

Vorwiegend autoimmunvermitteltes Nebenwirkungsspektrum erfordert spezifisches Know-how

Nebenwirkungsmanagement von Checkpoint-Inhibitoren

Neue Checkpoint-Inhibitoren, wie die beiden PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab bzw. der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab, haben das therapeutische Arsenal in der gesamten Onkologie revolutioniert. Diese Therapien bewirken über eine Aktivierung von T-Zellen eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort mit teils eindrücklich höheren Ansprechraten und Überlebensraten in verschiedenen Tumorentitäten verglichen mit Chemotherapie. Weitere Zulassungen und ein breiter Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren zeichnen sich in der Zukunft ab.

Les nouveaux inhibiteurs de «checkpoint» tels que les deux anticorps PD-1 nivolumab et Pembrolizumab ou l'anticorps CTLA-4 ipilimumab ont révolutionné l'arsenal thérapeutique dans l'ensemble de l'oncologie. Ces thérapies provoquent une activation des lymphocytes T dirigés contre la réponse immunitaire de la tumeur avec des taux de réponse impressionnante et des taux de survie dans différentes entités tumorales par rapport à la chimiothérapie. D'autres approbations et une plus large utilisation des inhibiteurs de «checkpoint» émergent à l'avenir.

Im klinischen Alltag sind diese Medikamente aktuell bereits beim Melanom, Bronchuskarzinom und Nierenzellkarzinom standardmässig als Mono- oder Kombinationstherapie im Einsatz (1–6). Weitere Zulassungen werden in naher Zukunft folgen, was einen breiten Einsatz über das gesamte onkologische Spektrum erwarten lässt. Das uns von Chemotherapeutika vertraute Nebenwirkungsspektrum unterscheidet sich bei Checkpoint-Inhibitoren grundlegend

und ist vorwiegend autoimmunologischer Genese. Grundsätzlich kann durch eine unspezifische T-Zell Aktivierung jedes Organ betroffen sein, wobei die Rate an ernsthaften Grad 3 und 4-Nebenwirkungen analog den CTCAE4.0-Kriterien bislang gering ist (7, 8). Es ist jedoch davon auszugehen, dass wir diese Nebenwirkungen durch den zu erwartenden breiten Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren in Zukunft häufiger beobachten, entsprechend müssen diese von allen in der Behandlung onkologischer Patienten involvierten Ärzten erkannt werden.

Gemäss den bislang vorliegenden Daten und Erfahrungen verursachen CTLA-4 Antikörper (Ipilimumab) mehr Nebenwirkungen als PD-1-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab), wobei die höchste Inzidenz in der Kombination aus CTLA-4 plus PD-1-An-



