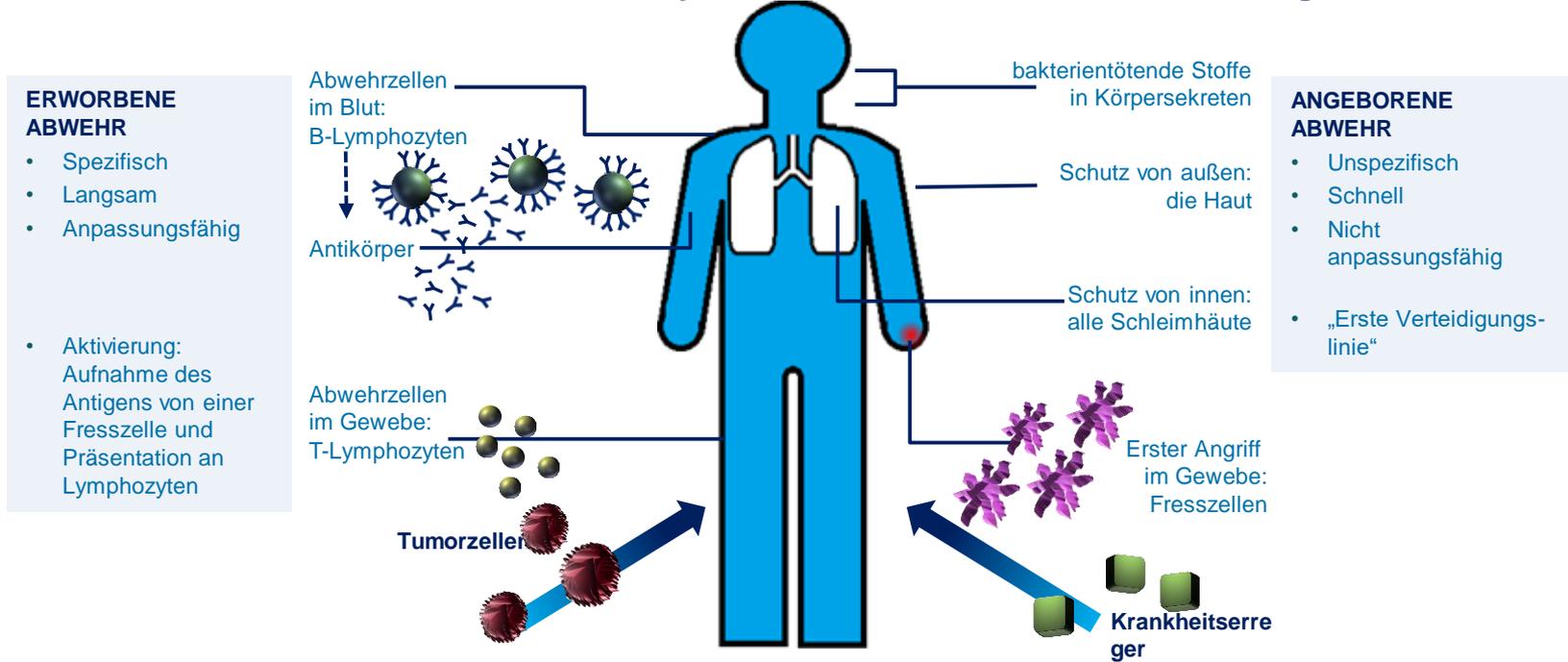


Das Immunsystem und die Wirkweise moderner Immuntherapie



IMMUNSYSTEM

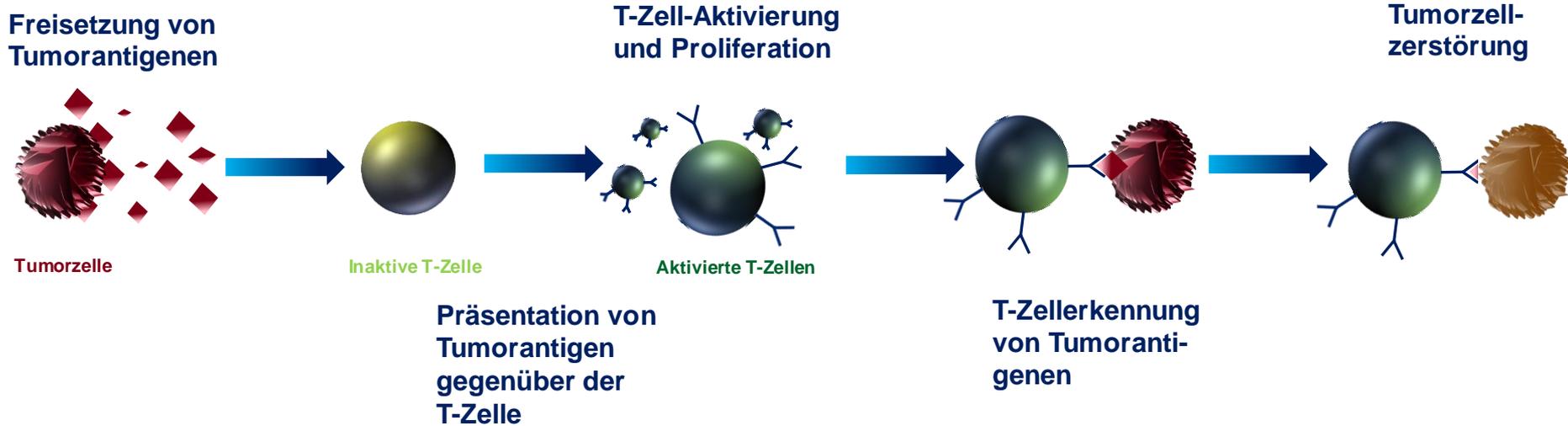
Abwehrmechanismen des Immunsystems vereinfacht im Überblick dargestellt



Generell existieren zwei Varianten der Immunreaktion: Das angeborene Immunsystem richtet sich unspezifisch gegen alle Krankheitserreger und wehrt den Großteil der Infektionen ab. Die erworbene Immunantwort reagiert mithilfe von T- und B-Zellen auf bestimmte Antigene. T-Zellen sind auf ihrer Oberfläche mit Antigenrezeptoren ausgestattet, mit denen sie Antigen-tragende Zellen erkennen und vernichten können. Die Bekämpfung von Tumorzellen verläuft über die erworbene Abwehr durch T-Lymphozyten.

