

Gynäkologe 2022 · 55:344–350
<https://doi.org/10.1007/s00129-022-04941-6>
Angenommen: 23. März 2022
Online publiziert: 26. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion

Tanja Fehm, Düsseldorf
Nicolai Maass, Kiel



Nebenwirkungsmanagement immunonkologischer Therapien – was gibt es zu beachten?

Christoph Thomssen

Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle an der Saale, Deutschland

Zusammenfassung

Die immunonkologischen Therapieprinzipien haben unterschiedliche Nebenwirkungsspektren. Neben den akuten therapiebedingten unerwünschten Ereignissen („adverse events“, AE), die bisweilen zu Therapieabbrüchen führen, gibt es AE, die mit einer zeitlichen Latenz, auch lange nach Absetzen der Immunonkologika, auftreten können, etwa autoimmune Reaktionen. Ein Monitoring dieser „immune-related adverse events“ (irAE) ist essenziell. Entscheidend ist es, den Schweregrad möglicher AE abzuschätzen und zu graduieren und andererseits Differenzialdiagnosen in Betracht zu ziehen und auszuschließen. Anhand des mittels der Common Terminology Criteria for Adverse Events Skala graduierten Schweregrads von AE erfolgen ggf. klinisch-therapeutische Reaktionen und Konsequenzen.

Schlüsselwörter

Immuncheckpointinhibitoren · Atezolizumab · Pembrolizumabir · irAE · Kortikosteroide

In diesem Beitrag

- Vorrede
- Zeitverlauf des Auftretens und der Dauer von Nebenwirkungen
- Monitoring potenzieller Nebenwirkungen
Leitlinien des Umgangs mit Nebenwirkungen
- Wiederaufnahme der ICPI-Therapie

Vorrede

Bei bestimmten Stadien des tripel-negativen Mammakarzinoms, des Zervixkarzinoms und auch des Endometriumkarzinoms ist der Einsatz sogenannter Immuncheckpointinhibitoren (ICPi) inzwischen Routine. Der Einsatz dieser Medikamente kann in diesen Indikationen zu höheren Ansprechraten, zur Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und auch zur relevanten Verlängerung des Überlebens führen.

Die Behandlung mit ICPI ist nicht nebenwirkungsfrei. Die Aufhebung der Blockade des Immunsystems kann zu Autoimmunreaktionen gegen nahezu alle Körpersysteme führen. Am häufigsten sind Fatigue (ca. 30%), Hautreaktionen (>25%), Diarrhö und Kolitis (ca. 20%), Funktionsstörungen der Schilddrüse (>15%), Arthralgien (>10%), Anämie (<10%), Fieber (ca. 7%), Hepatitis (ca. 5%), Pneumonitis (ca. 3%). Berichtet wird auch über metabolische Störungen,

Nephritis, Pankreatitis, sowie Infusionsreaktionen mit Fieber und Schüttelfrost. Kardiovaskuläre (Myokarditis) und neurologische („Guillain-Barré-like-syndrome“) sind selten, aber schwerwiegend [6]. Generell sind Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 und die Notwendigkeit, die Therapie mit ICPI vollständig abzusetzen, selten (2%). Eine passagere Therapie mit Kortikosteroiden wird in bis zu 10% aller Therapien beschrieben, die Patientinnen müssen dementsprechend überwacht und behandelt werden.

Einleitung

Im Jahre 2018 wurde der Nobelpreis für Physiologie und Medizin dem US-Amerikaner James P. Allison und dem Japaner Tasuku Honjo für die Entdeckung der Krebstherapie durch Hemmung der Immunregulation verliehen. Sie hatten die Bedeutung der CTLA4 („cytotoxic T-lymphocyte antigen 4“) und PD1 („programmed death receptor 1“)–Signalwege, über welche die



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Regulation der Immunabwehr gesteuert wird, untersucht und als erste gezeigt, dass durch Medikamente diese physiologisch sinnvolle Blockade des Immunsystems aufgehoben werden kann, um Tumoren in Remission zu bringen. Dabei wird mit Antikörpern die Interaktion der genannten Rezeptoren mit ihren Liganden effektiv unterdrückt und so der Immunzelle freie Bahn zur Abwehr einer Tumorzelle gegeben. Beim metastasierten malignen Melanom ist der Erfolg dieses völlig neuen Therapieprinzips erstmals beschrieben worden, die Prognose konnte eindrucksvoll verbessert werden.

