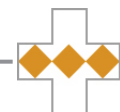


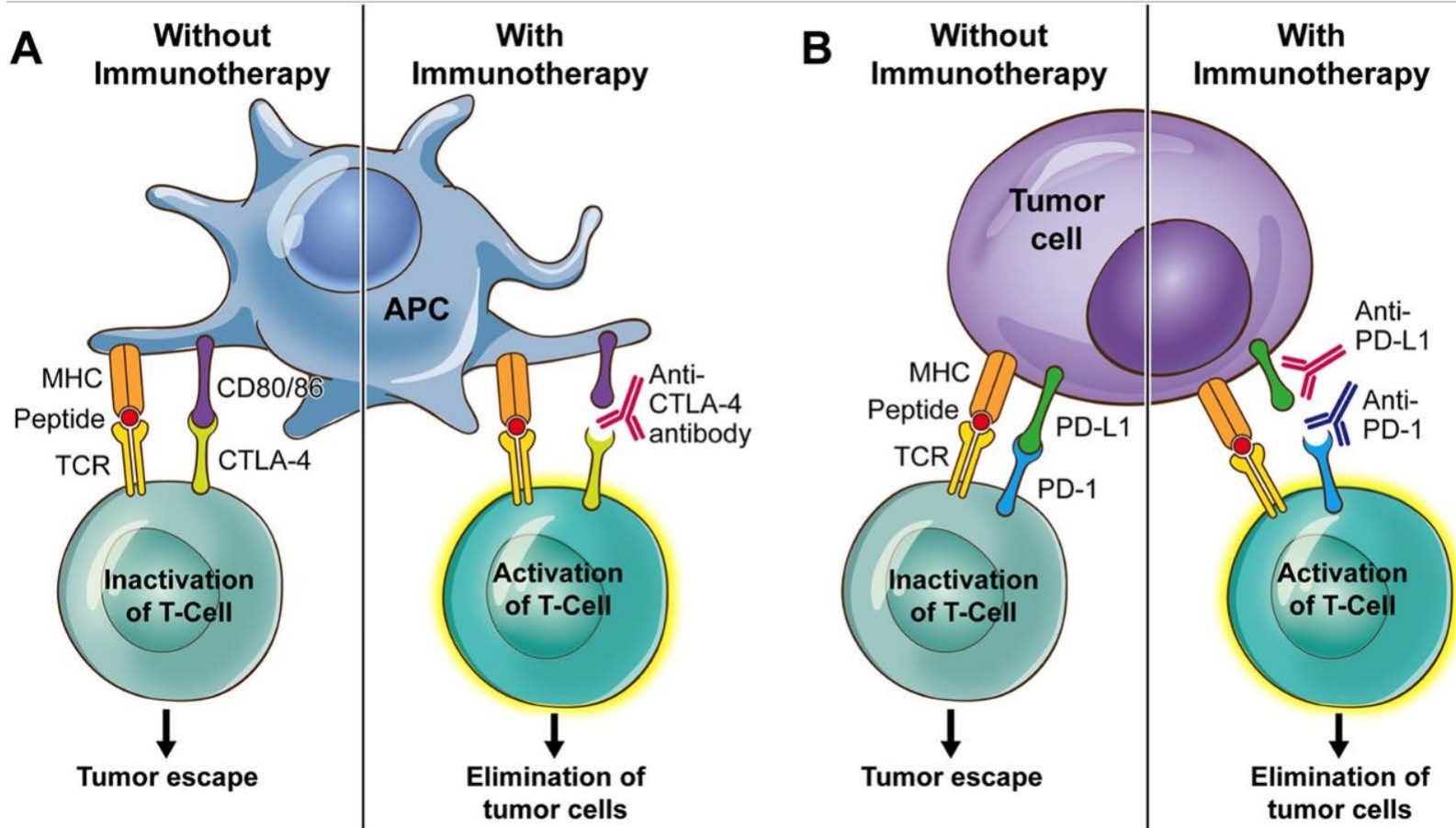
Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren

Dr. Stefanie Geisenhof
Klinik für Innere Medizin I



KLINIKUM DRITTER ORDEN
MÜNCHEN-NYMPHENBURG
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS

Was ist ein Checkpoint-Inhibitor?