Dr. med. Stefan Diem
St. Gallen



Dr. med. Christina Appenzeller
St. Gallen

ABB. 1 Häufigkeit verschiedener Toxizitäten

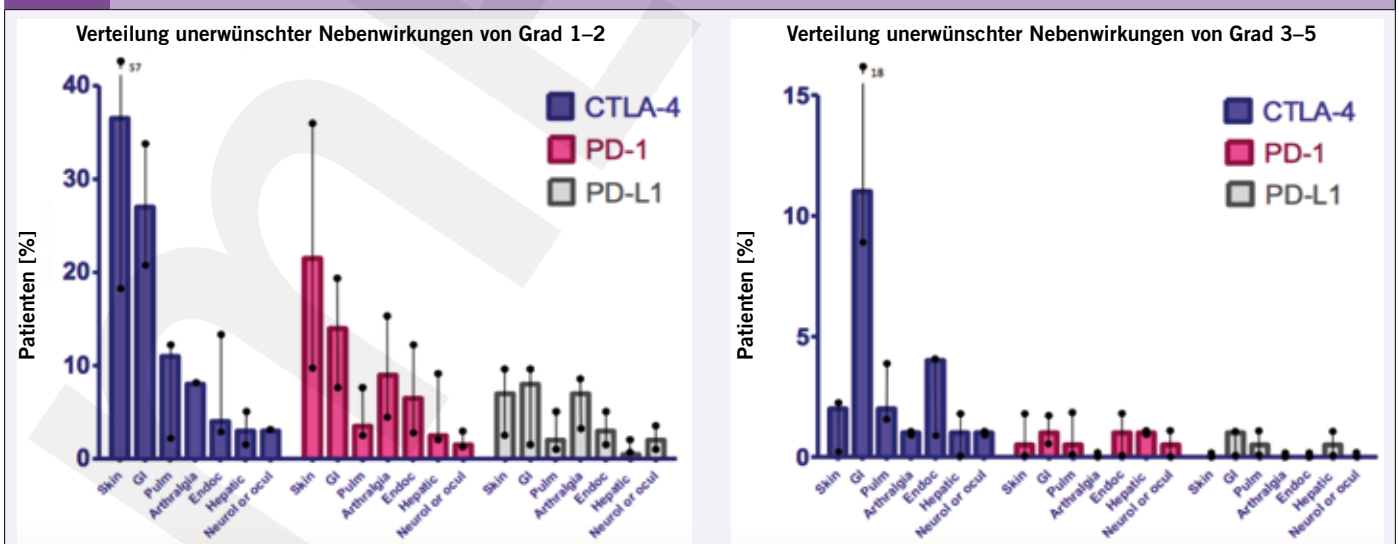


ABB. 2 Zeitliches Auftreten von Toxizität unter Ipilimumab

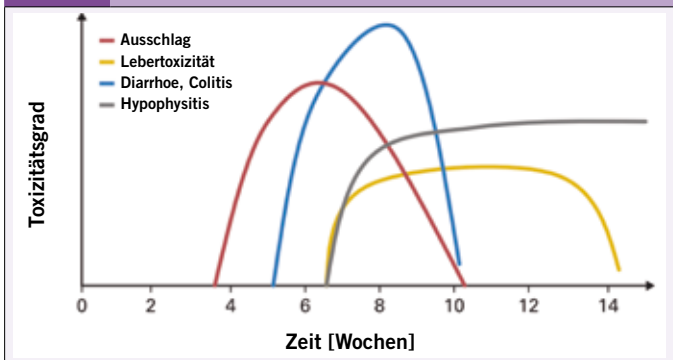


ABB. 3 Zeitliches Auftreten von Toxizität unter Nivolumab

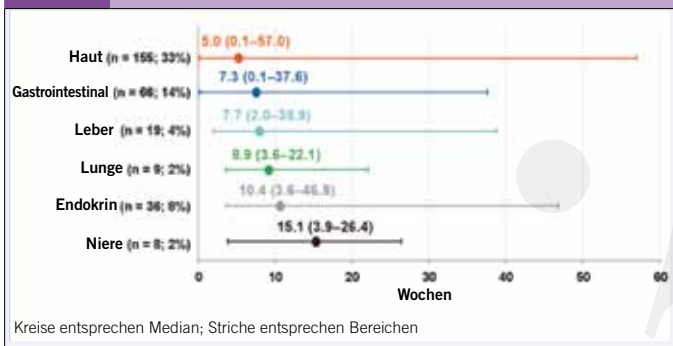
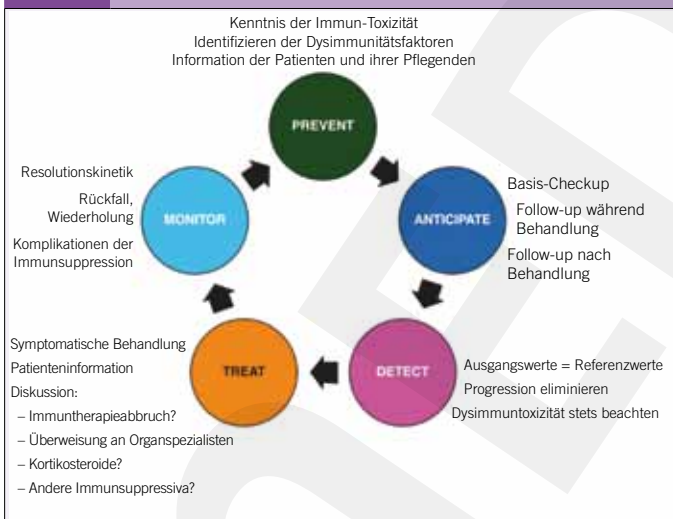


ABB. 4 Allgemeines Management



tikörper auftritt (2,7). Dabei scheint bei Ipilimumab eine Korrelation mit der Dosis zu bestehen, währenddessen dies bei den beiden PD-1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab bislang nicht beobachtet wurde (9–12). Eine Übersicht über die Häufigkeiten verschiedener immunvermittelter Nebenwirkungen ist in Abb. 1 aufgeführt (13). Neben der Häufigkeit scheint auch das zeitliche Auftreten von Nebenwirkungen bei CTLA-4-Antikörpern verglichen mit PD-1-Antikörpern unterschiedlich zu sein (Abb. 2 und 3) (14, 15).