Die physiologische Hemmung des Immunsystems ist ein sinnvoller Prozess, da er eine unkontrollierte Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe unterdrückt. Dies erklärt somit auch das völlig neue Spektrum an Nebenwirkungen beim Einsatz dieser Medikamente. Beschrieben werden dementsprechend Autoimmunreaktionen an fast allen Körpersystemen: Thyreoiditis, Adrenalitis, Hypophysitis, Hepatitis, Kolitis, Dermatitis, Nephritis, Karditis, Neuritis etc. Diese Reaktionen ähneln den Symptomen rheumatischer Erkrankungen; dementsprechend wird spekuliert, dass Defekte der Interaktion zwischen PD1 und PD-L1 („programmed cell death 1 ligand 1“) mit Funktionsstörungen der regulierenden T-Zellen an der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen beteiligt sein könnten [8].

Grundsätzlich kommen 3 Therapieprinzipien in Frage, die sich gegenseitig ergänzen können, aber ein etwas unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum haben:

- *PD-1* wird vor allem auf B- und T-Lymphozyten exprimiert und gilt als Inhibitor der Immunabwehr [8]. In der gynäkologischen Onkologie werden als PD-1-Antikörper vor allem Pembrolizumab (zugelassen bei Mammakarzinom, Zervixkarzinom und Endometriumkarzinom), Dostarlimab (zugelassen beim Endometriumkarzinom) und experimentell Nivolumab (Mammakarzinom, Zervixkarzinom) eingesetzt. Als immunologische Nebenwirkungen (irAE) werden Fatigue (ca. 30%), Hautausschläge und Pruritus (bis zu 30%), Diarrhöen/Kolitis (20%), Funktionsstörungen der Schilddrüse (15%), Arthralgien (> 10%), Anämie (3%),

Pneumonitis (3%), Hepatitis (3–6%), Fieber (ca. 7%), Nebenniereninsuffizienz (ca. 2,5%) und Hypophysitis (1–2%) beschrieben; auch höhergradige Toxizitäten (Grad 3/4) werden beobachtet (insgesamt 6–11%; [9, 10, 12–15, 17, 23]).

- *PD-L1* wird sowohl auf Immunzellen (T-, B-Zellen, Monozyten, APC [„antigen presenting cells“]) als auch auf epithelialen Zellen exprimiert und ist einer der beiden spezifischen Liganden von PD-1 [3]. In der gynäkologischen Onkologie eingesetzte, gegen PD-L1 gerichtete Antikörper sind Atezolizumab (zugelassen beim Mammakarzinom), sowie experimentell Durvalumab (Mammakarzinom, Endometrium, Zervixkarzinom), Avelumab (Ovarialkarzinom) und andere. Als Nebenwirkungen werden beschrieben: Hautreaktionen (Rash; 12–34%), Funktionsstörungen der Schilddrüse (9,5–23%), Pneumonitis (4%), Hepatitis (2–6%), Kolitis/Diarrhoe (1–8%), Nebenniereninsuffizienz (< 1%); höhergradige Toxizitäten (Grad 3/4) sind seltener als bei anti-PD1-Therapie (insgesamt 3,5%) [5, 7, 19, 20, 23, 25].
- *CTLA4* wird vor allem auf T-Zellen exprimiert und steuert z. B. die Interaktion der T-Zellen mit den Antigenpräsentierenden dendritischen Zellen [2]. In der gynäkologischen Onkologie wurde bisher nur im experimentellen Ansatz Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab beim metastasierten Mammakarzinom geprüft. Als Hauptnebenwirkungen werden Leberwertveränderungen (35%), Nebenniereninsuffizienz 24%, Durchfall (24%), außerdem makulopapulöse Exantheme (18%), Hypothyreose/Hyperthyreose (18%), Kolitis (12%), Bilirubinanstieg (12%), Lipaseanstieg (12%) und Pruritus (12%) beschrieben [16].

Insgesamt scheinen Anti-PD-L1-Antikörper im Vergleich zu Anti-PD1-Antikörper etwas besser verträglich zu sein, so führen sie wohl seltener zum Therapieabbruch (Hazard Ratio [HR] 0,46; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,19–0,95; [23, 27]; ■ Tab. 1).

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Nebenwirkungsrate verschiedener Immuncheckpointinhibitoren (ICPI). (Mod. nach [22])

	PD-1			PD-L1			CTLA-4
	Pembrolizumab	Dostarlimab	Nivolumab	Atezolizumab	Avelumab	Durvalumab	Ipilimumab
Zahl der Patientinnen	6598	515	3576	2787	3213	1780	4067
Zahl der Studien	46	1	27	13	12	10	22
AE Grad 1–5	67 %	n.a.	76 % (74–85 %)	69 %	45 %	67 %	82 % (60–85 %)
AE Grad 3–5	17 %	<10 %	16 %	14 %	6 %	13 %	28 %

AE „adverse event(s)“, CTLA4 „cytotoxic T-lymphocyte antigen 4“, PD1 „programmed death receptor 1“, PD-L1 „programmed cell death 1 ligand 1“

Zeitverlauf des Auftretens und der Dauer von Nebenwirkungen

Die autoimmunen Reaktionen treten mit unterschiedlicher Latenz auf. Die zeitlichen Abläufe des Auftretens von Nebenwirkungen unter der Therapie mit ICPI sind abhängig von der Substanz.

