

Auch in der Grundversorgung zunehmend von Bedeutung

Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi^a, Prof. Dr. med. Christoph Brand^b, Dr. med. Dominique Criblez^c,
Dr. med. Urs Odermatt^d, Dr. med. Stefan Fischli^e, Dr. med. Bernhard Schwizer^f, Prof. Dr. med. Stefan Aebi^a

Departement Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern

^a Medizinische Onkologie, ^b Dermatologie, ^c Gastroenterologie/Hepatology, ^d Nephrologie, ^e Endokrinologie, ^f Pneumologie

2011 wurde Ipilimumab als erster «immune checkpoint»-Inhibitor in der Schweiz zugelassen. 2015 kamen mit Pembrolizumab und Nivolumab neue Präparate auf den Markt. Dies führte zu einem weiteren Anstieg von onkologischen Immuntherapien an unserem Spital und gab Anlass zum vorliegenden Artikel. Onkologische Immuntherapien sind inzwischen so verbreitet, dass die Komplikationen und deren Behandlung in Grundzügen den praktizierenden Kolleginnen und Kollegen bekannt sein müssen.

Einführung

Den Onkologen stehen seit Jahren monoklonale Antikörper zur immunologischen Therapie von Patienten mit malignen Lymphomen, Mammakarzinomen und anderen Tumorleiden zu Verfügung. In den letzten fünf Jahren haben sich die immunologischen Behandlungsmöglichkeiten bei gewissen Neoplasien stark erweitert mit einer wachsenden Zahl von «immune checkpoint»-Inhibitoren, die für die palliative Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Nierenzellkarzinom oder Lungenkarzinom zugelassen sind (Tab. 1). Weitere Indikationen und Präparate (z.B. Durvalumab, Avelumab, Tremelimumab und Atezolizumab) werden in klinischen Studien untersucht. Ihre Wirkungsweise beruht auf einer Hemmung der Signaltransduktionswege CTLA4 («cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4») oder PD1 («programmed cell death protein 1») [1]. Die «immune checkpoint»-Inhibitoren stellen Onkologen vor neue Herausforderungen: Immunvermittelte Nebenwirkungen («immune-related adverse effects», irAE), wie sie aus der Transplantationsmedizin bekannt sind, treten nun auch in der Onkologie auf, und präventive Strategien sind nötig. Publierte Empfehlungen beschränkten sich noch auf einzelne Präparate [1–4], das Management der irAE unterscheidet sich jedoch kaum zwischen den Substanzen. Weil onkologische Patienten häufig von verschiedenen Ärzten betreut werden, ist eine breite Information wichtig.



Nebenwirkungen und Management

Basierend auf eigenen Erfahrungen fassen wir unsere Empfehlungen zur Erkennung und Behandlung von ausgewählten irAE im Folgenden zusammen (siehe auch Tab. 2 + 3). Weitere Informationen finden sich in den referenzierten Artikeln [1–4]. Detaillierte Angaben



Oliver Gautschi

Tabelle 1: «immune-checkpoint»-Inhibitoren mit Swissmedic-Zulassung.

Ziel	Antikörper (Handelsname)	Dosierung	Zulassungsstatus (per 1.9.2016)
CTLA4	Ipilimumab (Yervoy®)	3 mg/kg i.v. alle 3 Wochen x4	Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom (alleine oder in Kombination mit Nivolumab).
PD1	Pembrolizumab (Keytruda®)	2 mg/kg i.v. alle 3 Wochen	Nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom.
	Nivolumab (Opdivo®)	3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie. Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie.
	Nivolumab (Nivolumab-BMS®)	3 mg/kg alle 2 Wochen (1 mg/kg alle 3 Wochen in Kombination mit Ipilimumab)	Fortgeschrittenes Melanom (alleine oder in Kombination mit Ipilimumab).

Abkürzungen: CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; PD1 = programmed cell death protein 1.

zu Kontraindikationen und Nebenwirkungen finden sich in den Fachinformationen von Yervoy®, Keytruda®, Opdivo® und Nivolumab-BMS® (www.swissmedinfo.ch).