Die Behandlung erfolgt abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung (CTCAE Grad 1–4) und umfasst bei geringgradiger Ausprägung die engmaschige klinische Kontrolle unter fortgesetzter oder pausierter Therapie, bei stärkerer Ausprägung die immunsuppressive Therapie in erster Linie mit Steroiden. Im Falle von steroidrefraktären Symptomen kommen andere Immunsuppressiva zum Einsatz, z.B. der TNF-alpha-Blocker Infliximab (7). Selten treten schwere Verläufe mit teils letalem Ausgang auf, speziell zu erwähnen die Kolitis mit Risiko der Perforation (9). Dabei kann eine Verknennung immunvermittelter Nebenwirkungen mit in der Folge inadäquatem Management eine relevante Rolle spielen. Der Umgang mit diesen neuen Checkpoint-Inhibitoren erfordert somit ein gewisses Know-how, was die Prävention, Früherkennung als auch die adäquate Therapie anbelangt und nicht zuletzt auch eine detaillierte Aufklärung des Patienten sowie dessen Umfeld inklusive dem Hausarzt bzw. der Hausärztin (Abb. 4) (8).

Bis anhin waren Patienten mit vorbestehenden autoimmunologischen oder infektiösen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn/Colitis ulcerosa oder Hepatitis B/C von einer Studienteilnahme mit Checkpoint-Inhibitoren häufig ausgeschlossen. Im klinischen Alltag sind wir jedoch zunehmend damit konfrontiert, auch Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht vorenthalten zu wollen, was einen noch differenzierteren Umgang bezüglich Nebenwirkungsmanagement voraussetzt.

Nach Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung stellt sich jeweils die Frage, ob mit der Therapie fortgefahren werden kann, eine Pause eingelegt werden muss oder die Therapie dauerhaft gestoppt werden muss. Diese Entscheidung sollte individuell je nach Schweregrad der Nebenwirkung, Allgemeinzustand des Patienten aber auch anhand des Tumoransprechens entschieden werden. Grundsätzlich soll die Therapie komplett gestoppt werden nach einer lebensbedrohlichen Grad 4-Toxizität, bei wiederkehrenden Grad 3-Nebenwirkungen oder Grad 2-Erscheinungen, welche sich trotz adäquater Behandlung nicht innerhalb von wenigen Monaten rückbilden. Eine Ausnahme sind hier Endokrinopathien, welche durch Hormonersatz kontrolliert sind. Grundsätzlich kann mit der Therapie fortgefahren werden sobald sich der Toxizitätsgrad auf ≤ 1 zurückgebildet hat und keine Immunsuppressiva mehr notwendig sind (Prednisondosis $\leq 10\text{mg/d}$) (8).

Möglicherweise sind immunvermittelte Nebenwirkungen auch mit einem Benefit für den Patienten verbunden. Es gibt Hinweise, dass das Auftreten solcher immunologischer Phänomene mit besseren Ansprechraten und auch besserem Gesamtüberleben einhergehen. Diesbezüglich speziell erwähnt sei die Vitiligo bei Patienten mit metastasiertem Melanom (16).

Grundsätzlich gilt, dass bei neuen unter Immuntherapie auftretenden Symptomen nebst anderen internistischen Diagnosen stets an eine immunvermittelte Nebenwirkung gedacht werden muss!

Im Folgenden möchten wir die relevantesten Nebenwirkungen erläutern, wobei grundsätzlich jedes Organ involviert sein kann.