» Autoimmune Reaktionen können auch lange nach Absetzen von Immunonkologika auftreten

Effekte an Haut (Exanthem), Darm (Diarrhö) und Lunge (Pneumonitis) sind im Allgemeinen relativ früh zu beobachten (1–4 Monate), Nebenwirkungen auf Schilddrüse nach etwa 6 Monaten, unerwünschte Effekte an Niere, Zentralnervensystem etc. treten dagegen erst nach längerer Therapiephase auf (> 9 Monate; [11, 13, 26]). Zu beachten ist auch, dass gelegentlich autoimmune Reaktionen auch lange nach Absetzen der Immunonkologika auftreten können.

Monitoring potenzieller Nebenwirkungen

Basis der Betreuung der Patientinnen unter ICPI-Therapie ist die genaue Anamnese und klinische Untersuchung. Im Zentrum steht dabei die Evaluation spezifischer Symptome einer endokrinen Insuffizienz, Fragen nach Darmfunktion (Diarrhö), Übelkeit, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Fieber, Pruritus. Die Inspektion der Haut ist obligat. Regelmäßig sollten Blutbild, Schilddrüsenwerte und Leberwerte kontrolliert werden.

Leitlinien des Umgangs mit Nebenwirkungen

Wichtige Informationsquellen für Monitoring und Behandlung von Nebenwirkungen

bei der Therapie mit ICPI sind die umfangreichen Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology [1, 21] und der European Society of Medical Oncology [11] sowie die Empfehlungen der AGO [24]

Zunächst sollte der behandelnde Arzt die möglichen unerwünschten Ereignisse der verordneten Substanz kennen und die Patientinnen darüber aufklären. Das Erkennen der z. T. neuartigen Nebenwirkungen steht am Anfang des Managements. Allgemein ist es entscheidend, den Schweregrad der aufgetretenen Nebenwirkungen abzuschätzen und zu graduieren und andererseits Differenzialdiagnosen auszuschließen. Die Graduierung der Nebenwirkungen erfolgt anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events Skala (CTCAE v5.0; Tab. 2); sie bestimmt das Ausmaß der therapeutischen Reaktionen und Konsequenzen (Tab. 3).

Bei Grad-1-Toxizitäten kann die Therapie mit den ICPI unter engmaschigem Monitoring bis auf wenige Ausnahmen (neurologisch, hämatologisch, kardial) beibehalten werden.

Bei Grad-2-Toxizitäten kann die Therapie mit ICPI unterbrochen werden, bis die Nebenwirkungen unter Grad 1 abgeklungen sind. Eine limitiert dosierte Kortikoidtherapie (Start mit 0,5–1,0 mg/kg/Tag p.o. Prednison oder Äquivalent) kann indiziert werden und sollte wenigstens über 4–6 Wochen gegeben werden.

Bei Grad-3-Toxizitäten muss die Therapie mit ICPI unterbrochen werden und eine höher dosierte Kortikoidtherapie begonnen werden (Start mit 1,0–2,0 mg/kg/Tag i.v. Prednison oder Äquivalent).

Bei Persistenz der Beschwerden trotz hochdosierter Steroidtherapie soll die Indikation zum Einsatz des TNF(Tumornekrosefaktor)α-Blockers Infliximab diskutiert werden. Eine intensivierte Diagnostik, auch invasiv, und eventuell eine Biopsie

sind zur Untermauerung der Therapieentscheidungen notwendig.

» Bei Grad-4-Toxizitäten ist die ICPI-Therapie im Allgemeinen dauerhaft abzusetzen

Das Management bei Grad-4-Toxizität erfolgt ähnlich wie für Grad-3-Toxizitäten beschrieben. Neben der hochdosierten Kortikosteroidtherapie sollte der Einsatz des TNFα-Blockers Infliximab in Betracht gezogen werden. Bei Grad-4-Toxizitäten ist die ICPI-Therapie im Allgemeinen dauerhaft abzusetzen.

Neben diesen generellen Empfehlungen (Tab. 3) gelten für die betroffenen Organsysteme jeweils spezifische Empfehlungen.

Haut. Eine Inspektion der Haut (und Dokumentation) sollte vor jeder Therapiesitzung erfolgen. irAEs („immune-related adverse events“) an der Haut können schon nach 4 Wochen beobachtet werden mit einer Spannweite von 2–150 Wochen. Zur Basisbehandlung gehört der Einsatz topischer Emollientien (Feuchtigkeitscremes). Antihistaminika und topische Kortikosteroide werden ebenfalls eingesetzt. Bei Unklarheit sollte frühzeitig der dermatologische Facharzt hinzugezogen werden.