IMMUNSYSTEM

Vereinfachter Wirkmechanismus der T-Zell-vermittelten, antitumoralen Immunantwort



Damit die Aktivierung des Immunsystems nicht überschießend verläuft gibt es aber auch hemmende Signale, die über bestimmte Rezeptoren auf der T-Zelle vermittelt werden, und diese Hemmung der Immunantwort kann sich die Tumorzelle zu nutze machen.

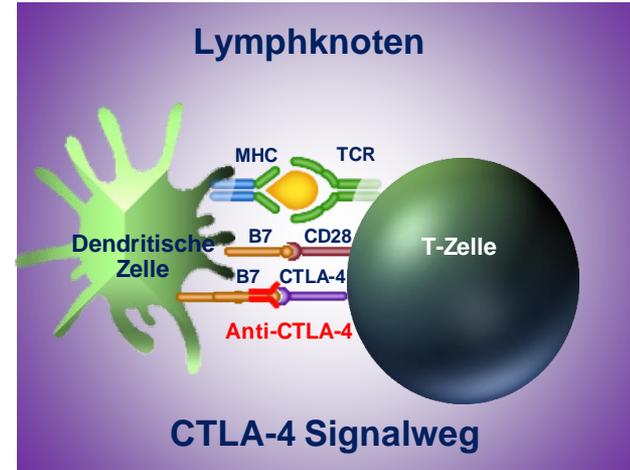
IMMUNSYSTEM

Blockade des CTLA-4 Signalwegs induziert eine Antitumorantwort

Ipilimumab wirkt als AK im CTLA-4 Signalweg, der die Amplitude der frühen T-Zell-Aktivierung im LK reduziert. Alle anderen Substanzen wirken im PD1-Signalweg, der die T-Zellaktivierung in der Tumorumgebung begrenzt.