Dermatitis

Hautveränderungen sind sehr häufig und treten meist innert weniger Tage und in der Form eines stamm-betonten, makulo-papulösen Exanthems mit Pruritus auf (Abb. 1); atypische Hautveränderungen sind indessen bekannt. Die Hautreaktion (Dermatitis oder Vitiligo) kann prädiktiv für ein Tumorsprechen sein. Differentialdiagnosen sind Infekte, Reaktionen auf sonstige Medikamente oder paraneoplastische Phänomene. Die üblichen Lokalthérapien wie topische Stero-

Tabelle 2: Ausgewählte Nebenwirkungen und Management.

Nebenwirkung	Leichtgradig	Mittelgradig	Schwergradig
Sofortreaktion	Subjektive Wahrnehmungen wie innere Unruhe: Infusion pausieren, dann in reduzierter Geschwindigkeit wiederaufnehmen.	Hautreaktion, Blutdruckabfall: Infusion stoppen, Trendelenburg-Lage, Gabe von Volumen, Kortikosteroide und Histaminantagonisten intravenös.	Quincke Oedem, Dyspnoe, Schock: Infusion stoppen, Reanimationsteam alarmieren und Sofortmassnahmen treffen.
Dermatitis	<10% der Körperoberfläche, mit oder ohne Juckreiz oder Hautempfindlichkeit: Lokale Hautpflege, ev. topische Steroide, bei Juckreiz Antihistaminika.	10–30% der Körperoberfläche, mit oder ohne Juckreiz; Hautempfindlichkeit; mit psychosozialer Beeinträchtigung; mit Beeinträchtigung bei praktischen Tätigkeiten: Lokale Hautpflege, topische Steroide, bei Juckreiz Antihistaminika.	>30% der Körperoberfläche mit oder ohne Symptomatik, Einschränkung der alltäglichen Selbstständigkeit. Jegliche prozentuale Beteiligung der Körperoberfläche; mit oder ohne Juckreiz und Hautempfindlichkeit; mit ausgeprägter Superinfektion und der Indikation zu einer i.v. Antibiose. Bildung von Exfoliationen oder Blasen; lebensbedrohliche Konsequenzen: Lokale Hautpflege, topische Steroide, bei Juckreiz Antihistaminika. Bei Infekt Antibiose. Bei Blasenbildung Beginn einer Verbrennungstherapie und bei Verdacht auf TEN rasche IVIG-Gabe.
Pneumonitis	Infiltrat im Thorax-HRCT, sonst praktisch asymptomatisch, ev. Anstrengungsdyspnoe, Lungenfunktion normal, Sauerstoffsättigung normal: Beobachtung klinisch.	Infiltrat im Thorax-HRCT, Anstrengungsdyspnoe, Husten, leichte/mittelschwere CO-Diffusionsveränderung, ABGA in Ruhe normal: Ev. Bronchoskopie, Kortikosteroide p.o., Verlaufskontrollen mit Lungenfunktion.	Infiltrat im Thorax-HRCT, Ruhedyspnoe, Husten, Fieber, mittelschwere Restriktion und schwere CO-Diffusionsveränderung, ABGA in Ruhe mit arterieller Hypoxämie, Sauerstoffbedürftigkeit: Hospitalisation, Bronchoskopie mit BAL (Zytologie und Erregerdiagnostik), hochdosiert Kortikosteroide i.v., Sauerstoff, ev. Intensivmedizin. Ev. High-Flow-O ₂ , ev. NIV.
Kolitis	Leichte Erhöhung der Stuhlfrequenz (bis 5x/24 Stunden): Kurzfristiger Einsatz von Motilitätshemmern unter engmaschiger klinischer Beobachtung.	Markante Erhöhung der Stuhlfrequenz (>6/24 Stunden), Abdominalschmerzen, leichte AZ-Beeinträchtigung: Koloskopie erwägen; falls Kolitis (ohne Infektnachweis), systemische Kortikosteroidtherapie.	Schwere Kolitis mit markanter AZ-Beeinträchtigung, ohne rasches Ansprechen auf Steroide: Infliximab.
Hepatitis	Transaminasenerhöhung auf das 2- bis 3-Fache der oberen Norm: Engmaschige Beobachtung.	Transaminasenerhöhung auf das 3- bis 8-Fache der oberen Norm: Leberbiopsie erwägen; Kortikosteroidtherapie. Falls kein Ansprechen: zusätzlich Mycophenolat Mofetil.	Ikterus, Transaminasenerhöhung über das 8-Fache der oberen Norm: Leberbiopsie erwägen; Kortikosteroidtherapie. Falls kein Ansprechen: zusätzlich Mycophenolat Mofetil.
Nephritis	Oft asymptomatisch. Breites Spektrum: interstitielle Nephritis, Minimal Change Glomerulonephritis, membranöse Glomerulonephritis, akute Tubulusnekrose. Überwachung: Kreatinin oder Cystatin C. Urinsediment, Protein-Kreatinin-Quotient im Urin. Leichtergradig: Kreatininanstieg <1,5-fach über Baseline, keine glomeruläre Erythrozyturie und Protein-Kreatinin-Quotient <100 mg/mmol: Verlaufskontrolle 1x/Woche.	Schwerergradig: Kreatininanstieg >1,5-fach über Baseline, glomeruläre Erythrozyturie oder Protein-Kreatinin-Quotient >100 mg/mmol: Infusion darf nicht verabreicht werden. Nephrologische Beurteilung. Nierenbiopsie anstreben.	