Gastrointestinaltrakt. Durchfall ist ein regelhaftes Symptom der Störung der Darmschleimhaut insbesondere im kolorektalen Abschnitt. Dieses Symptom sollte immer erfragt werden und ggf. mit einem Tagebuch objektiviert werden. Auch Appetitlosigkeit, Übelkeit, Fieber, abdominale Schmerzen, blutige Stuhlgänge, Pruritus und Urinverfärbung gehören zu den klinischen Symptomen und sollten dokumentiert werden. irAEs im Bereich des GI-Traktes treten im Median nach 6 Wochen auf mit einer Spannweite von 1–108 Wochen.

Tab. 2 Graduierung der ICPI(Immunecheckpointinhibitoren)-Nebenwirkungen anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events Skala (CTCAEv5.0; [4])	
Grad 1	Milde Nebenwirkungen, asymptomatisch oder milde Symptome, Befunde aufgrund klinischer Untersuchung oder Diagnostik (z. B. Labor oder Bildgebung); kein Therapiebedarf
Grad 2	Moderate Nebenwirkungen; minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention indiziert, Nebenwirkungen begrenzen die altersgemäßen Aktivitäten des täglichen Lebens (Einkaufen, Nutzung des Telefons, Geldgeschäfte)
Grad 3	Schwere oder medizinisch relevante, aber nicht unmittelbar lebensbedrohende Nebenwirkungen, Hospitalisierung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes notwendig, körperlich belastend („disabling“), Nebenwirkungen begrenzen die tägliche Selbstfürsorge (Nahrungsaufnahme, Toilette, Anziehen, Körperpflege, nicht bettlägerig)
Grad 4	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Behandlungsnotwendigkeit
Grad 5	Tod mit Bezug zum unerwünschten Ereignis

Tab. 3 Allgemeine Empfehlungen zum Management unerwünschter Ereignisse unter Therapie mit iCPis (Immunecheckpointinhibitoren). (Nach [21])	
Grad 1	Engmaschige Kontrollen, Ausschluss von Infektionen, supportive Therapie, Aufklärung der Patientin. Fortsetzen der ICPI-Therapie
	Für Folgeinfusionen Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum erwägen
Grad 2	Wie bei Grad 1, aber zusätzlich Pausieren der Therapie bis sich alle irAEs auf CTCAE Grad 1 zurückgebildet haben. Ggf. niedrig dosiert Steroide (z. B. Methylprednisolon 0,5–1 mg/kg KG p.o.)
Grad 3	Steroide intravenös (z. B. Methylprednisolon 1–2 mg/kg KG i.v.), Pausieren der Therapie
	Supportive Therapie
	Wenn keine Besserung innerhalb von 48 h:
	– Ggf. andere Immunsuppression (Infliximab, Mycophenolat-Mofetil)
	– Ggf. organspezifische weitere Diagnostik (CT-Thorax, Bronchoskopie, Koloskopie etc.)
	– Ggf. Konsil Fachspezialist
– Ausschluss und Behandlung von Infektionen (z. B. Ciprofloxacin 2 × 500 mg p.o. täglich)	
	Wenn Besserung (→ CTCAE Grad ≤ 1), Absetzen der Maßnahmen/Behandlungen, aber langsames Ausschleichen der Steroide (über 3–6 Wochen); Wiederaufnahme der ICPI-Therapie in strenger Abwägung mit dem Risiko des erneuten Auftretens der Toxizitäten
Grad 4	Wie bei Grad 3, aber dauerhaftes Absetzen der Therapie
CT Computertomographie, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events Skala, irAEs Immune-related adverse events, KG Körpergewicht	

Neben den üblichen Blutuntersuchungen mit Entzündungsparametern und Leberwerten, Nierenwerten und TSH („thyroid stimulating hormone“) sowie Untersuchungen auf *Clostridium difficile*, Tuberkulose, Parasiten und Virusinfektionen einschließlich CMV (Zytomegalievirus), Hepatitis A und B sowie HIV („human immunodeficiency virus“) sollte Laktoferrin im Stuhl und vor allem sequenziell Calprotectin im Stuhl zur Überwachung der Aktivität der Darmtoxizität im weiteren Verlauf untersucht werden. Koloskopien und Computertomographien des Abdomens sollten

nach Schweregrad und Verlauf großzügig veranlasst werden.