Aktuelle Zulassungen (EMA)

Anti-CTLA-4

Ipilimumab (YERVOY®)

- Melanom
- Nierenzellkarzinom

Anti-PD-1

Nivolumab (OPDIVO®)

- Melanom
- NSCLC
- Nierenzellkarzinom
- Hodgkin-lymphom
- HNHSCC

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

- Melanom
- NSCLC
- M. Hodgkin
- Urothelkarzinom
- HNHSCC

Anti-PD-L1

Azetolizumab (TECENTRIQ®)

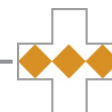
- Urothelkarzinom
- NSCLC
- SCLC
- Mammakarzinom

Avelumab (BAVENCIO®):

- Merkelzellkarzinom

Durvalumab (IMFINZI®)

- NSCLC



Allgemeines zu Nebenwirkungen

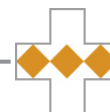
Einteilung

Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)

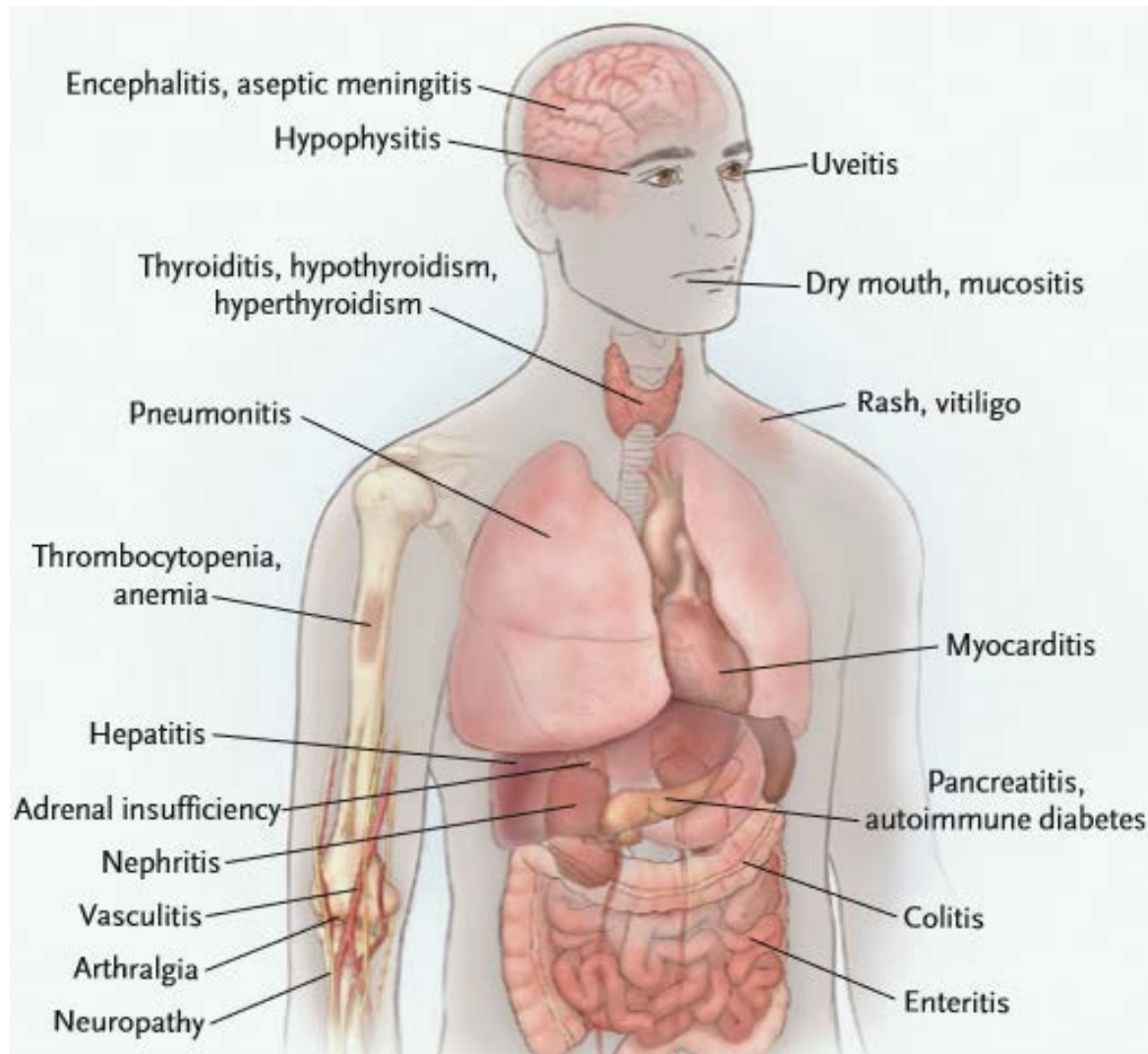
Grad 1 (mild) – Grad 4 (lebensbedrohend)