Abkürzungen: TEN = toxisch epidermale Nekrolyse; IVIG = Intravenöse Immunglobuline; HRCT = High-Resolution-Computertomographie; ABGA = arterielle Blutgasanalyse; BAL = bronchoalveoläre Lavage; NIV = nichtinvasive Beatmung (non-invasive ventilation); AZ = Allgemeinzustand.

Tabelle 3: Endokrinologische Nebenwirkungen.

Hypophysitis	<p>Kontrolle TSH und fT4 vor jedem Behandlungszyklus (wichtig: eine sekundäre / zentrale Hypothyreose kann durch alleinige Bestimmung des TSH-Wertes verpasst werden)</p> <p>Bei klinischem (z. B. Kopfschmerzen, Fatigue, Schwindel, Übelkeit) oder laborchemischem (z. B. Hyponatriämie, Hypothyreose) Verdacht auf eine Hypophysitis zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cortisol basal und stimuliert (ACTH-Stimulationstest) – LH/FSH und Östradiol/Testosteron gesamt – Prolaktin – IGF-1 (Marker für Wachstumshormonsekretion) – Natrium / Osmolalität im Serum – MRT Schädel mit Sellaprotokoll <p>Behandlung: Glukokortikoide (Hydrocortison initial 30–50 mg/Tag; ggf. hochdosierte Glukokortikoide 1 mg Prednison /kg KG/Tag); Levothyroxin; ggf. Sexualsteroids substitution (Östrogen- / Testosteronersatztherapie)</p>
Thyreoiditis	<p>Kontrolle TSH und fT4 vor jedem Behandlungszyklus; nach abgeschlossener Behandlung alle 2–3 Monate oder jederzeit bei Hypo- oder Hyperthyreosesymptomen</p> <p>Behandlung: Betablocker bei Hyperthyreose (keine Thyreostatika); Levothyroxin bei Hypothyreose</p>
Adrenalitis	<p>Bei klinischem (z. B. orthostatischer Schwindel / Hypotonie, Fatigue, Abdominalbeschwerden, Fieber unklarer Ursache) oder laborchemischem (Hyponatriämie, Hyperkaliämie, metabolische Azidose) Verdacht auf eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cortisol basal und stimuliert (ACTH-Stimulationstest) – Renin/ACTH – CT/MRT der Nebennieren <p>Behandlung: Hydrocortison (20–30 mg/Tag); Fludrocortison (0,05–0,1 mg/Tag)</p>