Dabei sind **Nivolumab** und **Pembrolizumab** inaktivierende AK gegen den PD1-Rezeptor auf den T-Zellen, der durch Bindung an den Liganden PD-L1 die Immunantwort abschwächt. **Atezolizumab** und **Avelumab** sind hingegen AK gegen den Liganden PD-L1, der u.a. auf Tumorzellen exprimiert wird.

CTLA4-AK: Ipilimumab



CTLA-4 reguliert die **Amplitude der frühen Aktivierung** von naiven und Memory T-Zellen.

IMMUNSYSTEM

Blockade des PD-1/L1 Signalwegs induziert eine Antitumorantwort

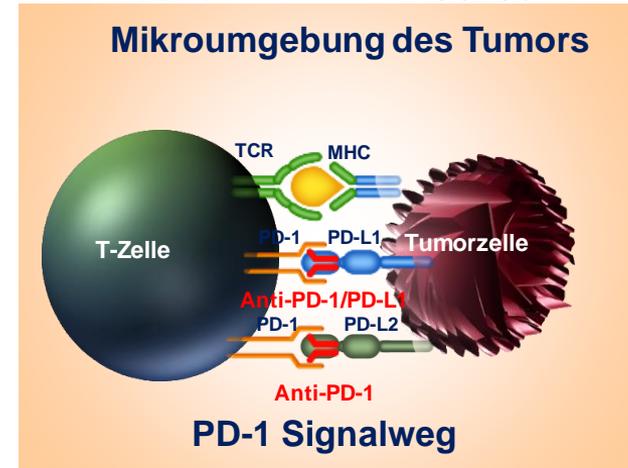
PD-1 hemmt T-Zellen in der Mikroumgebung des Tumors – PD-1-/PD-L1/L2-Antikörper lösen die Immunbremse. PD-1-Rezeptor wird auf aktivierten T-Zellen gebildet und schützt im Normalfall in Zusammenarbeit mit seinen auf vielen Zellen gebildeten Liganden PD-L1 und PD-L2 vor überschießenden Immunreaktionen.

Auch Tumorzellen können jedoch den PD-1-Signalweg nutzen, um sich der Immunkontrolle zu entziehen, indem sie PD-L1 und PD-L2 auf ihrer Oberfläche exprimieren. Die T-Zellen erhalten vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Tumorzellen.

Die Blockade der Bindungsstellen kann die Immunantwort reaktivieren. CTLA-4-Signalweg hat eine immunregulatorische Funktion, die schon während der Frühphase der T-Zell-Aktivierung stattfindet.

PD-1 AK:
Nivolumab
Pembrolizumab

PD-L1 AK:
Atezolizumab
Avelumab



PD-1 begrenzt die T-Zell-Aktivierung in der **Peripherie** während einer Entzündungsreaktion.

Überblick über die immunvermittelten Nebenwirkungen der Immuntherapie



Immunonkologische Therapien:

Die immunvermittelten Nebenwirkungen im Überblick und können jedes Organ betreffen

ATEMWEGE

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Atemnot
- Husten

LEBER

Anzeichen wie z. B.:

- Erhöhung der Leberwerte
(z. B. ASAT, ALAT oder Gesamtbilirubin)

MAGEN-DARM-TRAKT

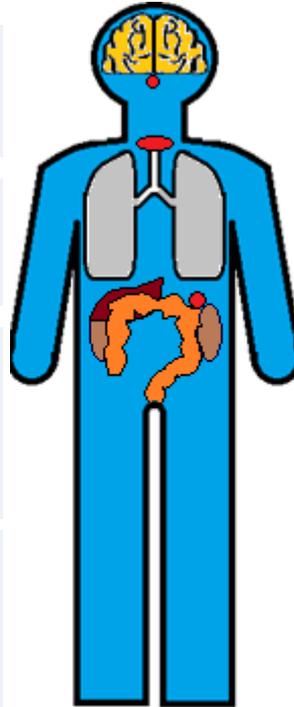
Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Diarrhoe
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Blut im Stuhl

NERVENSYSTEM

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Neuropathie
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Lähmungserscheinungen



ENDOKRINES SYSTEM

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Müdigkeit
- Veränderungen der psychischen Verfassung
- Auffällige Ergebnisse bei Schilddrüsen-Funktionstests und/oder Serumchemie

NIEREN

Symptome wie z. B.:

- Blut im Urin
- Erhöhtes Serumkreatinin
- Verminderte Urinmenge

HAUT

Symptome wie z. B.:

- Juckreiz
- Hautausschlag

Wie häufig treten immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE`s) auf?