Zahlen für das Melanom

- Anti-PD-1: 17-21 % Grad 3-4
- Anti-CTLA-4: 20-28%
- Anti-CTLA-4 + Anti-PD-1: 45-59%



Wo treten Nebenwirkungen auf?



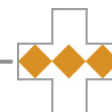
Wo treten Nebenwirkungen auf?

Häufig:

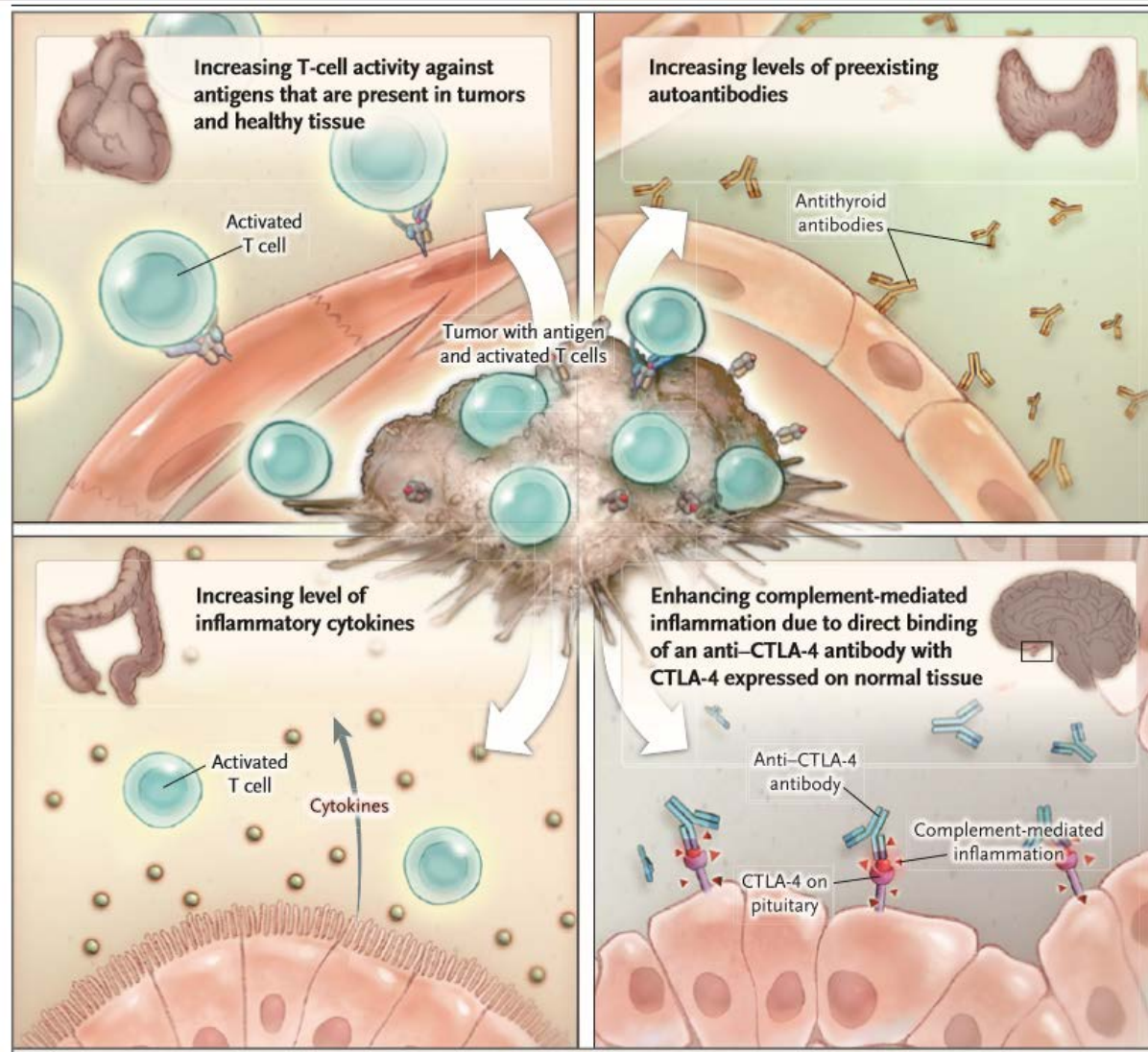
- Kutane Nebenwirkungen bis 62%
- Endokrinopathien unter Anti-PD-1 15%, unter Kombinationstherapie bis 28%
- Pneumonitis unter Anti-PD-1 bis 10%
- Kolitis v.a. bei Anti-CTLA-4, unter Kombinationstherapie bis 15%
- Hepatitis unter Kombinationstherapie bis 20%