Die Diarrhoe ist eine der häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen, welche in 20–30% bei Behandlung mit Ipilimumab und in rund 10–20% bei Behandlung mit einem PD-1-Antikörper auftritt. Diese Rate erhöht sich auf über 40% in der Kombinationstherapie (1–6,17, 18). Schwerwiegende Grad 3 und 4-Toxizitäten treten hauptsächlich unter Ipilimumab sowie unter der Kombinationstherapie auf, unter PD-1-Blockade sind diese selten (1–2%). Diarrhoe

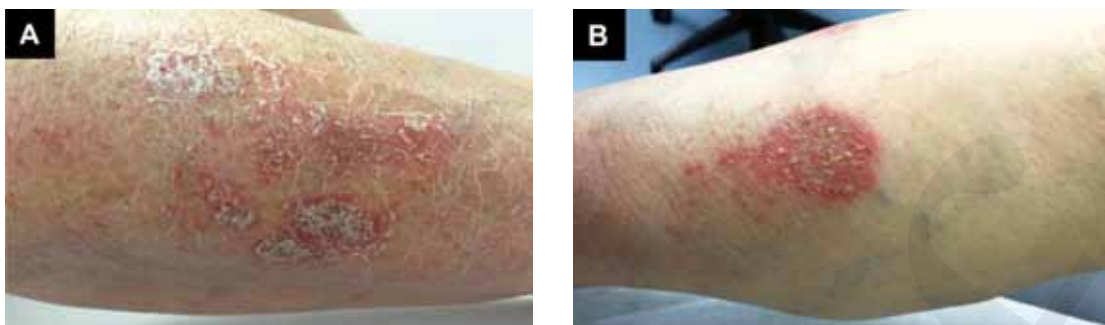


Abb. 5a und b:
Hauttoxizität unter
Nivolumab

und Kolitis bezeichnen ein klinisches Kontinuum, wobei Diarrhoe über die Erhöhung der Stuhlfrequenz definiert ist, eine Kolitis über klinische (Blut-/Schleimabgang, Bauchschmerzen), radiologische oder endoskopische Zeichen der Darmentzündung. Am häufigsten ist das Colon descendens betroffen und sollte idealerweise vor Beginn einer allfälligen Steroidtherapie mittels Sigmoidoskopie abgeklärt werden (beispielsweise zum Ausschluss der Differentialdiagnose einer CMV-Kolitis).

Die Hepatitis ist ebenso eine regelmässig beobachtete Nebenwirkung. Diese ist definiert als Erhöhung der beiden Transaminasen AST und ALT und tritt häufig zwischen Woche 6 und 14 nach Beginn einer Checkpoint-Inhibitortherapie auf. Die Inzidenz bei einer Monotherapie (CTLA-4 oder PD-1) ist unter 10%, mit der Kombination aus beiden Antikörpern erhöht sich diese auf 30%. Erfahrungsgemäss ist eine solche Hepatitis meist asymptomatisch und wird im Rahmen einer Routinekontrolle diagnostiziert. Andere Ursachen für einen Transaminasenanstieg wie virale Hepatitiden, medikamentös-toxische Ursachen (inkl. Alkoholabusus) und eine Tumorprogression sollten vor Beginn einer Steroidtherapie ausgeschlossen werden (7).

Eine der häufigsten Nebenwirkungen ist der Hautausschlag, meist jedoch leichter Ausprägung. Typischerweise zeigt sich ein makulopapulöses stammbetontes Exanthem mit Pruritus, weitere Manifestationen sind aber bekannt und reichen über lichenoid bis hin zu plaqueartigen Läsionen (Abb. 5a und b) (19). Auch schwere Hautnebenwirkungen sind beschrieben (Stevens Johnson Syndrom/TEN, DRESS) (7).

Ebenso gehören Endokrinopathien zu den generell häufig beobachteten immunvermittelten Nebenerscheinungen und reichen von asymptomatischen Schilddrüsenüber- oder -unterfunktionen bis hin zur fulminanten Hypophysitis. Die Hypothyreose ist häufiger bei PD-1-Antikörpern verglichen mit Ipilimumab (bis 10% versus 4%), währenddessen eine Hyperthyreose insgesamt seltener ist. Grad 3 und 4-Erscheinungen werden fast nie beobachtet, wenngleich dies eine frühzeitige Erkennung voraussetzt.