PD-1/PD-L1 Monotherapie

- Therapieabbruchrate unter platinhaltiger Chemotherapie doppelt so häufig wie unter Pembrolizumab 11% vs. 5,6% (Keynote 045, Bellmunt et. al., 2017)
- 26% Gesamtinzidenz (alle Grade), 6,1% high grade AE´s (Metaanalyse, Wang et. al. 2017)
- Rate an high grade irAE´s war vergleichbar für Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Avelumab
- PD-1 AK scheinen eine geringfügig höhere Inzidenz an NW zu haben als PD-L1-AK 16% vs.11% sowie eine höhere Pneumonitisinzidenz von 4% vs. 2% (Metaanalyse, Pillai et. al., 2018)
- Tödliche Verläufe in 0,3% am häufigsten durch **Pneumonitis und Hepatitis** (Wang et. al., 2018)

Wie häufig treten immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE`s) auf?

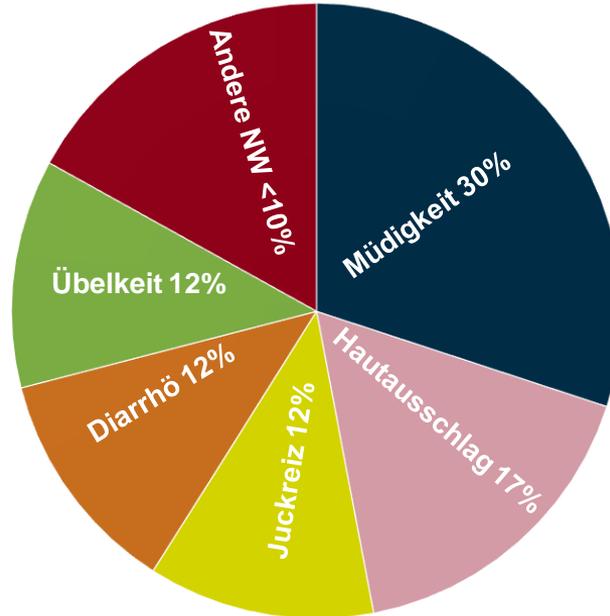
PD-1/CTLA-4 Kombinationstherapie

- High grade irAE`s in bis zu 60%
- Therapieabbruchrate 39%
- **ABER:** früher Therapieabbruch kompromittiert möglicherweise nicht das verbesserte Gesamtüberleben! (Wolchok et.al., 2017)
- Tödliche Verläufe in 1,2% am häufigsten durch **Kolitis und Myokarditis** (Wang et. al., 2018)

Wie äußern sich Nebenwirkungen am häufigsten?

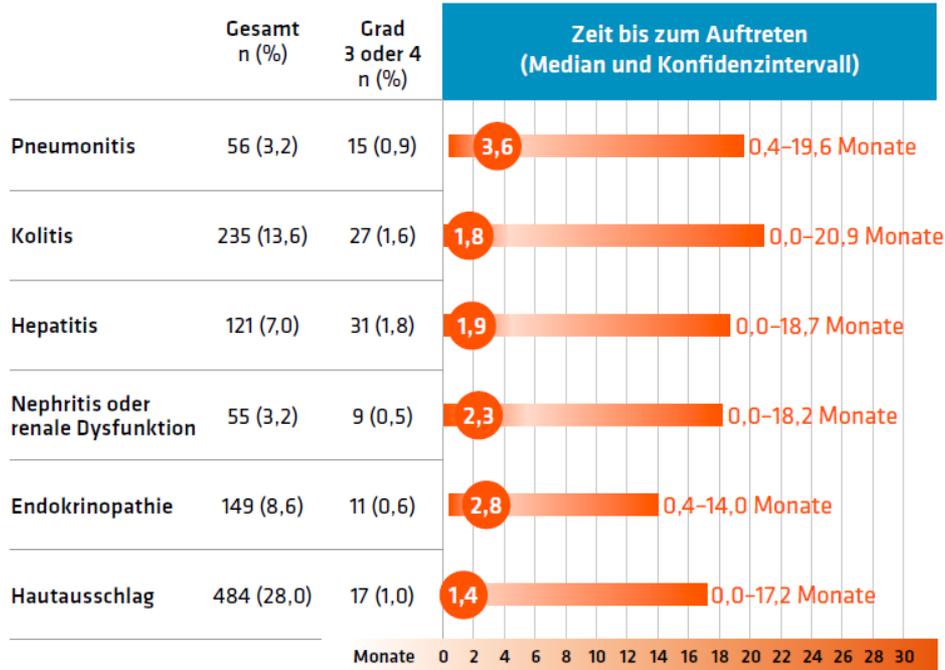
(Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten)

