

Persönliche PDF-Datei für F. Overkamp

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Supportivtherapie unter Checkpoint-Inhibitoren

10.1055/s-0042-102693
TumorDiagn u Ther 2016; 37

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2016 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0722-219X

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Übersicht

Supportivtherapie unter Checkpoint-Inhibitoren

F. Overkamp

Es ist klar belegt, dass ein professionelles Nebenwirkungsmanagement das Outcome therapeutischer Maßnahmen verbessern kann. Deshalb muss auch die onkologische Supportivtherapie für jede neue Substanzklasse optimiert werden. Im Gegensatz zu Chemo- und zielgerichteter Therapie verursacht der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren ein anderes Spektrum an Nebenwirkungen.

Durch aktivierende und hemmende Rezeptoren werden T-Zellen im Rahmen der Feinregulation beschleunigt oder gebremst. Ansatzpunkt für die Checkpoint-Inhibitoren sind bremsende Rezeptoren an sogenannten Checkpunkten. Deren normale biologische Funktion ist die Unterdrückung von Immunreaktionen gegen körpereigene Substanzen – ohne ihr Zutun würden viel häufiger Autoimmun-effekte auftreten.

Tumorzellen können die inhibierenden Rezeptoren ebenfalls nutzen. Bei der Interaktion zwischen T-Zellen, Antigen-präsentierenden Dendritischen Zellen und Tumorzellen wird die T-Zell-Aktivität durch die Stimulation inhibierender Rezeptoren unterdrückt. Hemmt man diese Rezeptoren, können sie ihre Bremswirkung nicht ausüben und es kommt zu einer T-Zell-(Re)Aktivierung und damit zu einer verbesserten Tumorzellabwehr. Auf diesem Mechanismus beruhen die Checkpoint-Inhibitoren, die sich aktuell zu einer wichtigen weiteren Säule der medikamentösen Tumorthherapie entwickeln.

Immune related Adverse Events (irAE)

Ipilimumab, zugelassen zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, blockiert den Rezeptor CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4). Bedingt durch die damit verbundene T-Zell-Aktivierung und Immunstimulation kann es auch zu unerwünschten, immunvermittelten Nebenwirkungen kommen. Für sie

wurde der Begriff „immune-related Adverse Events“ (irAE) geprägt [1].

Diese immunvermittelten Nebenwirkungen treten als entzündliche Veränderungen an vielen Stellen auf. Die Raten unterscheiden sich in den einzelnen Studien, die großen Phase-III-Studien berichten irAEs am häufigsten an [2]:

- ▶ Haut (Hautausschlag/Vitiligo/Pruritus)
- ▶ Leber (Hepatitis/Anstieg der Leberenzyme)
- ▶ Darm (Durchfall/Colitis)
- ▶ Hormonsystem (Hypophysitis, Thyreoiditis, Nebennierenrindeninsuffizienz).

Außerdem wurden neurologische Nebenwirkungen (unilaterale oder bilaterale Schwäche, sensible oder sensorische Ausfallserscheinungen, Parästhesie) berichtet. Insgesamt treten irAEs mittelgradig häufig auf, hohe Schweregrade sind eher selten, wenn sie auftreten, sind sie klinisch jedoch hoch relevant [3].

Die neueren gegen den Checkpoint-Rezeptor PD-1 (programmed cell death protein 1) gerichteten Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind deutlich besser verträglich, insbesondere schwere irAE sind seltener. Seit Juni bzw. Juli 2015 sind beide Antikörper zugelassen zur Monotherapie des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms, Nivolumab inzwischen auch für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Lunge.

Aktuell werden beide Substanzen bei verschiedenen Entitäten weiterentwickelt. Weitere Antikörper sind in der klinischen Entwicklung, die sich gegen PD-1 bzw. dessen Hauptliganden PD-L1 richten. Vieles deutet darauf hin, dass künftig auch Patienten mit anderen Tumorentitäten von dieser Art immunvermitteltem Tumorsprechen profitieren könnten, etwa beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei Kopf-Hals-Tumoren oder beim Nierenzellkarzinom (RCC) [4]. PD-L1-Antikörper scheinen ein ähnliches

Spektrum an Nebenwirkungen wie die bereits verfügbaren PD-1-Antikörper aufzuweisen.