Eine Hypophysitis, Entzündung der Hirnanhangsdrüse, wird lediglich im niedrigen einstelligen Bereich beobachtet (bis 4% bei Ipilimumab in der Standarddosis und weniger als 1% bei PD1-Antikörpern). Mit der Kombination aus zwei Checkpoint-Inhibitoren steigt diese Rate auf etwa 8%. Die Herausforderung besteht darin, diese frühzeitig zu erkennen, was auf Grund der unspezifischen Symptome (Müdigkeit, Kopfschmerzen) entsprechende Aufmerksamkeit verlangt. Spätmanifestationen bis viele Monate nach Behandlung sind beschrieben, sodass an endokrinologische Nebenwirkungen auch nach Therapiebeendigung gedacht werden muss. Das Auftreten einer primären Nebenniereninsuffizienz respektive eines Diabetes mellitus sind selten (7).

Die Inzidenz der Pneumonitis befindet sich im niedrigen einstelligen Bereich, sollte aber als potentiell letale Nebenwirkung bei pulmonalen Symptomen wie Husten oder Atemnot stets bedacht und frühzeitig abgeklärt und behandelt werden (7).

Eine immunvermittelte Niereninsuffizienz wird nur sehr selten beobachtet (0–4%) und bedeutet vor allem einen interstitiellen Schaden. Da Nierenschädigungen häufig nicht reversibel sind, ist eine Früherkennung wichtig (7).

Zusammenfassend sind Checkpoint-Inhibitoren eine enorme Bereicherung in der Behandlung verschiedenster Tumorentitäten. Da sich das Nebenwirkungsspektrum grundlegend von dem der bisherigen Therapie unterscheidet, ist die Kenntnis desselben für den behandelnden Arzt unerlässlich und erfordert Kenntnis, was Prävention, Diagnostik und Therapie anbelangt.

Dr. med. Stefan Diem

Dr. med. Christina Appenzeller

Klinik für Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
stefan.diem@kssg.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Häufigkeit von Immuntherapien stark zunehmend bei zu erwartenden Zulassungen
- ◆ Nebenwirkungsspektrum vorwiegend autoimmunvermittelt im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapien
- ◆ Jedes Organ kann betroffen sein
- ◆ Adäquates Management essentiell, um fatale Verläufe zu vermeiden

Message à retenir

- ◆ La fréquence des immunothérapies est en forte hausse au niveau des approbations attendues
- ◆ Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle la gamme des effets secondaires est principalement médiée par des effets autoimmuns
- ◆ Chaque organe peut être affecté
- ◆ Une gestion adéquate est essentielle pour éviter des cours mortels

Literatur:

1. Robert C, Schachter J, Long G V, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 150419053123009. doi:10.1056/NEJMoa1503093
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 150531115012002. doi:10.1056/NEJMoa1504030
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373: 1627–39. doi:10.1056/NEJMoa1507643
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; doi:10.1056/NEJMoa1504627
5. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; doi:10.1016/S1470-2045(15)70076-8
6. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373: 1803–13. doi:10.1056/NEJMoa1510665
7. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016;44: 51–60. doi:10.1016/j.ctrv.2016.02.001
8. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2015; doi:10.1093/annonc/mdv623
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363: 711–23. doi:10.1056/NEJMoa1003466
10. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016; doi:10.1056/NEJMoa1611299
11. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel T, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of a randomized, dose-ranging phase II trial (abstract). *J Clin Oncol.* 2014;32: Abstract 5009. doi:10.1200/JCO.2014.59.0703
12. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32: 1020–30. doi:10.1200/JCO.2013.53.0105
13. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016;54: 139–48. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.016
14. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30: 2691–7. doi:10.1200/JCO.2012.41.6750
15. Weber et al. Safety Profile of Nivolumab (NIVO) in Patients (pts) with Advanced Melanoma (MEL): A Pooled Analysis. ASCO poster 2015 (261).
16. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2016;22: 886–94. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1136
17. Robert C, Long G V, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 2014; doi:10.1056/NEJMoa1412082
18. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; doi:10.1056/NEJMoa1501824
19. Omar Hasan Ali, Stefan Diem, Eva Markert, Wolfram Jochum, Katrin Kerl, Lars E. French, Daniel E. Speiser, Martin Früh and LF. Characterization of nivolumab-associated skin reactions in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology.* 2016;