Anteil der Nebenwirkungen in der täglichen Praxis
exemplarisch für Patienten, die mit Nivolumab behandelt
wurden in % (n=2227)



Wann treten die Nebenwirkungen auf?

Zeit zum Auftreten und Abklingen von immunvermittelten Nebenwirkungen unter PD1-Monotherapie:



Bei der Mehrheit der Patienten innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate. Sie können aber während der gesamten Behandlungsdauer und auch danach noch auftreten. **Darüber müssen Patienten unbedingt aufgeklärt werden.**

Auch wenn wir wissen, dass NW unter Immuntherapie verhältnismäßig seltener auftreten, so ist es doch wichtig im Kopf zu behalten, dass sie **jedes Organsystem** betreffen können und unter Umständen **auch schwere Verläufe** zeigen können.

Es steht daher im Vordergrund eine immunvermittelte Nebenwirkung frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Deshalb Patienten mit **Fragebögen** oder mit strukturierter Anamnese zum Berichten anhalten.

Wie werden immunvermittelte Nebenwirkungen behandelt?

Toxizitätenbogen für die Therapie mit Checkpointinhibitoren nach CTC-AE

Jenaer Toxizitätsbogen für PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitoren nach CTC-AE

	irAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut	Hautausschlag	Papula/Macula <10% KOF, ± Symptome (z.B. Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl)	Papula/Macula >10% <30% KOF, ± Symptome ↓ instrumentelle Aktivität	Papula/Macula >30% KOF, ± Symptome ↓ Basisaktivität	
Renal	Nephritis	Kreatinin >1,5 x Ausgangswert	Kreatinin >1,5-3,0 x Ausgangswert	Kreatinin >3,0-6,0 x Ausgangswert	Kreatinin >6,0 x Ausgangswert
Gastrointestinal	Diarrhoe	<4 Stühle/Tag	4-6 Stühle/Tag	≥7 Stühle/Tag; Inkontinenz; ↓ Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Kolitis	Asymptomatisch, lediglich bildmorph./endoskop. Nachweis	Abdominalschmerz, Blut- oder Schleimbeimengung im Stuhl	Starker Abdominalschmerz; Stuhlnregelmäßigkeiten; peritoneale Reizung	Lebensbedrohliche Folgen, Perforation
Hepatisch	Hepatitis	ASAT/ALAT bis 3 x ULN u./o. Bilirubin bis 1,5 x ULN	ASAT/ALAT 3-5 x ULN u./o. Bilirubin 1,5-3 x ULN	ASAT/ALAT 5-20 x ULN u./o. Bilirubin 3-5 x ULN	ASAT/ALAT >20 x ULN u./o. Bilirubin >5 x ULN
Endokrinn	Hypophysitis	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch (z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Sehstörung, Hypotonie); Substitution; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓ Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hypothyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓ Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hyperthyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓ Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
Pulmonal	Pneumonitis	Asymptomatisch, nur bildmorphologischer Nachweis	Moderat symptomatisch (Husten u./o. Dyspnoe); instrumentelle ADL	Schwer symptomatisch; Einschränkung der ↓ Basisaktivität; O ₂ -pflichtig	Lebensbedrohliche Einschränkung der Atemfunktion; intubationspflichtig
	irAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4

keine Dosisanpassung!