ide sind wirksam. Bei grossflächigen oder exfoliativen Hautveränderungen ist eine dermatologische Beurteilung indiziert. Oft braucht es eine Biopsie. Bei medikamentös ausgelöstem Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN respektive Lyell-Syndrom) besteht eine hohe Mortalität. Es droht die Gefahr der Sepsis mit Entwicklung eines Schocks mit Multiorganversagen. In solchen Situationen sollte nebst anderen supportiven Massnahmen eine Therapie mit intravenösem Immunglobulin erwogen werden. Bei schwereren und persistierenden Nebenwirkungen muss nach Abwägung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils eine Therapieumstellung erfolgen.

Pneumonitis

Neue Beschwerden wie Husten, Dyspnoe, Fieber und Thoraxschmerzen sollten klinisch und bildgebend abgeklärt werden, wobei wir die hochauflösende Thorax-CT (mit Schichtdicke <1 mm) empfehlen. Falls der Auslöser nicht die Tumorerkrankung selbst ist, sollten eine arterielle Blutgasanalyse (ABGA) sowie eine Lungenfunktionsprüfung inklusive CO-Diffusionskapazität durchgeführt werden (diese dient dann auch als Verlaufsuntersuchung im Falle einer Pneumonitis).



Abbildung 1: Dermatitis mit makulo-papulösem Exanthem am Oberarm unter Nivolumab.

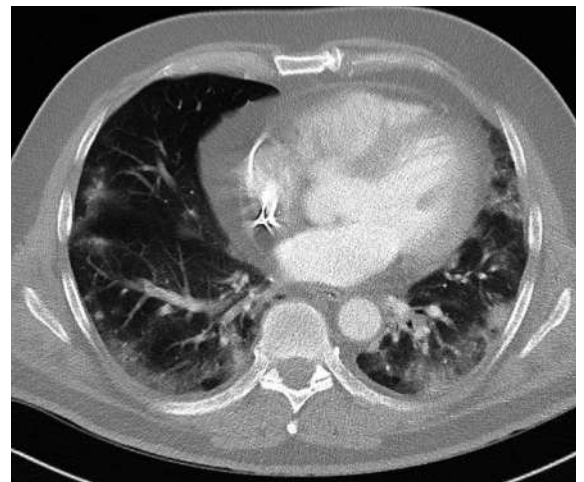


Abbildung 2: Pneumonitis unter Nivolumab mit bilateralen Infiltraten in der Thorax-Computertomographie.

Radiologisch imponieren unspezifische Infiltrate (Abb. 2). Die Abgrenzung zur Lymphangiosis carcinomatosa kann schwierig sein. Zudem kommt differentialdiagnostisch immer auch ein Infekt in Frage. Grundsätzlich ist immer eine pneumologische Beurteilung sinnvoll. Falls eine Bronchoskopie indiziert ist, wird idealerweise erst im Anschluss daran eine Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden und Breitspektrumantibiotika eingeleitet. Dauer und Dosis der Kortikosteroidtherapie richten sich nach dem lungenfunktionellen Verlauf, weniger nach der Bildgebung. Meistens ist eine Therapie über mehrere Wochen in absteigender Dosierung notwendig. Der Einsatz von anderen Immunsuppressiva ist selten erforderlich.

Kolitis

irAE im Kolon sind vor allem unter Therapie mit Ipilimumab häufig. Sie treten in der Regel einige Tage bis wenige Wochen nach Therapiebeginn auf. Das Spek-

trum reicht von einer milden Diarrhoe (gegen 45% der irAE im Kolon) bis zur schweren Kolitis, die schlimmstenfalls in einer Perforation münden kann (0,5%), die operativ zu behandeln ist.