Leber. Zur frühen Diagnose einer relevanten Lebertoxizität sollte vor jeder ICPI-Infusion eine Bestimmung von AST (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase) und Bilirubin im Serum erfolgen. Bei relevanter Veränderung der Leberwerte muss unter Umständen eine wöchentliche Kontrolle erfolgen. Es versteht sich von selbst, dass Differenzialdiagnosen, wie Infektionen (Hepatitis A, B, C u. a.), nutritiv-toxische Belastungen

(Alkohol, Medikamente, Eisen), Progredienz von Metastasen der Grunderkrankung und thromboembolische Ereignisse ausgeschlossen werden müssen. Eine Leberbiopsie (ab Grad 3) bei Steroidresistenz kann dazu beitragen, Differentialdiagnosen auszuschließen und die Eskalation einer immunsuppressiven Therapie zu begründen.

Lunge. Das Auftreten einer Pneumonitis unter ICPI ist eher selten, aber von erheblicher Bedeutung. Im Median treten die Pneumonitiden nach 34 Wochen Therapie auf mit einer Spanne von 1,5 bis zu 127 Wochen. Grundsätzlich muss die infektiobedingte Pneumonie jeder Genese ausgeschlossen werden, im Zweifelsfall sollte ab Grad-2-Toxizität bei erhöhten Entzündungsparametern (Fieber, Leukozytose, CRP [C-reaktives Protein]) mit einer empirischen antibiotischen Therapie begonnen werden; falls über 48 h ohne Effekt, sollen zusätzlich Steroide gegeben werden. Aktuell dürfte die wichtigste Differenzialdiagnose eine COVID („coronavirus disease“) Erkrankung sein, die in der Computertomographie der Lunge ähnliche Befunde zeigen kann.

Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage sind die typischen diagnostischen Maßnahmen.

Endokrines System (Schilddrüse, Nebennieren, Hypophyse, Pankreas). Im Median treten die Störungen des endokrinen Systems 14,5 Wochen nach Therapiebeginn auf (mit einer Spanne von 1,5–130 Wochen). Die häufigste Affektion des Endokriniums betrifft die Schilddrüse, sowohl in Form einer Unterfunktion als auch einer Überfunktion. Da ein regelmäßiges Monitoring (alle 4–6 Wochen) der Schilddrüsenparameter im Serum vor und während einer ICPI-Therapie empfohlen wird, wird diese Komplikation im Allgemeinen schnell erkannt und kann auch effektiv und leicht behandelt werden. Eine Hypophysitis wird vor allem unter Ipilimumab beobachtet und geht mit Gesichtsfeldveränderungen und Kopfschmerzen einher [18].

Zunehmende Adynamie, Hypotonie und unerklärte Synkopen sollten an eine NNR(Nebennierenrinden)-Insuffizienz denken lassen; Blutzuckerschwankun-

gen, Polydipsie und Polyurie, aber auch unklare abdominale Beschwerden und Verschlechterung des Sehvermögens sollten an einen Diabetes denken lassen. Bei Bestätigung des Verdachts einer endokrinen Störung sollte der entsprechende Spezialist hinzugezogen werden.

Muskuloskeletale Toxizitäten. Diese äußern sich in Form von Arthralgien, Myalgien, Muskelschwäche und Morgensteifigkeit, Symptome, die für eine Autoimmunarthritiden oder -myositis stehen können. Diese Nebenwirkung kommt eher spät, im Median nach 38 Wochen ICPI-Therapie (Spannweite von 1–127 Wochen). Die Beschwerden reagieren gut auf NSAIDs („non steroidal antiinflammatory drugs“), weniger gut auf Opiate. Neben einer subtilen rheumatologischen und neurologischen Anamnese und Untersuchung sollten Laboruntersuchungen mit Blutbild, CRP, CK (Kreatinkinase), Aldolase, ALT, AST, LDH (Laktatdehydrogenase) sowie Screening auf Autoantikörper gegen Muskelgewebe erfolgen. Empfohlen wird auch die Troponin-Bestimmung zum Ausschluss einer myokardialen Beteiligung, ggf. auch weitergehende Herzdiagnostik. Bezüglich der Frage Myositis wären EMG, MRT und ggf. eine Muskelbiopsie angezeigt. Eine wichtige Differenzialdiagnose wäre z.B. die Myasthenia gravis. Eine Urinanalyse ergibt Hinweise für eine Rhabdomyolyse.

Niere. Das Auftreten einer Nephritis im Vollbild ist selten, Kreatininveränderungen sind aber immer wieder zu beobachten. Der Median bis zum Einsetzen der Symptome einer renalen Toxizität liegt bei 14 Wochen (Spannweite 6,5–21). Neben den üblichen nierenprotektiven Maßnahmen, Volumenersatz, Weglassen potenziell nephrotoxischer Medikamente, eventuell Ausgleich des Säure-Basen-Haushaltes, Infektbehandlung werden die an den Schweregrad angepassten Empfehlungen umgesetzt. Eine Nierenbiopsie soll nur erfolgen, wenn die Steroidtherapie nicht erfolgreich sein sollte. Frühzeitiges Einbinden des Nieren spezialisten ist angezeigt.