- Fortführung der Immuntherapie
 - Unterbrechung der Immuntherapie; symptomorientierte Therapie;
 - Beendigung der Immuntherapie, symptomorientierte Diagnostik und Therapie (s. Fachinformation)
- Kortisontherapie:
- topische Steroide (z.B. Hydrocortison-Salbe 1%-Salbe oder Betamethason 0,1%-Salbe) u./o. bei Juckreiz topische/orale H1-Antihistaminika
 - 0,5-1,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon - bei Diarrhoe, Colitis, Hepatitis bei anhaltenden Beschwerden bzw. Laborwertveränderungen
 - 1,0-2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon - bei Endokrinopathien bei V.a. akute Entzündung
 - 2,0-4,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon

Die Behandlung der immunvermittelten Nebenwirkungen ist abhängig vom CTC-AE Grad und besteht in der frühzeitigen Gabe von Glukokortikoiden in unterschiedlicher Dosierung; zusätzlich sollte bei höhergradigen Nebenwirkungen die Therapie pausiert und in manchen Fällen auch gänzlich beendet werden. Hierzu gibt der Toxizitätenbogen einen guten Überblick.



Nebenwirkungsprofil und Management von häufigen und potenziell schwerwiegenden immunvermittelten Nebenwirkungen



Immunvermittelte Fatigue

Fatigue ist das am häufigsten berichtete und das unspezifischste Symptom unter Immuntherapie. Wichtig ist, andere Ursachen dafür auszuschließen.

Mögliche Ursachen: Anämie, Hypothyreose oder andere Endokrinopathie, irHepatitis, Schlafstörung und tumorassoziierte Fatigue.

Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen:

- Körperliche Untersuchung (inkl. RR, Puls, Temperatur, Gewicht und O₂-Sättigung)
- zusätzliches Hormonlabor mit fT3, fT4, Cortisol, ACTH, Testosteron/Östriol
- Medikation überprüfen

Moderat:  **Kortisonstoß erwägen**

Ausgeprägt:  **Therapie pausieren, ggf. Therapieabbruch erwägen**

An Tumorprogress denken!!!

Aktive Therapie der Fatigue:

- Patienten über Symptome aufklären
- Patienten sollen sich ausruhen
- physische Aktivität beibehalten oder beginnen, z.B. Yoga, Wandern, Muskelaufbautraining
- Lifestyle - Counselling: *Wie kann ich meine Energie bewahren?*

Immunvermittelte kutane Nebenwirkungen: Exanthem

- **Nebenwirkungen** im Bereich der Haut sind sehr häufig.
- Sie kommen in allen möglichen Formen von Exanthenen vor und werden klassifiziert anhand von prozentualen Anteil der befallenen Körperoberfläche (**KOF**)
- Erythematös, makulös, makulopapulös, pustulös, urtikariell oder bullös, häufig begleitet von Juckreiz
- **Bullöse Exantheme** sofort dermatologisch vorstellen, da Flüssigkeits- und Elektrolytverluste zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern führen

Therapiemöglichkeiten

- **Grad 1 (<10% der KOF)**
 - Rückfettende Cremes
 - Antihistaminika oral, z.B. Fenistil 3xtgl. p.o.
 - Lokale Steroidcreme, z.B. Advantancreme
- **Grad 2 (10-30% der KOF)**
 - Zusätzlich Prednison 0,5-1 mg / kg
- **Grad 3/4 (>30% der KOF)**
 - Prednison ggf. steigern bis 2 mg / kg
 - Dermatologische Mitbetreuung, ggf. Biopsie

Immunvermittelte kutane Nebenwirkungen: Pruritus

- **Grad 1 (mild oder lokalisiert):**
 - Antihistaminika oral, z.B. Fenistil 3xtgl. p.o.
 - Niedrigpotente Steroidcreme, z.B. Hydrocort 1% Creme®
- **Grad 2 (ausgedehnt/ubiquitär aber intermittierend, Kratzspuren):**
 - hochpotente Steroidcreme, z.B. Advantan 0,1%®, Bethamethason 0,1% Creme
 - Zusätzlich ggf. Gabapentin oder Pregabalin
- **Grad 3 (ausgedehnt und permanent, ATL beeinträchtigt z.B. Schlaf):**
 - Prednison p.o.
 - **Aprepitant**
 - Immuntherapie pausieren
 - Dermatologische Vorstellung