Patienten unter Immuntherapie sollten vor jeder Infusion bezüglich Stuhlgang befragt werden. Eine leichte Stuhlfrequenzerhöhung darf anfänglich symptomatisch behandelt werden. Persistiert sie oder entwickelt sie sich weiter zur schwereren Diarrhoe, empfiehlt sich eine koloskopische Abklärung, wobei vor diesem Hintergrund ein erhöhtes Perforationsrisiko zu beachten ist. Bisweilen genügt eine partielle Koloskopie, da die maximale Ausprägung der Befunde im Colon descendens zu erwarten ist (Abb. 3). Im Falle einer nachgewiesenen Kolitis und nach Ausschluss einer infektiösen Ätiologie ist eine frühzeitige, systemische Kortikosteroidtherapie analog zum Vorgehen bei einer chronisch-entzündlichen Darmkrankheit indiziert. Motilitätshemmer und Opiatanalgetika sind in diesem Stadium kontraindiziert, weil sie das Fortschreiten der Kolitis maskieren und im schlimmsten Fall die Progression zum toxischen Megakolon mit Darmperforation begünstigen. Die onkologische Immuntherapie muss pausiert werden. Ist die Kolitis trotz Steroideinsatz progredient, ist eine Intensivierung der Immunsuppression mit Infliximab indiziert.

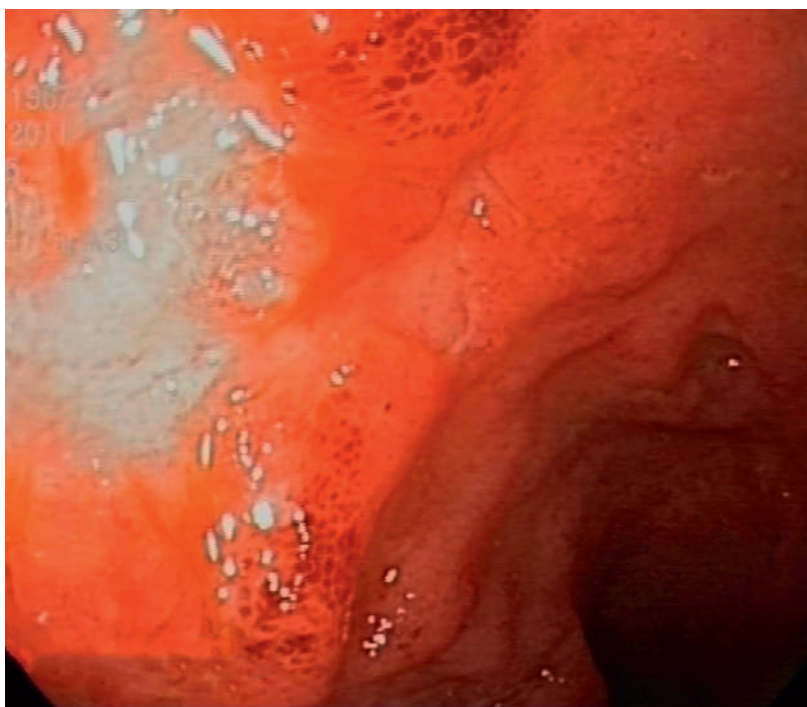


Abbildung 3: Kolitis unter Ipilimumab, erkennbar an der geröteten und ödematösen Schleimhaut.

Hepatitis

Mit hepatischen irAE ist bei ca. 5–10% der Patienten zu rechnen. Das Spektrum reicht von der leichtgradigen asymptomatischen Transaminasenerhöhung bis zur eigentlichen immunvermittelten Hepatitis. Grundsätzlich empfiehlt sich unter onkologischer Immuntherapie eine Monitorisierung der Transaminasen alle zwei bis drei Wochen. Erhöhte Werte können bis zum Zwei- bis

Grundsätzlich empfiehlt sich unter onkologischer Immuntherapie eine Monitorisierung der Transaminasen alle zwei bis drei Wochen.