Nervensystem. Neurologische Nebenwirkungen sind selten. Sie treten als zentralnervöse und als peripher-nervöse

Störungen auf mit Meningitis, Enzephalitis, Myasthenie sowie Guillain-Barré-artigen Symptomen. Der Median des Auftretens liegt bei 4 Wochen (Spannweite 1–68). Zentralnervöse Komplikationen sollen dabei eher später auftreten [6]. Die regelmäßige neurologisch-klinische Untersuchung und Befunddokumentation sind daher essenziell, um eine solche Störungen früh zu erfassen, bei Auffälligkeiten sollte dann zeitnah neurologische Fachexpertise hinzugezogen werden.

Wiederaufnahme der ICPI-Therapie

Von großem Interesse ist die Frage der Wiederaufnahme einer Therapie mit ICPI nach Absetzen wegen Toxizität. Dabei spielt das bisherige Ansprechen eine wichtige Rolle. Wenn die Therapie mit ICPI zum Ansprechen geführt hat, kann man davon ausgehen, dass dieses auch ohne weitere ICPI-Therapie länger anhalten wird. Eine Rechallenge mit ICPI sollte daher in Abwägung mit den Risiken einer möglichen erneuten Toxizität sehr zurückhaltend gesehen werden.

» Eine Rechallenge mit ICPI sollte in Abwägung mit den Toxizitätsrisiken zurückhaltend gesehen werden

Wenn dagegen noch ein weiterer Therapieeffekt erwartet wird, kann bei noch nicht ausreichendem Ansprechen insbesondere bei Patientinnen, die sich unter adäquater Therapie schnell von den Nebenwirkungen erholt haben, ein Wiedersetzen der ICPI-Therapie versucht werden. Man muss allerdings in bis zu fast 30% der Fälle mit einem Wiederauftreten der stattgehabten Nebenwirkung rechnen (insbesondere nach Kolitis, Hepatitis oder Pneumonitis; [21]). Bei ICPI-induzierten Endokrinopathien wird die Entscheidung erleichtert, wenn diese durch geeignete Substitution behandelt werden können.

Fazit für die Praxis

Die Therapie mit ICPI mit ihrem ungewohnten Nebenwirkungsspektrum stellt den Gynäkologen vor Herausforderungen.

- Regelmäßige subtile Anamnese, allgemeine Untersuchung und Befunddokumentation vor und während der ICPI-The-

rapie helfen, Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen.

- Regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Leberwerten und Schilddrüsenwerten sind Standard.
- Neben Beschreibung und Graduierung der Nebenwirkungen sind in Kooperation mit den entsprechenden Fachärzten relevante Differentialdiagnosen auszuschließen. Invasive Diagnostik kann die entscheidenden Hinweise geben.
- Ab Schweregrad 2 steht das Unterbrechen der ICPI-Therapie und die angepasst dosierte Kortikoidtherapie im Zentrum der Behandlung. Die Therapie ist zügig zu beginnen.
- Bei Therapieresistenz soll auch der Einsatz des TNFa-Blockers Infliximab erwogen werden.
- Bei Schweregrad 3 kann die unterbrochene ICPI-Therapie unter Abwägung von Nutzen und Risiken und nur bei schneller Erholung im Einzelfall wieder angesetzt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Thomssen

Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle an der Saale, Deutschland
christoph.thomssen@medizin.uni-halle.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Thomssen: Honorare für Vorträge und aktive Teilnahme an Advisory Boards oder Forschungsunterstützung von folgenden Firmen erhalten: Amgen, Astra-Zeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Nanostring, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen, Vifor.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakraborty J, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA, National Comprehensive Cancer Network (2018) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 36(17):1714–1768