Selten 1-5%:

- ZNS
- Herz



Warum treten Nebenwirkungen auf?

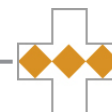


63-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom

Einleitung einer Immuntherapie mit Nivolumab

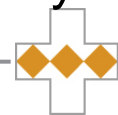
Nach 2 Monaten...ausgeprägte Müdigkeit

Verlauf TSH	
1,83 mU/l	(0,36-3,47)
0,18	
6,51	
34,29	FT4 0,46 ng/dl (0,76-1,46)
39,32	



Immunvermittelte Thyroiditis

- Unter Anti-PD-1: 5-10% unter Kombinationstherapie bis 20%
- Hyper- und Hypothyreose möglich
- Meist passagere Hyperthyreose und anschließende Hypothyreose
- Meist Grad 1-2
- Anti-TPO- und Anti-TSH-Rezeptor-Antikörper
- Therapie: Substitution der Schilddrüsenhormone, auch bei latenter Hypothyreose bei Symptomatik empfohlen
Hyperthyreose: Beta-Blocker
- Therapie kann unter Hormonsubstitution fortgeführt werden
- Vor jeder Gabe Bestimmung TSH und fT4 empfohlen
- CAVE Sekundäre Hypothyreose bei Hypophysitis



63-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom

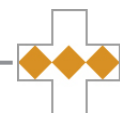
Nach 6 Monaten...

Schwäche, Abgeschlagenheit, ausgeprägte Müdigkeit

Klinische Untersuchung: Patientin dehydriert, hypoton und tachykard

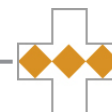
Kalium	6,6 mmol/l	(3,6-5,2)
Natrium	127 mmol/l	(135-145)

ACTH-Stimulationstest: Restsekretion der Nebennierenrinde ohne adäquaten Anstieg



Immunvermittelte Adrenalitis

- Häufigkeit: 1-4%
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Einleitung einer Therapie mit Hydrocortison und Fludrocortison
- Unter Hormonersatztherapie Fortsetzung der Immuntherapie möglich
- CAVE Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz bei Hypophysitis



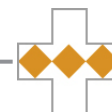
63-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom

Im selben stationären Aufenthalt:

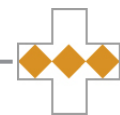
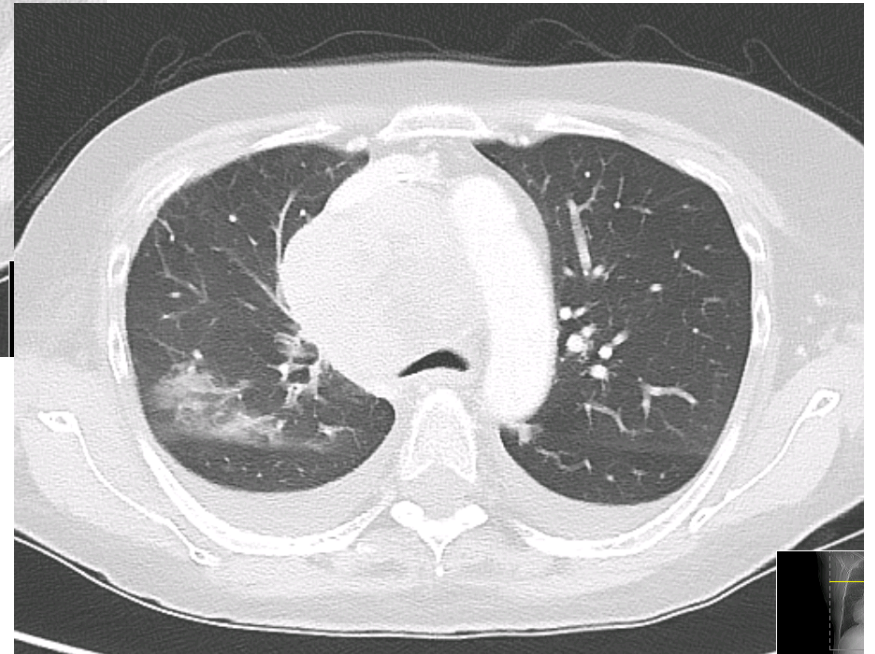
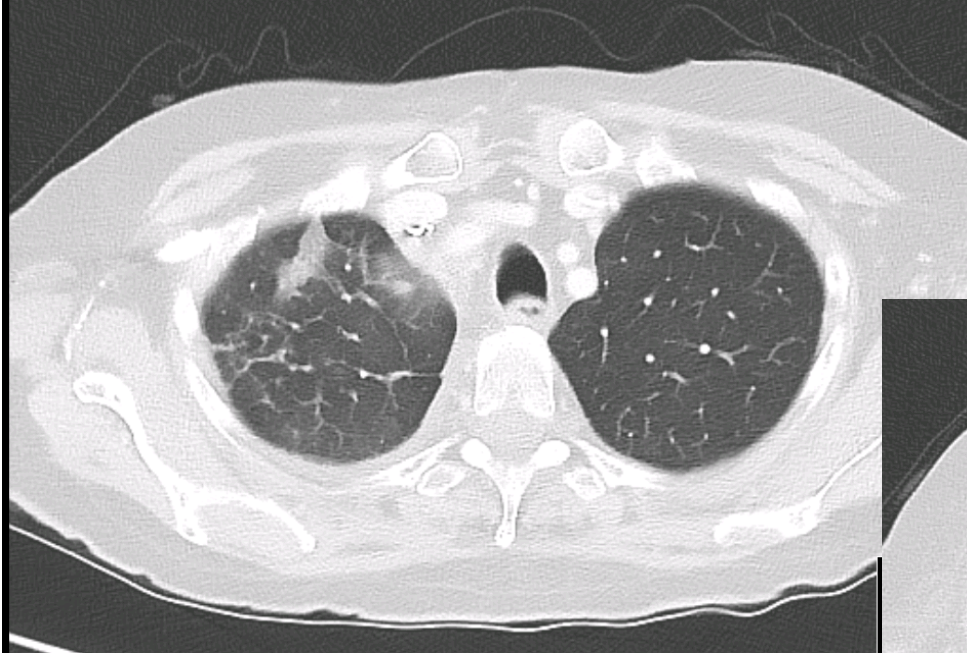
LDH	CRP
266 U/l (0-248)	1,27 mg/dl (0-0,3)
760 U/l	24 mg/dl

Klinik: leichter Husten

Blutkulturen: steril

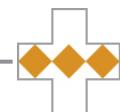


63-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom



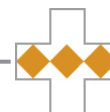
Immunvermittelte Pneumonitis

- Unter Anti-PD-1 3-10%, führt in 0,2-2% zum Tod
- 1/3 der Patienten bei Diagnosestellung asymptomatisch, häufigste Symptome sind Dyspnoe (53%), Husten (35%), Fieber (12%)
- Röntgen-Thorax meist unauffällig, Diagnosestellung durch CT, radiologischer Befund jedoch nicht spezifisch
- Bronchoskopie/BAL zum Ausschluss Infektion
- Pausierung Immuntherapie, Methylprednisolon 1-2 mg/kg/d, nach Besserung Ausschleichen über 4-6 Wochen
- Bei nicht auszuschließender bakterieller Infektion gleichzeitige antibiotische Abdeckung



Wie werden Nebenwirkungen behandelt?

- Immunsuppression Methylprednisolon 1-2mg/kg/d, Ausschleichen über 4 Wochen
- Bei schweren Verläufen (keine Besserung unter Methylprednisolon nach 3-4 Tagen)
=> Eskalation der Immunsuppression (z.B. Infliximab, Mycophenolat-Mofetil)
- Bei Endokrinopathien Hormonsubstitution, meist lebenslang



Wie werden Nebenwirkungen behandelt?



Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx225

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbone², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

¹Netherlands Cancer Institute, Division of Medical Oncology, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Gastroenterology, Kremlin Bicêtre Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; ³Department of Medicine, Dermatology Unit, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; ⁴Department of Pathology, Aberdeen University Medical School & Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK; ⁵Oncology Department, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland; ⁶Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; ⁷Department of Medicine V, Hematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany

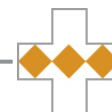
*Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland. E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

[†]Approved by the ESMO Guidelines Committee: May 2017.

General aspects of immune checkpoints blockade

Incidence and epidemiology

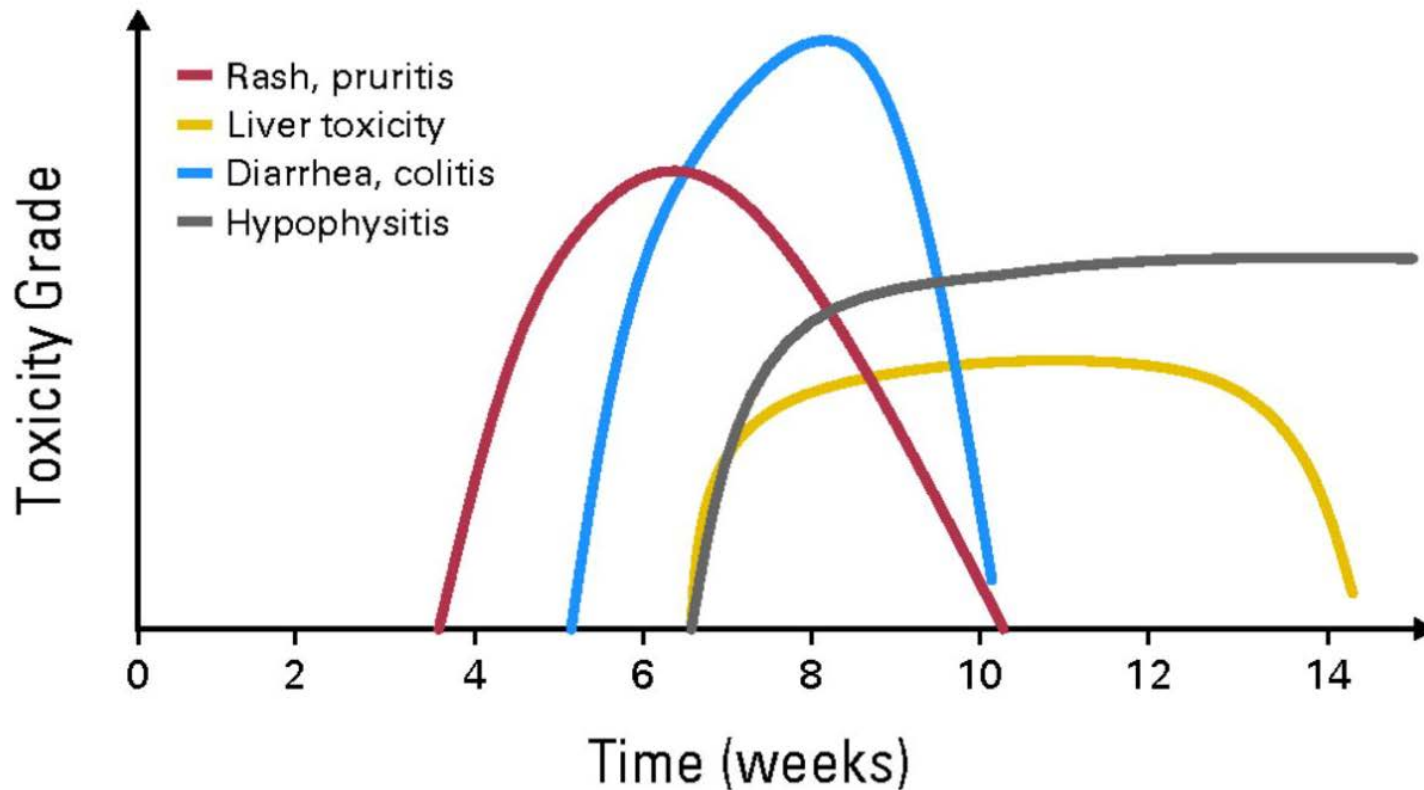
grade 3 to 4 toxicities, and 2.1% ipilimumab-related deaths have been reported in the first phase III trial [1]. The onset of these toxicities varies but usually starts within the first 8 to 12 weeks of initiation of treatment [an example of onset of adverse events



**KLINIKUM DRITTER ORDEN
MÜNCHEN-NYMPHENBURG**
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS

Wann treten Nebenwirkungen auf?