Dreifachen der oberen Norm unter fortgesetzter engmaschiger Kontrolle auch der Cholestase- und Syntheseparameter toleriert werden. Differentialdiagnostische Erwägungen sind stets angebracht. Es ist darauf zu achten, dass weitere lebertoxische Medikamente wie das viel verwendete Paracetamol gestoppt werden. Zusätzlich zu den Hepatopathien, die üblicherweise beim Abklärungsgang berücksichtigt werden, ist im gegebenen Kontext auch an Lebermetastasen zu denken. Sind andere Ursachen ausgeschlossen und steigen die Transaminasen weiter an, sollte die onkologische Immuntherapie pausiert werden. Falls hierauf kein Transaminasenabfall erfolgt, ist die Leberbiopsie zu erwägen und eine systemische Kortikosteroidtherapie einzuleiten. Im Falle einer weiteren Progression oder einer ikterischen Hepatitis steht als Reserve zusätzlich Mycophenolat Mofetil zur Verfügung, das auch bei der genuinen autoimmunen Hepatitis zum Einsatz kommt.

Nephritis

Renale irAE sind selten und oft asymptomatisch. Die bisher publizierten Nebenwirkungen zeigen folgende histologisch gesicherten Assoziationen: interstitielle Nephritis, akute Tubulusnekrose, membranöse Glomerulonephritis und «minimal change»-Glomerulonephritis. Der behandelnde Arzt muss für diese Nebenwirkungen eine adäquate Überwachung durchführen, damit irreversible Folgeschäden vermieden werden können. Neben der Kontrolle der Nierenfunktion (Kreatinin oder Cystatin C im Serum) kann durch ein Urinsediment und Bestimmung der Proteinurie (Protein-Kreatinin-Quotient) die Sensitivität zur Erfassung der renalen Nebenwirkungen verbessert werden. Die interstitielle Nephritis wird aber durch diese Routineuntersuchungen oft verpasst, beziehungsweise spät erkannt. Gelegentlich geht dem akuten Nierenversagen ein Exanthem voraus. Eine sichere Diagnose ist nur durch eine Nierenbiopsie möglich und die Indikation zur Gewebeentnahme muss grosszügig gestellt werden. Eine frühzeitige Kortikosteroidtherapie (Prednisolon 1 mg/kg

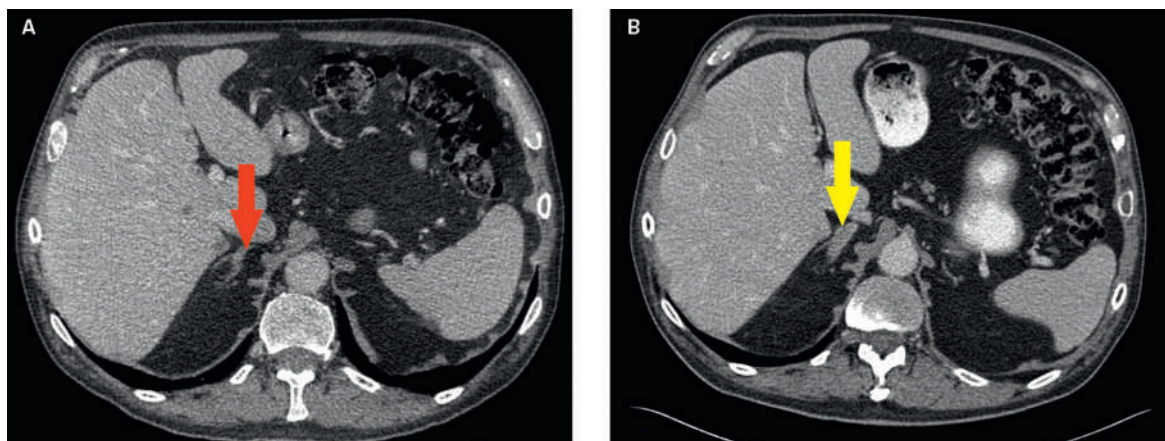


Abbildung 4: Adrenitis unter Ipilimumab. **A:** CT mit normal konfigurierter rechte Nebenniere vor Therapiebeginn (Pfeil). **B:** Aufgetriebener medialer Schenkel der rechten Nebenniere unter Immuntherapie (Pfeil).

Körpergewicht) ist assoziiert mit einer Verbesserung der Nierenfunktion.