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen: Diarrhö und Kolitis

Zeichen und Symptome

- Wässriger, dünner oder weicher Stuhl
- Bauchschmerzen
- Schleim oder Blut im Stuhl
- Übelkeit/Erbrechen
- Fieber

G1: SF <4xtgl., keine Kolitiszeichen

G2: SF 4-6xtgl. mit Kolitis-Symptomen

**G 3/4: SF > 6xtgl. mit Kolitis-Symptomen,
hämodynamischer Instabilität**

Diagnostik

- Infektiologie (Stuhlkultur auf Bakterien inkl. Clostridien, Viren, Pilze)
- Gastro/Koloskopie mit Biopsie

Therapie

- Loperamid nur 2-3 Tage
 - Prednison 1-2 mg / kg ab Grad 2
 - Ggf. Infliximab/MMF/Tacrolimus
- CAVE Darmperforation

Frühe Koloskopie sinnvoll zur Therapieentscheidung. Der koloskopische Befund korreliert mit dem weiteren Verlauf, die Stuhlfrequenz allein nicht. Therapieeskalation sollte erfolgen bei fehlendem Ansprechen auf Prednison oder koloskopisch ausgeprägtem Befund.

Immunvermittelte pulmonale Nebenwirkungen: Pneumonitis

Zeichen und Symptome

- 1/3 asymptomatisch
- Dyspnoe (53%)
- Husten (35%)
- Fieber (12%)
- Brustschmerzen (7%)
- Hypoxie

Therapie:

Prednison, empirische Antibiose,
Eskalation auf Infliximab, IVIG, MMF

Diagnostik

- CT mit KM
- Oxymetrie
- Infektausschluss: Abstrich,
Sputumkultur, BAL, Blutkultur

Schweregradeinteilung erfolgt nach Symptomatik und bildmorphologischer Ausdehnung (Grad 3: >50% des Lungenparenchyms, schwere Symptomatik)

Radiologische Expertise gefragt für die Unterscheidung von atypischer oder Viruspneumonie bzw. Progress

Immunvermittelte Nebenwirkungen: Hepatotoxizität

Zeichen und Symptome

- **Häufig asymptomatisch**
- **Labor:** Erhöhung der Leberwerte
- Abgeschlagenheit, Ikterus, Oberbauchschmerz
- Übelkeit/ Erbrechen

Therapie:

- Prednison, MMF, ATG, Tacrolimus

Diagnostik

- Abdomensonos mit KM/CT z.A. Lebermetastasen
- Virushepatitis ausschließen (EBV, CMV)
- Ggf. Leberbiopsie
- **ALAT/ASAT: G1: <3xULN, G2: 3-5xULN, G3: 5-20xULN, G4 >20x ULN**
- **Bei Bilirubin > 1,5-fach schon ab G2 beenden**

Schweregradeinteilung orientiert sich an der Höhe der Leberwerte; bei reiner Transaminasenerhöhung kann man bis zu einer 3-fachen Erhöhung des oberen Normwerts tolerieren, sollte aber die Leberwerte häufiger kontrollieren; ab einer 3-fachen Erhöhung sollte mit Kortisonstoß begonnen werden, ab 5-facher Erhöhung ist eine stationäre Aufnahme indiziert