2. Calles A, Aguado G, Sandoval C, Álvarez R (2019) The role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 21(8):961–976
3. Chen J, Jiang CC, Jin L, Zhang XD (2016) Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann Oncol* 27(3):409–416
4. National Cancer Institute (2017) Common terminology criteria for adverse events Skala ((CTCAE) v5.0). https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Zugegriffen: 10. März 2022
5. de Azevedo SJ, de Melo AC, Roberts L, Caro I, Xue C, Wainstein A (2021) First-line atezolizumab monotherapy in patients with advanced BRAFV600 wild-type melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 34(5):973–977
6. Diamanti L, Picca A, Bini P, Gastaldi M, Alfonsi E, Pichiecchio A, Rota E, Rudà R, Bruno F, Villani V, Galiè E, Vogrig A, Valente M, Zoccarato M, Poretto V, Giometto B, Cimminiello C, Del Vecchio M, Marchioni E (2022) Characterization and management of neurological adverse events during immune-checkpoint inhibitors treatment: an Italian multicentric experience. *Neurol Sci* 43(3):2031–2041
7. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H, IMpower010 Investigators (2021) Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398(10308):1344–1357
8. Giancchetti E, Fierabracci A (2018) Inhibitory receptors and pathways of lymphocytes: the role of PD-1 in Treg development and their involvement in autoimmunity onset and cancer progression. *Front Immunol* 9:2374
9. Grossmann KF, Othus M, Patel SP, Tarhini AA, Sondak VK, Knopp MV, Petrella TM, Truong TG, Khushalani NI, Cohen JV, Buchbinder EI, Kendra K, Funchain P, Lewis KD, Conry RM, Chmielowski B, Kudchadkar RR, Johnson DB, Li H, Moon J, Eroglu Z, Gastman B, Kovacovics-Bankowski M, Gunturu KS, Ebbinghaus SW, Ahsan S, Ibrahim N, Sharon E, Korde LA, Kirkwood JM, Ribas A (2022) Adjuvant pembrolizumab versus IFN α 2b or ipilimumab in resected high-risk melanoma. *Cancer Discov* 12(3):644–653
10. GlaxoSmithKline (2020) GSK presents new data from the GARNET study demonstrating potential of dostarlimab to treat a subset of women with recurrent or advanced endometrial cancer (news release)
11. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, ESMO Guidelines Committee (2018) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29(Suppl 4):iv264–iv266
12. Ksienski D, Truong PT, Wai ES, Croteau NS, Chan A, Patterson T, Clarkson M, Hackett S, Irons S, Lesperance M (2021) Survival outcomes following discontinuation of ipilimumab and nivolumab for advanced melanoma in a population-based cohort. *Clin Oncol* 33(12):E561–E569
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Hogg D, Hill A, Carlino MS, Wolter P, Lebbé C, Schachter J, Thomas L, Hassel JC, Lorigan P, Walker D, Jiang J, Hodi FS, Wolchok JD (2015) Efficacy and safety in key patient subgroups of nivolumab (NIVO)

Management of immune-related adverse events (irAEs) – what needs to be respected?

The principles of immuno-oncology treatment have different spectra of side effects. In addition to acute treatment-related adverse events (AE), which sometimes lead to termination of treatment, there are also AEs that can occur after a latent time period, even long after discontinuation of the immuno-oncology agents, for example autoimmune reactions. Monitoring with respect to immune-related adverse events (irAE) is essential. It is decisive to estimate and grade the severity of possible AEs as well as to consider and exclude other differential diagnoses. The grading of the degree of severity of AEs using the Common Terminology Criteria for Adverse Events scale, is followed by clinical therapeutic reactions and consequences when necessary.

Keywords

Immune checkpoint inhibitors · Atezolizumab · Pembrolizumab · irAE · Corticosteroids

- alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naïve patients with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *Eur J Cancer* 51(Suppl 3):S664–S665
14. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. (2020) Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 38(1):1–10
15. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB (2017) Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist* 22(4):470–479
16. Oaknin A, Duska LR, Sullivan RJ et al (2019) Preliminary safety, efficacy, and pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization from GARNET, a phase I/II clinical trial of the anti-PD-1 monoclonal antibody, TSR-042, in patients with recurrent or advanced MSI-h and MSS endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 154(Suppl 1):17 (Soc Gynecol Oncol (SGO) Annu Meet Women Cancer (March 16–19, Honolulu) 2019)
17. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, Safra T, Italiano A, Mileskin L, Xu L, Jin F, Norwood K, Maio M (2022) Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 40(7):752–761
18. Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, Lontos M, Koutsoukos K, Zagouri F, Lambrinoukaki I, Dimopoulos MA (2021) How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 6(1):100011
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovic DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontiera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR, OAK Study Group (2017) Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 389(10066):255–265
20. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Maiya V, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA, IMpassion130 Investigators (2020) Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(1):44–59
21. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jayisimi I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K (2021) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 39(36):4073–4126
22. Song P, Zhang D, Cui X, Zhang L (2020) Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. *Thorac Cancer* 11(9):2406–2430
23. Sonpavde GP, Grivas P, Lin Y, Hennessy D, Hunt JD (2021) Immune-related adverse events with PD-1 versus PD-L1 inhibitors: a meta-analysis of 8730 patients from clinical trials. *Future Oncol* 17(19):2545–2558
24. Thill M, Friedrich M, Kolberg-Liedtke C, Albert US, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, Budach W, Dall P, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Heil J, Huober J, Jackisch C, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Nitz U, Park-Simon TW, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Witzel I, Wöckel A, Müller V, Janni W, Ditsch N (2021) AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with locally advanced and metastatic breast cancer: update 2021. *Breast Care* 16(3):228–235
25. Tural D, Ölmez ÖF, Sümbül AT, Artaç M, Özhan N, Akar E, Çakar B, Köstek O, Ekenel M, Erman M, Coşkun HŞ, Selçukbiricik F, Keskin Ö, Türköz FP, Oruç K, Bayram S, Yılmaz U, Bilgetekin I, Yıldız B, Şendur MAN, Paksoy N, Dirican A, Erdem D, Selam M, Tanrıverdi Ö, Paydaş S, Urağlı Z, Atağ E,

