Melanom: Breites Spektrum an Nebenwirkungen unter Anti-PD-1-Antikörpern

Anti-PD-1-Antikörper sind eine effektive Therapieoption beim metastasierten Melanom und anderen Krebsarten. Allerdings können sie immunbedingte unerwünschte Ereignisse induzieren.

Immunbedingte Nebenwirkungen von Anti-PD-1-Antikörpern können Haut, Gastrointestinaltrakt, Leber, Hormon- und andere Organsysteme betreffen und auch noch einige Zeit nach Therapiebeginn, womöglich sogar nach Absetzen der Medikamente auftreten. In seltenen Fällen wurden auch lebensbedrohliche und tödliche immunbezogene unerwünschte Ereignisse beobachtet. Daher sind adäquate Diagnose und Management dieser Nebenwirkungen essenziell.

Deshalb wurden in einer retrospektiven Studie an 15 Hautkrebszentren in Deutschland und der Schweiz 496 Patienten mit metastasiertem Melanom analysiert, die Pembrolizumab oder Nivolumab erhielten. In der Studie wurden

242 Nebenwirkungen bei 138 Patienten beobachtet, am häufigsten Hautreaktionen, z. B. Juckreiz, Rash, Ekzem, Vitiligo, Alopezie, lichenoiden und zytotoxische Reaktionen. Sie betrafen 8,7 % der Patienten. Nur 3 Hautreaktionen wurden als Grad 3 klassifiziert, alle anderen als Grad 1–2. Sie konnten, sofern erforderlich, mit topischen Kortikosteroiden oder systemischen Antihistaminika behandelt werden. 4,2 % der Patienten litten an gastrointestinalen Nebenwirkungen, darunter Diarrhö, Kolitis, Bauchschmerzen, Koprostase, Xerostomie und Ösophagitis. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht, nur 4 vom Grad 3.

Hepatitis traten bei 2,2 % der Patienten auf, alle vom Grad 3/4 und mit

Kortikosteroiden behandelbar. 2 Hepatitis besserten sich, persistierten aber weiterhin, alle anderen heilten ab.

Endokrine Erkrankungen wie Hypo- und Hyperthyreose, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz und Diabetes wurden bei 6 % der Patienten beobachtet, etwa 25 % davon vom Grad 3/4. 2 Patienten entwickelten Niereninsuffizienz/Nephritis. Beide Patienten sprachen gut auf Kortikosteroide und eine i. v.-Substitution von Elektrolyten an.

Fazit: Anti-PD-1-Antikörper können vielfältige immunbedingte unerwünschte Ereignisse auslösen. Es ist wichtig, diese zu kennen, um die Diagnose umgehend stellen und das Management verbessern zu können. Die Therapie mit PD-1-Antikörpern muss nur bei schweren Nebenwirkungen unterbrochen werden. Die Patienten sollten jegliche Symptome ihrem Arzt melden. *Judith Neumaier*

Hofmann L et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209.

Checkpointhemmer beim Melanom: Nebenwirkungen meist geringgradig

Checkpointhemmer haben etwa in der Behandlung des Melanoms an Bedeutung gewonnen. Bisherige Erfahrungen lassen erste Hinweise auf das Ausmaß und das Spektrum unerwarteter Wirkungen zu.

Retrospektiv wurden die Daten von 4 Studien zur Nivolumab-Monotherapie analysiert (Phase-III-Studien CheckMate-037 und -066 sowie 2 Phase-I-Studien). In einer der beiden Phase-I-Studien sowie in CheckMate 037 waren die Patienten zuvor bereits mit Ipilimumab behandelt worden (n = 312; 54 %). Nach Ende der Ipilimumab-Behandlung mussten mindestens 6 Wochen bis zum Therapiebeginn mit Nivolumab vergangen sein.

Bei den Befunden von insgesamt 576 Melanompatienten – 474 aus den CheckMate-Studien – mit einem medianen Follow-up von 7,2 Monaten lag der Fokus auf Nebenwirkungen mit potenziell immunologischem Auslöser, die eine re-

gelmäßige Überwachung erforderlich machten und bei denen eine Immunsuppression mit bzw. ohne endokrine Substitutionsbehandlung nötig war.

Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit der Immuntherapie bei 71 % der Patienten beschrieben, bei 10 % vom Grad 3 oder 4. Am häufigsten waren Fatigue (24,8 %), Pruritus (17,2 %), Diarrhö (12,7 %) sowie Exantheme (12,7 %) und Übelkeit (12 %). Nebenwirkungen aller Schweregrade mit potenziell immunologischem Auslöser wurden bei 49 % der Patienten dokumentiert, solche vom Grad 3/4 nur bei 3,6 %. Vorrangig betroffen waren die Haut (34 %), der Gastrointestinaltrakt (13,4 %), das Hormonsystem (7,8 %) und die Leber

(4,2 %). Knapp 4 % der Nebenwirkungen mit möglichem immunologischem Auslöser waren vom Grad 3/4. Um sie in den Griff zu bekommen, erhielt fast jeder 4. Patient systemische Kortikosteroide. Im Allgemeinen hatten sich die immunologisch bedingten Nebenwirkungen innerhalb von 1–2 Monaten nach Therapiebeginn zurückgebildet.

Die objektive Ansprechraten auf die Behandlung mit dem Checkpointhemmer betrug 31,4 % (n = 181). Sie lag bei jenen Patienten signifikant höher, bei denen immunologisch bedingte Nebenwirkungen aufgetreten waren: bei Patienten mit Grad 1/2 bei 46,7 %, bei denen mit mindestens Grad 3 bei 84,6 %.

Fazit: Die meisten Nebenwirkungen bei Melanompatienten während einer Nivolumab-Therapie sind nur schwach ausgeprägt und bei entsprechendem Management nur vorübergehend. *Peter Leiner*

Weber JS et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(7):785-92.