Endokrinologische Nebenwirkungen

Sie gehören ebenfalls zu den selteneren irAE. Es können die Hypophyse (Hypophysitis), die Schilddrüse (Thyreoiditis), die Inselzellen (Diabetes mellitus) und äusserst selten die Nebennierenrinde (Adrenitis) betroffen sein (Tab. 3 und Abb. 4 + 5) [2]. Allgemeine Symptome wie Müdigkeit oder Kopfschmerzen erschweren die Abgrenzung gegenüber Tumorsymptomen oder unspezifischen Therapieebenenwirkungen.

Die Ipilimumab-assoziierte Hypophysitis entwickelt sich mit einer Latenz von 8–12 Wochen nach Therapiebeginn bei bis zu 15% der Behandelten. Sie ist deutlich seltener bei Patienten, die mit PD(L)1-Antikörpern behandelt werden (2–6%). Die Hypophysitis führt meistens zu einem kompletten Ausfall der Adenohypophyse (Panhypopituitarismus), bei erhaltener neurohypophysärer Funktion (kein Diabetes insipidus). Die Patienten sind durch eine Addison-Krise gefährdet. Wir empfehlen vor jeder Immuntherapieinfusion eine Kontrolle von TSH und fT4, denn eine sekundäre Hypothyreose entgeht der alleinigen Messung des TSH. Zusätzlich sollte bei entsprechender Symptomatik (Müdigkeit, Schwindel, Inappetenz, Abdominalbeschwerden) das basale/stimulierte Kortisol gemessen werden. Eine Hyponatriämie weist ebenfalls auf eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz und/oder Hypothyreose hin und sollte eine rasche Abklärung der hypophysären Funktion zur Folge haben. Die Magnetresonanztomographie (MRT) bestätigt die Diagnose Hypophysitis. Therapeutisch werden Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone und wenn nötig auch Sexualsteroiden ersetzt. Die Thyreoiditis kann sich als transiente Hyperthyreose oder Hypothyreose äussern und manchmal lassen sich entsprechende Autoantikörper (Anti-TPO-Ak, TRAK) nachweisen. Die Be-

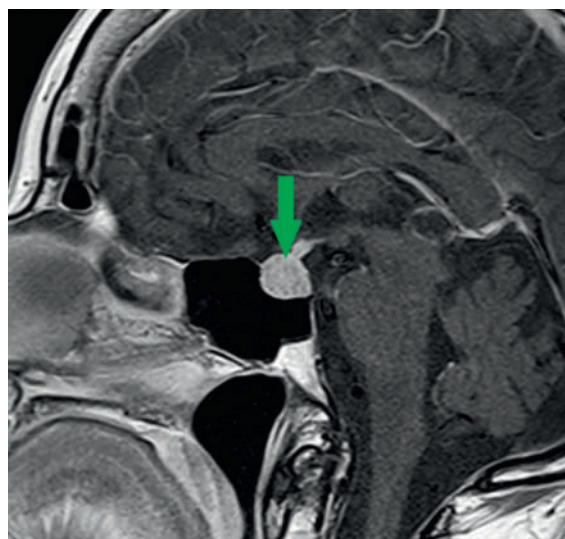


Abbildung 5: Hypophysitis unter Ipilimumab. Das MRT zeigt die typische, kugelige Auftreibung der Hypophyse mit homogener Kontrastmittelaufnahme (Pfeil).

handlung der hyperthyreoten Phase ist symptomatisch (Betablocker), bei einer Hypothyreose muss mit Levothyroxin substituiert werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Patientinnen und Patienten müssen vor einer Immuntherapie auf bestehende Kontraindikationen (inkl. Schwangerschaft oder fehlender Bereitschaft zur Verhütung) befragt werden. Bei Personen mit systemischer Immunsuppression wegen einer bestehenden Autoimmunerkrankung oder zum Erhalt eines transplantierten Organs verzichten wir auf «immune checkpoint»-Inhibitoren [5]. Informationsbroschüren und Patientenausweise sind hilfreich, ersetzen aber