- Güncan S, Ürün Y, Alkan A, Kaya AO, Özyükseler DT, Taşkınaynatan H, Yıldırım M, Sönmez M, Başoğlu T, Gündüz Ş, Kılıçkap S (2021) Atezolizumab in patients with metastatic urothelial carcinoma who have progressed after first-line chemotherapy: results of real-life experiences. *Eur Urol Focus* 7(5):1061–1066
26. Weber JS, Köhler KC, Hauschild A (2012) Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 30(21):2691–2697
27. Yu H, Chen P, Cai X, Chen C, Zhang X, He L, Zhou Y, Hong S, Zhang B (2022) Efficacy and safety of PD-L1 inhibitors versus PD-1 inhibitors in first-line treatment with chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 71(3):637–644

Andrea Petermann-Meyer, Jens Panse, Tim H. Brümmendorf

Leben mit Krebs

Praktischer Ratgeber für Betroffene, Angehörige und Behandelnde

Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2021, 1. Auflage, 256 S., 18 Abb., (ISBN: 978-3-662-59165-9), Softcover 20,36 EUR



Der Ratgeber **„Leben mit Krebs“** richtet sich an Menschen mit Krebserkrankungen und ist das Resultat einer seit 2011 in Aachen bestehenden Veranstaltungsreihe mit begleitender Internetseite. In dieser Broschüre werden in einfühlsamer Sprache Themen, die Menschen mit einer Krebserkrankung während der Diagnosestellung, im Laufe der Therapie und in der Nachsorge beschäftigen, praxisnah und konkret behandelt. Die 5 inhaltlichen Kapitel beginnen alle mit dem Wort „**Hoffnung**“ (Hoffnung auf ein gutes Leben während und nach einer Krebserkrankung, Hoffnung auf gesundes Leben, Hoffnung auf ein abgesichertes Leben, Hoffnung für spezielle Gruppen, Hoffnung auf Alltag), was den optimistischen und ganzheitlichen Duktus des Ratgebers verdeutlicht. In Unterkapiteln werden alle denkbaren Themen zu konkreten Alltagsfragen (z.B. Tipps zum Arzt-Patient Gespräch, Bewältigungsstrategien von Nebenwirkungen, Komplementärmedizin, Sozialrecht, Patientenverfügung etc.) konkret adressiert. Daneben werden weitere reichende Themen zu Fragen, die über die Krebsdiagnose hinausgehen, in tröstender und hilfreicher Weise behandelt (z.B. Angst und Angstbewältigung, Spiritualität, Junge Erwachsene mit Krebs, Angehörige, Kinder krebskranker Eltern). Schließlich erhalten potentiell angstbesetzte Themen wie Sexualität oder Palliativmedizin ausreichend Raum, um ausführlich, tiefgründig und sehr einfühlsam behandelt zu werden.

Dem Ratgeber merkt man deutlich an, dass er von erfahrenen ärztlich, psychologisch, seelsorgerlich und sozialrechtlich Tätigen geschrieben ist. Medizinische Tipps sind evidenzbasiert und aktuell aber mit dem oft nötigen Spielraum, um eine persönliche Bewältigung beispielsweise von Nebenwirkungen zu ermöglichen. Die Themen allgemeiner Art sind so breit gehalten, dass für (fast) jeden Geschmack etwas Interessantes zu finden ist. Insgesamt tragen alle Kapitel dazu bei, viel Sicherheit zu schaffen, auch zu den Fragen, die sich viele nicht zu stellen trauen. Komplettiert wird die Broschüre wo möglich mit Hinweisen auf Internetseiten und weiterführende Literatur, Selbsthilfegruppen etc. sowie mit einem schlüssigen und hilfreichen Glossar.

Mir war es ein Vergnügen, diese Ratgeber-Broschüre zu lesen. Während der Lektüre stellte sich wiederholt der Wunsch ein, die Broschüre neben den Patienten und Patientinnen ebenfalls allen Personen, die professionell in der Betreuung von Menschen mit Krebserkrankungen tätig sind, ans Herz zu legen und nicht zuletzt auch in den Unterricht von Studierenden zu integrieren.

M. von Lilienfeld-Toal, Jena