Am Beispiel Anti-CTLA-4 (Ipililumab):



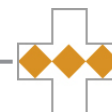
Wann treten Nebenwirkungen auf?

- Oft innerhalb von Wochen/wenige Monate (insbesondere Hautveränderungen)
- Nebenwirkungen wurden aber auch nach einem Jahr beginnend beschrieben
- Längere Behandlung resultiert nicht in einer erhöhten kumulativen Inzidenz
- Langzeitschäden (noch!) nicht bekannt



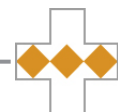
Gibt es Patienten mit einem höheren Risiko zu Nebenwirkungen?

- Bei vorbestehenden Autoimmunerkrankungen
 - Nebenwirkungen in bis zu 75%
 - Reaktivierung/Exazerbationen in bis zu 50%
- Nach Organtransplantation wurden Abstoßungsreaktionen beschrieben, Anti-PD-1 > Anti-CTLA-4
- Chronische Infektionen (HIV, HCV, HBV): kein erhöhtes Risiko bzgl. Nebenwirkungen oder Virusaktivierung



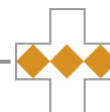
Gibt es einen Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Wirkung der Therapie?

- In Studien kontroverse Ergebnisse
- Bei Melanom Zusammenhang zwischen Auftreten von Vitiligo und Ansprechen
- Das Auftreten von Nebenwirkungen ist jedoch kein Muss für ein Therapieansprechen



Beeinflusst eine immunsuppressive Behandlung der Nebenwirkungen den Therapieerfolg?

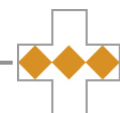
- Nicht prospektiv untersucht
- Retrospektiv insgesamt kein Einfluss, jedoch evtl. abhängig von der Art der Immunsuppression (z.B. Interleukin-17 Antikörper)



Dürfen Patienten unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren geimpft werden?

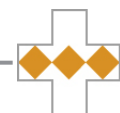
Review bzgl. Grippeimpfung:

- Keine erhöhte Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen
- kein Einfluss auf den Schweregrad
- Grippeimpfung ist empfohlen unter Immuntherapie



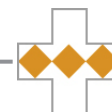
Kann die Immuntherapie bei Nebenwirkungen fortgeführt werden?

- Abbruch indiziert nach lebensbedrohlicher NW
 - Bei 7-12% unter Anti-PD-1-Therapie
 - Bei 9-16% unter Anti-CTLA-4
 - Bei 39% unter Kombinationstherapie
- Die meisten therapieassoziierten NW verschwinden innerhalb von Wochen/Monaten nach immunsuppressiver Therapie, Fortführung möglich
- Aber: In einer Studie bei NSCLC: nach Wiederbeginn PD1-Inhibitor in 24 % Wiederauftreten



Fazit

- Vor Therapieeinleitung umfassende Aufklärung von Patienten und Angehörigen
- Neue Symptome können immunvermittelte NW sein
- Häufig: Hautreaktionen, Endokrinopathien, Pneumonitis, Colitis, Hepatitis
- Auch an seltene Nebenwirkungen denken
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit, besonders bei Patienten mit speziellen Vorerkrankungen
- Schnelle Diagnose und Therapie können Morbidität und Mortalität senken



Quellen:

Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2018;378:158-68

Heinzerling L, de Toni E, Zimmer L: Checkpoint Inhibitoren und Nebenwirkungen, Deutsches Ärzteblatt, 2019, Jg116, Heft 8

Haanen JBAG, Carbone F, K.Jordan et al, Management of Toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol, 2017;28: iv119-iv142

Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME, et al. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease, Ann Intern Med 2018;168(2):121-130

Chong CR et al. Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors (ICI). A Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis 2019 Mar 15