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Oliver Gautschi
 Medizinische Onkologie,
 Departement Medizin
 Luzerner Kantonsspital
 CH-6000 Luzern
 oliver.gautschi[at]luks.ch

das ärztliche Aufklärungsgespräch nicht. Vor jeder Infusion ist eine fokussierte Systemanamnese, Kontrolle der Vitalzeichen, Inspektion der Haut und Bestimmung von Laborparametern (mindestens Blutbild, Glukose, Transaminasen, Natrium, Kalium und Kreatinin im Serum) indiziert. Zudem empfehlen wir eine engma-

schige Kontrolle von TSH und fT4 (mindestens einmal im Monat). Die Patienten sollten mindestens ein halbes Jahr über das Ende einer Immuntherapie hinaus überwacht werden, weil irAE verzögert eintreten oder irreversibel sein können. Bei Verdacht auf irAE ist es grundsätzlich ratsam, die Therapie zu unterbrechen und einen entsprechenden Organspezialisten beizuziehen. Angesichts des Ausmasses und der Geschwindigkeit, mit dem die Immuntherapie die Onkologie «erobert», empfehlen wir allen Neuanwendern, das Thema «Management von irAE» aktiv anzugehen.

Verdankungen

Wir danken Dr. med. J. Wey (Praxis für Innere Medizin, Sursee) und Prof. Dr. med. C. Henzen (Departementsleiter Medizin und Chefarzt Endokrinologie, Luzerner Kantonsspital) für Kommentare zum Manuskript sowie PD Dr. J. Roos (Institut für Diagnostische Radiologie, Luzerner Kantonsspital) für die Abbildungen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit den genannten Medikamenten resp. entsprechenden Herstellerfirmen. Dieser Artikel ist ohne Beteiligung von pharmazeutischen Firmen entstanden.

Bildnachweis

Bild S. 836: © Wladimir Bulgar | Dreamstime.com

Literatur

- Goldinger S, Romano E, Michielin O, Dummer R. Management und Beurteilung des Ansprechens von Ipilimumab bei Patienten mit Melanom. *Schweiz Med Forum* 2012;12(44):851–5.
- Fischli S, Allelein S, Zander T, Henzen C. Endocrinologic side effects of oncologic treatment with anti-CTLA-4-antibodies. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(19):996–1000.
- Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2375–91.
- Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:7–18.
- Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J, et al. Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti-PD-1. *N Engl J Med.* 2016 Mar 3;374(9):896–8.

Das Wichtigste für die Praxis

- Den Onkologen steht eine wachsende Zahl von «immune checkpoint»-Inhibitoren zur Verfügung. Die aktuellen Zulassungen beschränken sich noch auf Melanome, Nierenzellkarzinome und nicht-kleinzellige Bronchuskarzinome im fortgeschrittenen Stadien, eine Indikationsausweitung ist aber in naher Zukunft absehbar.
- Immuntherapien sollen nur von erfahrenen Onkologen durchgeführt werden, die in einem engen interdisziplinären Netzwerk eingebunden sind. Patienten müssen rund um die Uhr Zugang haben zu einem interdisziplinären Zentrum mit onkologischem Hintergrunddienst.
- Verglichen mit Ipilimumab sind die neueren Präparate Pembrolizumab und Nivolumab zwar besser verträglich, führen aber dennoch häufig zu Nebenwirkungen.
- Das Nebenwirkungsspektrum umfasst Autoimmunphänomene, wie sie aus der Transplantationsmedizin bekannt sind. Für deren Beurteilung und Behandlung braucht es Organspezialisten mit entsprechender Erfahrung.
- Das Management von immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE) beinhaltet die Immunsuppression. Rein symptomatische Massnahmen können das Fortschreiten von irAE verschleiern.
- Vor Therapiebeginn müssen Kontraindikationen ausgeschlossen und Patienten sowie mitverantwortliche Ärzte über die Möglichkeit von irAE aufgeklärt werden. Kontrollen sind bis ein halbes Jahr über das Ende einer Immuntherapie hinaus notwendig.
- Gemäss Heilmittelgesetz unterstehen schwerwiegende Nebenwirkungen der Meldepflicht.