Im Fokus

Nebenwirkungen bei der Checkpointinhibition

Die Behandlung mit Immuncheckpoint-inhibitoren ist mit einer Reihe zum Teil schwerwiegender Nebenwirkungen assoziiert. Diese frühzeitig zu erkennen ist ein wesentlicher Bestandteil des Nebenwirkungsmanagements. Im Rahmen des 6th European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meetings betrachteten Dermatologen daher häufige sowie seltene Nebenwirkungen dieser Therapie. Allerdings, so bedauerte Axel Hauschild, Kiel, gäbe es in der Literatur immer noch keine einheitliche Definition für die Nebenwirkungen. So stelle sich beispielsweise die Frage, was eine Nebenwirkung „of special interest“ sei. Zu den häufigen Nebenwirkungen der Immuntherapie zählten mit einer Inzidenz von mehr als 10 Fällen pro 1.000 Personenmonaten unabhängig vom Schweregrad Diarrhö, Fatigue, Übelkeit, Juckreiz und Hautausschlag, erklärte Caroline Robert, Paris, Frankreich. In der Mehrzahl seien diese Nebenwirkungen leicht (WHO-Grad 1/2). Unter Nebenwirkungen „of special interest“ fallen laut Robert eine Erhöhung der Transaminasen (ALT), Kolitis, Hyper- und Hypothyreoidismus, Hypophysitis sowie Pneumonitis.

Neben der Behandlung der toxisitätsbedingten Symptome sei immer auch die Frage nach der Fortsetzung der Immuntherapie zu stellen. In diesem Zusammenhang schlug Robert ein Vorgehen wie kürzlich von Celine Boutros und Kollegen beschrieben vor [Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(8):473-86]. Wesentlich für das Management sei dabei der Schweregrad nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), betonte Robert:

- Grad 1: Fortführung der Immuntherapie mit konsequenter Beobachtung und bei Verschlechterung entsprechendem Handeln.
- Grad 2: Unterbrechung der Immuntherapie – eine Ausnahme sieht sie beim Hautausschlag und endokrinen Toxizitäten – und Fortführung der Immuntherapie nach Symptombesserung (Grad 1). In Erwägung zu ziehen sei der Einsatz von Glukokortikoiden (0,5–1 mg/kg/Tag), wenn die Symptome länger als 5–7 Tage andauerten.

- Grad 3–4: Abbruch der Immuntherapie – auch hier die Ausnahme bei Hautausschlag und endokrinen Toxizitäten –, Behandlung mit Glukokortikoiden (1–2 mg/kg/Tag), möglicherweise Hospitalisierung. Dabei, so Robert, solle die Kortikoidtherapie fortgeführt werden, bis zu einer Besserung hin zu Grad 1. Anschließend könne sie über vier Wochen ausgeschlichen werden. Führe dies zu keiner Besserung, müsse eine alternative immunsuppressive Therapie erwogen werden.

Häufige Nebenwirkungen, so Robert, seien zwar nicht vorhersehbar, aber gut zu beherrschen, auch wenn sie noch Optimierungsbedarf sieht. Insbesondere die kontinuierliche Schulung der Kollegen sei wichtig.

Grundsätzlich, erklärte Lucie Heinzerling, Erlangen, könnten alle Organsysteme durch die Immuntherapie beeinträchtigt werden. Sie rechnet damit, dass sich mit dem zunehmenden Einsatz das Spektrum der Nebenwirkungen noch erweitert. Daher sei eine genaue Dokumentation ein wichtiger Aspekt, der an der Universität von Erlangen dazu geführt habe, ein Nebenwirkungsregister von Checkpointinhibitoren aufzubauen. Sie fordert dazu auf, entsprechende Fälle an das Register zu melden [Lucie.Heinzerling@uk-erlangen.de]. Dies, so Heinzerling, sei insbesondere für seltene Nebenwirkungen wie z. B. Myositis wesentlich.

Wichtig sei es, schon früh auf Hinweise zu achten. Daher müssten die Hausärzte, Patienten und ihre Angehörigen mit einbezogen werden. Jedes neue Symptom müsse dem behandelnden Onkologen gemeldet werden. Dabei verwies sie nochmals darauf, dass Patienten in der Hoffnung auf Lebensverlängerung Nebenwirkungen eher in Kauf nehmen würden. Dem müsse man durch entsprechende Aufklärung und Begleitung Rechnung tragen. Bei frühzeitiger Diagnose und adäquater Therapie klängen die seltenen Nebenwirkungen – mit Ausnahme der endokrinologischen und der neurologischen Komplikationen – in der Mehrzahl der Fälle wieder ab.

Doris Berger

zielgerichtete Therapie ein starkes Argument für diese Behandlungsoption sei.

Einfluss auf den Phänotyp

Das rasche Ansprechen führt aber Ribas zufolge auch immer wieder zu der Überlegung, mit der zielgerichteten Therapie zu beginnen und danach die Immuntherapie einzusetzen. Dieses Konzept bereite ihm Sorgen. Grund dafür seien Daten aus dem Labor. Demnach habe sich der Phänotyp von Melanomzellen verändert, die mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden. Man könnte womöglich mit der BRAF-Inhibition einen gegen Immuntherapie resistenten Phänotyp unterstützen. Schadendorf verwies hingegen auf Daten, die einen positiven Effekt der BRAF- plus MEK-Hemmung auf das Immunsystem belegen. So gebe es etwa Hinweise darauf, dass zielgerichtete Therapien einen Zustrom von T-Zellen in Melanommetastasen förderten [Frederick DT et al. Clin Cancer Res. 2013;19(5):1225-31].

Die Rolle von Resistenzen

Eines der emotionalsten Argumente sei die Resistenzbildung unter der zielgerichteten Therapie, erklärte Schadendorf. Bedrohlich wirkten Resistenzen auf BRAF- und MEK-Inhibitoren vor allem, weil man befürchte, dass die Erkrankung dann „explodiere“. Betrachte man aber Daten aus COMBI-d, so zeige sich, dass 30 % der Patienten ihre Therapie nach dem Progress weitergeführt hätten [Long GV et al. Lancet. 2015;386(9992): 444-51]. Diese Patienten hätten also einen gewissen Nutzen gehabt und ihre Erkrankung habe sich entgegen der Befürchtungen mit dem Progress nicht rapide verschlechtert.

Zukünftig Kombinationen?

Trotz der Argumente für und wider betonte Ribas, dass für Melanompatienten hervorragende Therapien zur Verfügung stünden. Zukünftig könnte ein dritter Ansatz der Entscheidung zwischen zielgerichteter und Immuntherapie für die Erstlinie etwas an Gewicht nehmen: erste Studien zur Kombination beider Therapieoptionen liefen bereits. Kim Jené

Dabrafenib plus Placebo über die Jahre zugenommen: Nach einem Jahr habe sie bei 6 % gelegen (74 vs. 68 %), nach drei

Jahren bereits bei 12 % (44 vs. 32 %). Dabei dürfe man nicht vergessen, dass das rasche Ansprechen der Patienten auf die

Bericht vom 6th European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting vom 30. Juni bis 1. Juli 2016 in München