Immunvermittelte Nebenwirkungen: Thyreoditis

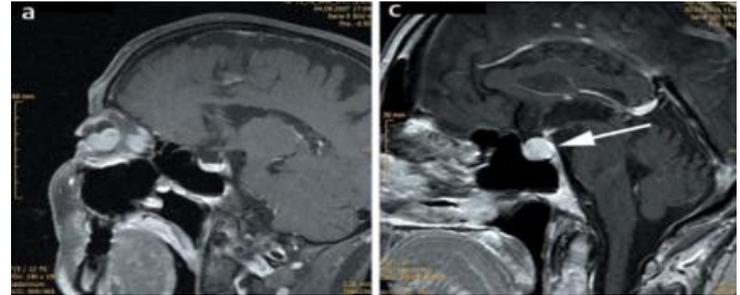
- **Thyreoditis ist die häufigste endokrinologische NW, tritt bei bis zu 13% der Patienten auf. In der Regel ist keine Therapiepause notwendig.**
- Meist passagere Hyperthyreose mit anschließender Hypothyreose
- Umfasst die klassischen Hyper- bzw. Hypothyreose Symptome
- Laborchemisch typische primäre Hyperthyreose (TSH erniedrigt, fT3/fT4 erhöht) bzw. Hypothyreose (TSH erhöht, fT3/fT4 erniedrigt)
- Differentialdiagnostisch Anti-TPO und Anti-TSH-Rezeptor-AK
- Therapie:
 - Hyperthyreose: β -Blocker, ggf. Prednison
 - Hypothyreose: Substitution Schilddrüsenhormone

Immunvermittelte Nebenwirkungen: Hypophysitis

- Meist kompletter Ausfall des HVL
- **Symptome:** meist unspezifisch mit Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Libidoverlust und psychische Veränderungen (Antriebsminderung)
- Führt zur sekundären Hypothyreose und zur sekundären NNR-Insuffizienz
- **Diagnostik:** Hormonlabor + Schädel-MRT (Schwellung bzw. KM-Enhancement der Hypophyse)
- **Therapie:** Hormonersatz je nach betroffener Hormonachse
- Häufig irreversibel, i.d.R. dauerhafte Hormonersatztherapie notwendig
- **Cave:** - Anpassung Hydrokortison-Dosis bei Stress z.B. OP/Infekt/Trauma

Beispielpatient

Parameter	Wert	Referenzbereich
TSH	0,32	0,27–4,2 mU/l
fT4	8,1	12–22 pmol/l
Kortisol basal	52	171–537 nmol/l
luteinisierendes Hormon	0,7	1,7–8,6 IU/l
Testosteron, gesamt	0,36	5,76–28,12 nmol/l
Prolaktin	2,8	4,0–15,2 µg/l



Seltene Immunvermittelte Nebenwirkungen

Nieren: Creatininanstieg, Proteinurie, akutes Nierenversagen

Augen: Optikusneuritis, Uveitis

Nerven: Myasthenia gravis, GBS, Krampfanfälle, periphere Neuropathie, Enzephalitis

Blut: Hämolyse, Immunthrombopenie

Bewegungsapparat: Arthritis, Myositis, Myalgie, Rhabdomyolyse

Herz: Myokarditis, Pericarditis, HRS, HI, Arrhythmien

Pankreatitis

Sarkoidose

Diabetes mellitus

→ NCCN Guideline: Management of immune checkpoint – inhibitor related toxicities

Zusammenfassung

- Schwere Nebenwirkungen sind selten, können aber fatal enden
- Können auch nach Absetzen der Therapie noch Auftreten
- Frühzeitiges Erkennen entscheidend für Verlauf
- Früher Beginn mit Steroiden bei V.a. immunvermittelte NW
- Differenzialdiagnostik und ggf. empirische Therapie nicht vergessen
- Bei nicht Ansprechen auf Steroide rasche Eskalation (MMF, Infliximab)
- Interdisziplinäre Behandlung notwendig

Fazit für die Praxis: regelmäßiges Monitoring

Routinelabor vor jeder Infusion:

- Blutbild, ggf. Differenzialblutbild
- Elektrolyte (Na²⁺, K⁺, Ca²⁺)
- Kreatinin, ggf. Harnstoff, Harnsäure
- Leberwerte (ASAT, ALAT, GGT, Bilirubin, LDH)
- Pankreasenzyme (Lipase, Amylase)
- Glukose
- TSH, ggf. fT3, fT4
- CRP

Gezielte Anamnese/aktives Abfragen:

Allgemeinbefinden, Stuhlfrequenz,
Trinkmenge, Übelkeit/Erbrechen,
Schmerzen, Husten/ Dyspnoe, Fieber,
Müdigkeit, Kopfschmerz,
Haut/Schleimhautveränderungen

Körperliche Untersuchung:

RR, Puls, Gewicht, Untersuchung auf
Hautveränderungen, Ödeme, Ikterus