Zeitliches Auftreten von irAE

Auffällig ist unter anti-CTLA-4, dass die Toxizitäten in einzelnen Organen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten: Als erstes reagiert in der Regel die Haut, danach die Darmschleimhaut, als drittes fast gleichzeitig Leber und endokrine Organe. Auch das Ausmaß der Toxizitäten ist unterschiedlich: Wenn die Haut reagiert, dann ist es meist eine relativ schwere Hauttoxizität, wenn der Darm reagiert, dann etwas später und meist stärker, die Lebernebenwirkungen sind eher mittelgradig von Grad 2–3.

Die Möglichkeit des Auftretens immunvermittelter Entzündungen besteht noch Monate nach der letzten Verabreichung von Ipilimumab. Die Verpflichtung zu hoher Wachsamkeit gilt auch dann, wenn die Substanz als Kombinationspartner mit PD1-Antikörpern eingesetzt wird. Eine entzündliche Symptomatik sollte bis zum sicheren Ausschluss anderer Ursachen als potenziell immunvermittelt angesehen werden.

Die unter den PD-1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab auftretenden Nebenwirkungen sind nicht nur seltener und geringer ausgeprägt als unter Ipilimumab. In verschiedenen randomisierten Studien wurden für die PD1-Antikörper jeweils deutlich weniger unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu einem als Standardtherapie verwendeten Zytostatikum beobachtet. Als häufigste Nebenwirkungen werden Fatigue, Asthenie und Appetitlosigkeit beschrieben, meist nur vom Schweregrad 1 oder 2. Wenn andere irAE auftreten, sind sie meist mild und manifestieren sich vor allem an Haut und Gastrointestinaltrakt [5].

Grunderkrankungen mit autoimmunologischer Komponente erschweren den Ein-

satz von Checkpoint-Inhibitoren. Als Kontraindikationen werden chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa angesehen, bei Rheumatoider Arthritis oder Lupus erythematoses sollte die Indikation zum Einsatz kritisch gestellt werden.

Management von irAE

Entscheidend für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen ist das frühe Erkennen. Die Patienten sollten über potenzielle Symptome und insbesondere über die Möglichkeit eines verzögerten Auftretens gut informiert sein, um Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und lebensbedrohliche Komplikationen verhindern zu können.

Bei hochgradiger Toxizität ist der Einsatz von systemischen Kortikoiden indiziert. Die Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Kortikosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten bei längerer Immunsuppression ggf. Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen zu verhindern. Folgendes Prozedere bei den verschiedenen Schweregraden kann derzeit als orientierende Empfehlung gelten (Abb. 1):

- ▶ Grad 1: Checkpoint-Blockade unbedingt fortsetzen, symptomatische Behandlung
- ▶ Grad 2: Checkpoint-Blockade in der Regel fortsetzen, symptomatische Behandlung, wenn keine Besserung, systemische Steroide in niedriger Dosis-

- rung (0,5–1,0 mg/kg/d Methylprednisolon)
- ▶ Grad 3: Checkpoint-Blockade unterbrechen, ggf. abbrechen (je nach Organsystem), systemische Steroide in höherer Dosierung (1,0–2,0 mg/kg/d Methylprednisolon)
- ▶ Grad 4: Checkpoint-Blockade absetzen, systemische Steroide und ggf. nicht-steroidale Immunsuppressiva

Die frühzeitige Behandlung mit Kortison bei persistierend leichten oder mittelschweren Nebenwirkungen ist zu empfehlen. Meist reicht eine Akuttherapie über 5 Tage und 5 Tage Ausschleichen. Das Absetzen ist dann nach 10 Tagen möglich. In schweren Fällen sollten die Steroide über mindestens 1 Monat ausschleichend reduziert werden, bevor die Therapie wieder aufgenommen wird. Auf eine prophylaktische Steroidgabe sollte verzichtet werden. Die Patienten erholen sich in der Regel langsam, aber meist komplett von den Nebenwirkungen.

Besonderes Augenmerk verdient die Therapie der Diarrhoe: Bei Diarrhoe vom Schweregrad 1 oder 2 ist Loperamid erlaubt, mit Tinctura opii ist Vorsicht geboten. Sinnvoll ist bei schwerer Diarrhoe auch der Einsatz von nicht-resorbierbaren Steroiden (z.B. Budesonid), als ultima ratio werden optional Infliximab, Mycophenolat und Tacrolimus empfohlen.

Eine S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ wird im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt und Anfang 2017 erwartet.



Dr. med. Friedrich Overkamp

Dr. med. Friedrich Overkamp
OncoConsult.Hamburg GmbH
Am Kaiserkaai 1, 20457 Hamburg
overkamp@oncoconsult.hamburg

Interessenkonflikte: Der Autor erklärt, Honorare für Beratertätigkeiten und Vorträge von den Firmen MSD und BMS erhalten zu haben.

Literatur

- 1 Chen TW, Razak AR, Bedard PLK et al. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Ann Oncol* 2015 Sep; doi: 10.1093/annonc/mdv182
- 2 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723
- 3 Ibrahim RA, Berman DM, DePril V et al. Ipilimumab safety profile: Summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (15 Suppl): Abstr 8583
- 4 Schadendorf D, Jäger D. Immunonkologie „Coming of Age“ – die nächste Generation der Immun-Checkpoint-Inhibitoren. *Oncol Res Treat* 2014; 37 (suppl 4): 6–9
- 5 Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL et al. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15 Suppl): 9018

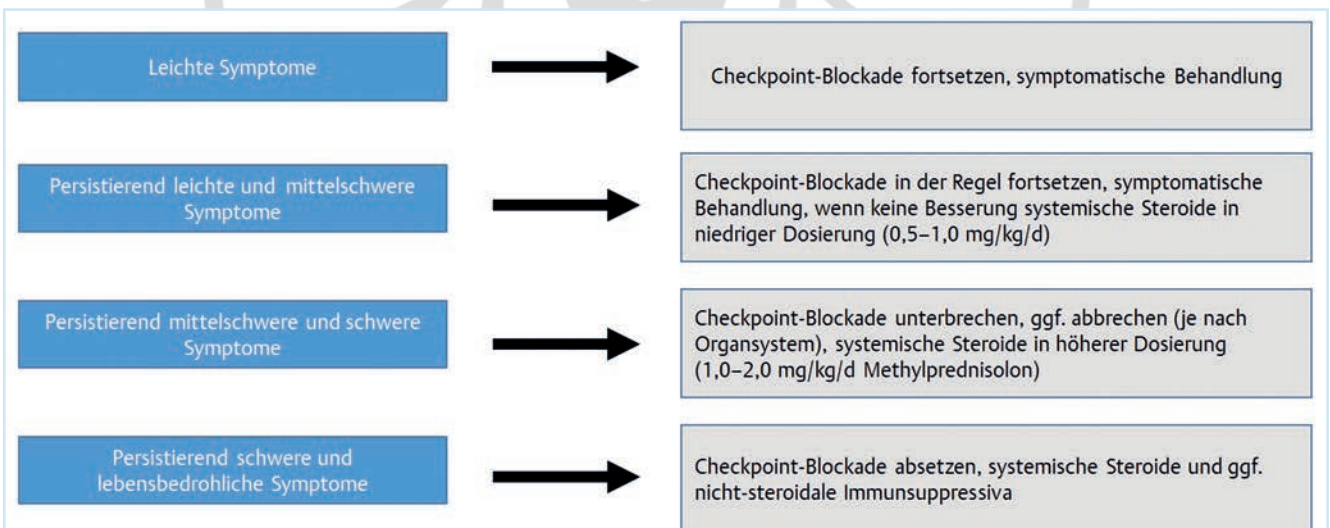


Abb. 1 Schema zum Management von immunvermittelten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren.