Punkte sammeln auf ...

SpringerMedizin.at

Das DFP-E-Learning ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

Teilnahmemöglichkeiten:

DFP Punkte Online, per Post, Fax oder eMail

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum jeweils angegebenen Datum eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen auf unserer Website unter <http://www.springermedizin.at/> zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per eMail (eingescannter Test) an: susanna.hinterberger@springer.at

Approbation

Diese Fortbildungseinheit wird mit 3 DFP Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Susanna Hinterberger
E-Mail: susanna.hinterberger@springer.at
SpringerMedizin.at

DFP-Fortbildung

Nina Buchtele · Peter Schellongowski

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Intensivstation 13i2, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Nebenwirkungen nach Immuntherapie in der Hämatologie und Onkologie

Inhalt

Was sind Immuntherapien?

Nebenwirkungen von Immuntherapien verstehen

Wann und wie häufig treten Nebenwirkungen nach Immuntherapien auf?

Die Evaluation des Patienten nach Erhalt von Immuntherapie

DFP-Fragen

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich

Lecture Board

P. Balcke, St. Pölten
W. Hilbe, Wien
M. Köller, Wien
R. Koppensteiner, Wien
I. Lang, Wien
K. Machold, Wien

C. Marosi, Wien
I. Pabinger, Wien
E. Pohanka, Linz
G.-H. Schernthaner, Wien
M. Steurer, Innsbruck
F. Thalhammer, Wien

M. Trauner, Wien
F. Weidinger, Wien
C. Wenisch, Wien
G. Zollner, Graz
J. Zwerina, Wien

Tumorzellen exprimieren Check-point-Inhibitoren um vor körpereigenen Überwachungsmechanismen geschützt zu sein

Modifizierte, körpereigene T-Zellen können als CAR-T cells Oberflächen-Antigene von malignen Zellen erkennen

Tumorzellen sind bis dato nur für das hormon-refraktäre Prostatakarzinom zugelassen

Nebenwirkungen nach Immuntherapien manifestieren sich am häufigsten als autoimmunologische Phänomene

Was sind Immuntherapien?

Immuntherapien beeinflussen das körpereigene Immunsystem, um maligne Zellen erkennen und adäquat agieren zu können.

Seit den 1980er Jahren begann sich die Tumorforschung intensiv mit Immunologie, sowie Zell- und Molekularbiologie in Zusammenhang mit malignen Erkrankungen zu beschäftigen. Bahnbrechende Forschungsergebnisse über diese komplexen Interaktionen ermöglichten folglich die Entwicklung neuer Substanzklassen zur gezielten, individualisierten Tumorthherapie.

Tumorzellen besitzen die Möglichkeit- unter anderem durch Verdeckung ihrer Erkennungsmerkmale und Freisetzung von immunsuppressiven Zytokinen- der Erkennung des Immunsystems, insbesondere durch T-Zellen, zu entkommen. Die Expression von Checkpoint-Inhibitoren durch die Tumorzelle gibt ihr eine weitere Möglichkeit diesem körpereigenen Überwachungsmechanismus zu entkommen.

1987 wurde in diesem Zusammenhang CTLA-4 als Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie, die vorrangig von aktivierten T-Zellen exprimiert wird, erstmalig beschrieben [1] – welches heute den Angriffspunkt von Ipilimumab darstellt, dem ersten zugelassenen Checkpoint-Inhibitor. In den frühen 90er Jahren folgte die Entdeckung von PD-1 [2], ein von apoptotischen Thymozyten exprimiertes Immunglobulin, sowie seines Liganden PD-L1. Diese wiederum werden unter anderem von Pembrolizumab (PD-1) bzw. Atezolizumab (PD-L1) als Therapieziel genutzt.

Im Bereich der hämatologischen Forschung, wurde mit dem Konzept der „Umleitung“ von T-Zellen zur neuerlichen Erkennung von malignen Zellen eine komplett neue Therapiestrategie etabliert. Durch Modifikation von T-Zellen mit chimären Antigen-Rezeptoren (CAR) oder Verabreichung von bispezifischen Antikörpern (bi-specific T-cell engager; BiTE), wird den körpereigenen T-Zellen wieder die Möglichkeit gegeben, Oberflächen-Antigene von malignen Zellen zu erkennen und eine suffiziente Immunantwort hervorzurufen. Die derzeit bereits zugelassenen Therapien, die diesen Wirkmechanismus nutzen, sind alle gegen CD19 gerichtet und werden dementsprechend für Erkrankungen, die durch maligne, CD19+ B-Zellen gekennzeichnet sind, eingesetzt. Der erste BiTE Blinatumomab wurde 2015 in der EU zur Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) zugelassen. Die CAR-T Cell Therapie wurden 3 Jahre später als Therapieoption für die ALL sowie das großzellige B-Zell Lymphom eingeführt [3].

Auch die am meisten erprobte Therapie zur Adaptierung des Immunsystems – die Impfung – findet heute Verwendung in der modernen Krebstherapie. Der zugrundeliegende Effekt wird hierbei durch eine autologe, für den Patienten individualisierte, Tumorzellen bewerkstelligt. Hierbei werden patienteneigene Tumorzellen entnommen und bestrahlt, um anschließend mit einem immunverstärkenden Adjuvans wieder appliziert zu werden. Das einzige in der EU zugelassene Therapeutikum dieser Substanzklasse ist Sipuleucel-t, welches 2013 zur Therapie des hormon-refraktären Prostatakarzinoms zugelassen wurde (■ Tab. 1).

Eine ausführliche Übersicht von Thorsten Füreder über Immuntherapien in der Onkologie ist 2017 in der Wiener Klinischen Wochenschrift Education erschienen und frei zugänglich [4].

Nebenwirkungen von Immuntherapien verstehen

Ihrem Wirkmechanismus geschuldet – der Aktivierung des körpereigenen Immunsystems – manifestieren sich Nebenwirkungen nach Immuntherapie typischerweise als (auto)immunologische Phänomene. Dementsprechend unterscheiden sich Pathomechanismus – und nachfolgend das Management – dieser Nebenwirkungen von denen, die nach konventioneller Chemotherapie auftreten, die hauptsächlich auf Toxizität und Infektionen zurückzuführen sind.

Nebenwirkungen nach CAR-T Cell Therapie bzw. Einsatz von Bi-specific T-Cell engagers manifestieren sich in den meisten Fällen typischerweise als Folge der Aktivierung von körpereigenen Immunzellen im Sinne eines *Cytokine-release syndromes* manifest als hohes Fieber, Hypotension und Multiorgan Toxizität. Eine weitere relativ spezifische Nebenwirkung ist, bedingt durch die neurologische Toxizität der Therapie, klinisch auffällig als Delir, Vigilanzveränderung, diverse fokale Beeinträchtigungen, oder die Folgen eines zerebralen Ödems. Bis dato konnte der Pathomechanismus hierfür nicht vollständig erklärt werden. Passive Diffusion von freigesetzten Zytokinen [5] und der Einstrom von CAR-T Cells im zentralen Nervensystem aufgrund einer herabgesetzten Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke werden diskutiert [6–8].

Tab. 1 Zugelassene Immuntherapien

	Angriffs- punkt	Vertreter	Anwendungsgebiet	Zulassung
Immun- Checkpoint Inhibitoren	CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)	Melanom, Nierenzellkarzinom, Kolorektales Karzinom	2011 ^a
	PD-1	Pembrolizumab (Keytruda®)	Melanom, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Hodgkin Lymphom, Großzelliges B-Zell Lymphom, Urothelkarzinom, Magenkarzinom, Zervixkarzinom	2015 ^a
	PD-1	Nivolumab (Opdivo®)	Melanom, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Hodgkin Lymphom, Kolorektales Karzinom, Hepatozelluläres Karzinom	2015 ^a
	PD-1	Cemiplimab (Lipitay®)	Kutanes Plattenepithelkarzinom	2018 ^b
	PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq®)	Urothelzellkarzinom, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Mammarkarzinom	2017 ^a
	PD-L1	Avelumab (Bavencio®)	Merkelzellkarzinom, Urothelzellkarzinom	2017 ^a
	PD-L1	Durvalumab (Imfinzi®)	Urothelzellkarzinom, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	2018 ^a
CAR-T cells	CD19	Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Akute lymphatische Leukämie, Großzelliges B-Zell Lymphom	2018 ^a
	CD19	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)	Großzelliges B-Zell Lymphom	2018 ^a
Bispecific T-cell engager	CD19	Blinatumomab (Blincyto®)	Akute lymphatische Leukämie	2015 ^a
Vakzinen	–	Sipuleucel-t (Provenge®)	Prostatakarzinom	2013 ^a

^aZulassung als Arzneimittel für die Europäische Union durch die European Medicines Agency

^bZulassung als Arzneimittel für die Vereinigten Staaten von Amerika durch die Federal Drug Association; Zulassung für die Europäische Union noch ausständig

In Bezug auf die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren können sich durch die Infiltration von Immunzellen in gesundes Gewebe Nebenwirkungen als immunvermittelte Erkrankungen in nahezu jedem Organ manifestieren: Haut, Gastrointestinaltrakt, Lunge, Niere, Leber, Auge, endokrinen Organen und dem zentralen Nervensystem. Gerade diese – oft als unspezifische Symptome präsenten – Nebenwirkungen stellen eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar, weswegen ein geschultes Bewusstsein zur Erkennung dieser umso wichtiger ist. Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboranalyse und bildgebende Verfahren sind unerlässlich für die Diagnose und die Therapie potentiell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen.

Daten über Nebenwirkungen

Wissenschaftliche Evidenz für immuntherapeutische Nebenwirkungen wird einerseits in klinischen Studien und andererseits im Rahmen der *Postmarketing Surveillance* sowie *Vigilance* nach der Zulassung des Arzneimittels generiert. Während für ersteres nur Daten von Studienpatienten verwendet werden können, fließt für letzteres jeder Patient ein, dem das Medikament verschrieben wird. In der *Postmarketing* Überwachung können durch die große „Fallzahl“ insbesondere seltene Nebenwirkungen erkannt, aufgrund des rein beobachtenden Charakters allerdings keine definitive Kausalität rückgeschlossen werden.

Für die *Postmarketing Surveillance* ist der Hersteller des Arzneimittels zuständig, wofür in den meisten Fällen *Big Data* zum sogenannten *Data-Mining* verwendet werden; hierfür werden große Datenmengen aus elektronischen Krankenakten mit Hilfe von aufwendigen statistischen Methoden analysiert, um neue Querverbindungen und Trends zu erkennen – wie zum Beispiel das gehäufte Auftreten von spezifischen, seltenen Nebenwirkungen nach Gabe bzw. Verschreibung eines Arzneimittels. Die *Postmarketing Vigilance* stellt im Gegensatz dazu ein System dar, in dem Nebenwirkungen vom behandelnden Arzt direkt gemeldet werden können [9].

Arzneimittel, die am längsten zugelassen sind und am häufigsten verabreicht werden, haben dementsprechend das am besten bekannte Sicherheitsprofil. In Bezug auf Immuntherapie sind dies die Checkpointinhibitoren Ipilimumab, Pembrolizumab und Nivolumab.

Obwohl die Assoziation einer Nebenwirkung mit einem Medikament oft scheinbar objektiv dargestellt wird, muss im Hinterkopf bleiben, dass diese Beurteilung letzten Endes im Ermessen des Prüfarztes obliegt. Die Empfehlungen legen zwar fest, dass sowohl der zeitliche Zusammenhang,

Jedes Organ kann von autoimmun-medierten Nebenwirkungen betroffen sein

Postmarketing Surveillance und Vigilance liefern Daten über Nebenwirkungen nach erfolgter Medikamentenzulassung

Verwendung von Big Data zur Auswertung von Sicherheitsaspekten

Oft ist eine Rückführung einer Nebenwirkung auf ein Immuntherapeutikum nur ein Verdacht

Klassifikation nach Schweregrad der Nebenwirkung nach Checkpoint-Inhibitoren in 5 Klassen

Fieber, Hypotonie und Hypoxie als Leitsymptome des Cytokine Release Syndrome

Tab. 2 Einteilung des Schweregrads von Nebenwirkungen

	Schweregrad	Definition	Intervention
Grad I	Mild	Asymptomatisch oder milde Symptome, klinische oder diagnostische Beobachtung	Keine
Grad II	Moderat	Einschränkung von alltäglichen Verrichtungen (Essenszubereitung, Einkaufen, etc.)	Minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention
Grad III	Schwer	Schwer bzw. medizinisch bedeutsam aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Einschränkung der Selbstpflege (Körperpflege, Bekleidung, selbstständige Nahrungsaufnahme, etc.)	Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung notwendig
Grad IV	Lebensbedrohlich	Akut lebensbedrohlich	Dringende Intervention
Grad V	Zum Tod führend	–	–

Modifiziert nach CTCAE Grading Scale V5.0 [10]

als auch eine Verbesserung der Symptome nach Absetzen des Agens eine Kausalität nahelegt, allerdings ist das bei spät auftretenden Nebenwirkungen nach Immuntherapie umso schwieriger zu beurteilen.

Ein Kriterium für einen Studienabbruch in klinischen Studien ist in der Regel ein Auftreten von schweren Nebenwirkungen, die mit der Prüfsubstanz in Verbindung gebracht werden könnten. Eine rezente Meta-Analyse über Immuntherapie assoziierte Nebenwirkungen zeigte allerdings, dass in 5 % der Patienten in der Placebogruppe – die dementsprechend keine Immuntherapie erhielten – die Studienteilnahme aufgrund der vermeintlich Studienmedikation-assoziierten Nebenwirkungen abgebrochen wurden [10] – der Anteil von Studienabbrüchen in den Verum-Gruppen war vergleichbar.

Alle auftretenden Nebenwirkungen müssen außerdem immer in Anbetracht der oftmals zusätzlich verabreichten Therapie beachtet werden – während Checkpoint Inhibitoren oft mit begleitender Chemotherapie verabreicht werden, wird für den BiTE Blinatumomab lediglich eine Vortherapie mit Dexamethason empfohlen und CAR-T Cell Therapie in der Regel ohne Begleittherapie jedoch nach Verabreichung einer sogenannten lymphodepletierenden (Chemo)Therapie durchgeführt.

Klassifikation von Nebenwirkungen

Die Klassifikation Immuntherapie-assoziiierter Nebenwirkungen wird in klinischen Studien nach Schweregrad und Organsystem angegeben, welche auch in diesem *Educational* weiterführend verwendet wird. Zur Einteilung werden 5 Klassen (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich und zum Tod führend) mit dementsprechend notwendigen Handlungen unterschieden (■ Tab. 2). Für das betroffene Organsystem oder Symptom ist darauf aufbauend eine spezifische Einteilung des Schweregrads anzuwenden (■ Tab. 3). Diese Klassifikation wird vor allem für die Einteilung von Nebenwirkungen, die mit Checkpoint-Inhibitoren assoziiert sind, verwendet [11].

Die Klassifikation des *Cytokine Release Syndroms* wurde kürzlich überarbeitet und harmonisiert [12]. Die definierenden Symptome beschränken sich nunmehr in dieser Klassifikation auf das Auftreten von Fieber, Hypotonie und Hypoxie [13, 14]. Dennoch ist zu beachten, dass bis dato in den jeweiligen Zulassungsstudien von Therapien, die ein *Cytokine Release Syndrome* hervorrufen können, ältere Klassifikationen herangezogen wurden [15].

Im Rahmen dieses Harmonisierungsprozesses wurde auch die Definition von neurologischen Nebenwirkungen nach CAR-T Cells und ähnlichen zellbasierten Therapien überarbeitet. Dieses werden nunmehr als *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)* definiert. Die neu veröffentlichte Empfehlung sieht nun die Verwendung eines Screening-Tools mit maximal 10 Punkten vor, um den Grad einer etwaigen Enzephalopathie zu objektivieren. Zusätzlich dazu werden zur Klassifizierung einer neurologischen Nebenwirkung noch das Vorhandensein einer quantitativen Bewusstseinsstörung, Krampfeschehen, Vorliegen von Hemiparese/Paraparese sowie erhöhter Hirndruck oder zerebrales Ödem erfasst. Analog zum *Cytokine Release Syndrome*

Tab. 3 Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen nach Immuntherapie

Organsystem	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Colitis	–	Bauchschmerzen, Schleim/Blut im Stuhl	Zeichen einer Bauchfellbeteiligung	Dringende Intervention
Pneumonitis	–	Medikamentöse Intervention	Sauerstoffsufflation	Tracheotomie/Intubation
Dermatitis	<10 % betroffene Körperoberfläche	10–30 % betroffene Körperoberfläche, schmerzhaft	>30 % betroffene Körperoberfläche	>30 % betroffene Körperoberfläche; Intensivstationäre Aufnahme indiziert
Hepatitis	–	Medikamentöse Intervention	Symptomatische Leberfunktionsstörung, Fibrose, kompensierte Zirrhose	Schwere, dekompensierte Leberfunktionsstörung (Koagulopathie, Enzephalopathie, Koma, etc.)
Fieber	38,0–39,0 °C	>39,0–40,0 °C	>40,0 °C kürzer als 24 h	>40,0 °C länger als 24 h
Arterielle Hypertonie	Systolischer Blutdruck 120–139 mm Hg oder diastolischer Blutdruck 80–89 mm Hg	Systolischer Blutdruck 140–159 mm Hg, diastolischer Blutdruck 90–99 mm Hg oder Anstieg um >20 mm Hg (diastolisch) oder >140/90 mm Hg; Änderung der Medikation bzw. Beginn mit Monotherapie	Systolischer Blutdruck ≥160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck ≥100 mm Hg; Mehr als eine bzw. potentere medikamentöse Therapie als bisher notwendig	Maligne Hypertonie; Transiente oder permanente neurologische Defizite; Hypertensive Krise
<i>Symptom</i>				
Diarrhoe	Anstieg um <4 Stuhlgänge pro Tag im Vergleich zu Normalfrequenz	Anstieg um 4–6 Stuhlgänge pro Tag im Vergleich zu Normalfrequenz	Anstieg um ≥7 Stuhlgänge pro Tag im Vergleich zu Normalfrequenz	Dringende Intervention
Übelkeit	Appetitsverlust ohne Änderung der Essgewohnheiten	Reduzierung der Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydratation oder Malnutrition	Inadäquate Energie- und/oder Flüssigkeitszufuhr, künstliche Ernährung	–
Erbrechen	–	Ambulante Flüssigkeitssubstitution, medikamentöse Intervention	Künstliche Ernährung	–
Müdigkeit	Besserung nach Ausruhen	Fehlende Besserung nach Ausruhen	–	–

Modifiziert nach CTCAE Grading Scale V5.0 [10]

muss beachtet werden, dass die Zulassungsstudien jeweils ältere Definitionen der Neurotoxizität verwendet haben.

Wann und wie häufig treten Nebenwirkungen nach Immuntherapien auf?

Die meisten Nebenwirkungen treten innerhalb von 3–6 Monaten nach Beginn der Immuntherapie auf. Einige immunvermittelte Nebenwirkungen manifestieren sich aber erst große Zeit später, bis zu mehreren Jahren, nach der Verabreichung. Wenngleich ein Nachweis einer Kausalität bei sehr späten (>1 Jahr) Nebenwirkungen oft schwierig ist, sind auch diese Nebenwirkungen meistens typisch als immunologische Phänomene präsent und dementsprechend mit der Verabreichung von Immuntherapien in Verbindung zu bringen. Betreuende Ärzte sollten folglich auch lange Zeit nach der Verabreichung an einen möglichen Konnex denken. Bei der derzeit zugelassenen neuartigen CAR-T Cell Therapie tritt die Nebenwirkung des *Cytokine Release Syndroms* jedoch bereits nach median 3 Tagen auf.

Checkpoint Inhibitoren

PD-1 angreifende Antikörper weisen weniger Nebenwirkungen auf als eine therapeutische CTLA-4 Blockade: In bis zu 90 % der Patienten, die einen Anti-CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab) bekommen, treten Nebenwirkungen auf [16], während Nebenwirkungen nach PD-1/PD-L1 Hemmung in 70 % der Fälle angegeben werden [17]. Die Rate an zum Tod führenden Nebenwirkungen ist jedoch mit 2–3 % als eher gering einzustufen [18].

Am häufigsten treten Nebenwirkungen 3–6 Monate nach Beginn der Therapie auf

Kombination mehrerer Angriffspunkte bedeutet höheres Nebenwirkungsprofil

Spät auftretende Nebenwirkungen nach Therapie sind bis dato selten

Wichtig zu beachten: Patienten in der „Realität“ sind oft älter als in klinischen Studien

Mit Hilfe von mehreren Angriffspunkten zu therapieren, bedeutet gleichsam ein höheres Risiko für Nebenwirkungen. Bei Kombinationstherapie beider Substanzklassen der Checkpoint Inhibitoren steigt insbesondere die Rate an Grad III–IV Nebenwirkungen um das doppelt- bis dreifache im Vergleich zur Monotherapie an. In Subgruppen an Patienten zeigt jedoch die Kombinationstherapie höhere Effektivität [19].

Gleichsam steigt das Risiko für jegliche Nebenwirkungen nach CTLA-4 Blockade in einer direkten Beziehung zu steigender verabreichter Dosis an. Dies scheint bei PD-1 Inhibitoren nicht der Fall zu sein [18].

CAR-T Cells

Trotz fehlender Phase III Studien wurden zwei CAR-T Cell Therapien (Tisagenlecleucel und Axicabtagene ciloleucel) im Jahr 2018 erstmals als Therapie zugelassen. Die beiden Studien, die als Grundlage für die Zulassung dienten, wurde in derselben Ausgabe des New England Journal of Medicine publiziert und inkludierten zusammen 204 Patienten [20, 21].

Die Darstellung der Nebenwirkungen der Therapie ist in beiden Studien sehr unterschiedlich, weswegen zusammenfassend nur gesagt werden kann, dass ein *Cytokine Release Syndrome* Grad 3 oder höher in rund 15 % der Patienten aufgetreten ist. In der größeren der beiden Studien ($n = 111$) von Neelapu et al. (Axicabtagene ciloleucel) traten bei allen Patienten Nebenwirkungen auf, wovon in 95 % der Teilnehmer diese als Grad 3 oder höher klassifiziert wurden. Neurologische Nebenwirkungen wurden in 39 % (Schuster et al.) bzw. 64 % (Neelapu et al.) der Patienten berichtet. Wie bereits im Abschnitt *Klassifikation von Nebenwirkungen* erwähnt, soll die erfolgte Harmonisierung der unterschiedlichen Graduierungen des *Cytokine Release Syndroms* und der neurologischen Nebenwirkungen in Zukunft eine einheitliche und vergleichbare Darstellung in Studien ermöglichen.

Das *Cytokine Release Syndrome* tritt typischerweise kurz nach Verabreichung, i.e. im median 3 Tage nach Infusion der CAR-T Cells, auf. Neurologische Nebenwirkungen hingegen können sich auch verzögert, teils mehrere Wochen nach Therapiebeginn manifestieren [22]. Eine rezente Veröffentlichung des 2-Jahres Follow-ups berichtet von keinen neu aufgetretenen behandlungs-assoziierten Nebenwirkungen im erweiterten Beobachtungszeitraum [23].

Bi-specific T-Cell Engager

Eine rezente Meta-Analyse mit über 700 Patienten aus klinischen Studien zeigte, dass neurologische Manifestationen am häufigsten als spezifische Nebenwirkungen nach Blinatumomab Therapie auftreten (Grad 3 oder höher in 12 % der Patienten), während ein *Cytokine Release Syndrome* Grad ≥ 3 in weniger als 5 % der behandelten Patienten auftritt.

Dementsprechend ist die Häufigkeit therapiespezifischer Nebenwirkungen im Vergleich zur CAR-T Cell Therapie deutlich geringer. Eine Erklärung für das seltenere Auftreten solcher Nebenwirkungen nach Blinatumomab Gabe dürfte die schrittweise Dosissteigerung sein, was behandelnden Ärzten die Möglichkeit gibt, die Behandlung bereits bei beginnender Toxizität zu stoppen. Außerdem ist Blinatumomab aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von etwa einer Stunde nach kurzer Zeit eliminiert [24].

Eine Erklärung für das generell milder verlaufende *Cytokine Release Syndrome* nach Blinatumomab Gabe ist die empfohlene Vortherapie mit Glukokortikoiden, weswegen die Zytokin Spiegel nach Verabreichung deutlich geringer ansteigen [25].

Die Evaluation des Patienten nach Erhalt von Immuntherapie

Die Dynamik im Sektor der Immuntherapien im Sinne von zahlreichen neuen Substanzen, die kürzlich zugelassen wurden oder kurz vor der Zulassung stehen, erfordert heutzutage von klinisch tätigen Ärzten, diese neuen Therapien zu kennen und bei Nebenwirkungen entsprechend handeln zu können. Während vergleichbar spezialisierte Therapien oft für sehr seltene Erkrankungen (*Orphan Diseases*) verwendet werden, die nur in spezialisierten Zentren behandelt werden, finden insbesondere Checkpoint Inhibitoren sehr schnell den direkten Weg zu den Patienten außerhalb von klinischen Studien – im Durchschnitt liegt hier nur eine Zeitspanne von 4 Monaten dazwischen.

Wichtig ist zu beachten, dass in der klinischen Praxis die Patienten, die Immuntherapien erhalten, oft deutlich älter sind – die Effektivität und Nebenwirkungen der Therapie können sich demnach denen von Studienpatienten wesentlich unterscheiden [26].

Aufgrund der hohen Prävalenz der zu behandelnden Erkrankungen ist es in jeder Ambulanz oder Hausarztpraxis möglich, beziehungsweise wahrscheinlich, Patienten anzutreffen, die bereits eine Immuntherapie erhalten haben. Der folgende Abschnitt dieses *Educational* soll helfen, eine Evaluation eines Patienten nach Erhalt von Immuntherapie durchzuführen, um spezifische Nebenwirkungen zu erkennen. Da die Nebenwirkungen von CAR-T-Cells und Bi-specific T-Cell engagers als relativ spezifisch betrachtet werden und ausschließlich in Zentren verabreicht werden, beziehen sich nachfolgende Nebenwirkungen, falls nicht anders gekennzeichnet, auf Therapien mit Checkpoint Inhibitoren.

Vitalparameter und Anamnese

Die Erstbegutachtung sollte zunächst die Erhebung der Vitalparameter beinhalten, einschließlich Herzfrequenz, periphere O₂ Sättigung, Atemfrequenz, Blutdruck und Temperatur.

Die Anamnese des Patienten ist unerlässlich, um in Erfahrung zu bringen, ob ein Patient Immuntherapie erhalten hat. Nicht nur das Gespräch, sondern auch die Durchsicht der elektronischen Krankenakten ist hierfür offensichtlich essentiell. Die Informationen über die Immuntherapie sollten die genaue Substanz, Indikation, Dosis, Dauer, jegliche Begleittherapie, Nebenwirkungen kurz nach Verabreichung und ob eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Immuntherapien durchgeführt wurde, beinhalten. Das Leitsymptom des Patienten sollte erhoben werden, idealerweise mit genauer Zeitangabe, wann das Symptom zum ersten Mal aufgetreten ist. Eine mögliche Infektion oder Fortschreiten der Grunderkrankung soll zunächst evaluiert und weitest möglich ausgeschlossen werden, um die Verdachtsdiagnose einer Immuntherapie assoziierten Nebenwirkung zu erhärten. Die nachfolgenden organspezifischen Evaluierungen sollen als Hilfe dienen, um Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen richtig erkennen zu können – ein definitiver Nachweis ist in den meisten Fällen schwierig, allerdings sollte die Diagnose einer immunologischen Nebenwirkung zumindest als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, bis diese ausgeschlossen, oder eine wahrscheinlichere Diagnose bestätigt werden kann.

In weiterer Folge werden organspezifische Nebenwirkungen angeführt – generalisierte Nebenwirkungen nach Immuntherapie wie Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost und allergische Reaktionen nach Verabreichung sind oft unspezifisch und treten meist unmittelbar nach Erhalt der Therapie auf.

Organspezifische Nebenwirkungen

Immun-medierte Hautveränderungen

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Immuntherapien betreffen die Haut [27]. Die Präsentation des Symptoms kann verschiedene Ausprägungen annehmen: Pruritus, Exanthem jeglicher Ausprägung (makulopapulös, urtikariell, rote Knötchen und Plaques im Sinne eines Sweet Syndroms oder follikulär), oder Vitiligo. Dermatologische Notfälle wie das Stevens-Johnson Syndrom oder die toxische epidermale Nekrolyse sind selten [28], müssen aber, falls auftretend, erkannt und ohne zeitliche Verzögerung behandelt werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Jeder 2.–3. Patient berichtet nach Immuntherapie von gastrointestinalen Beschwerden [29]. Hierbei sollte, soweit möglich, Diarrhoe von immun-medierter Colitis unterschieden werden: Diarrhoe wird über eine erhöhte Stuhlfrequenz definiert, während die Colitis zusätzlich zu Diarrhoe mit Bauchschmerzen bzw. Blut oder Mucus im Stuhl einhergeht. Eine definitive Diagnose einer Colitis kann ausschließlich endoskopisch gestellt werden – eine Therapie sollte dennoch bereits bei klinischem Verdacht einer Colitis begonnen werden [30].

Endokrinologische Toxizität

Das Auftreten von Hypophysitis und Schilddrüsenfehlfunktionen stellt behandelnde Ärzte oft vor eine Herausforderung, da sich klinischen Symptome sehr unspezifisch manifestieren. Betroffene

Ausschluss einer Fortschreitung der Grunderkrankung oder mögliche Infektion erhärtet die Verdachtsdiagnose einer direkten Nebenwirkung durch Immuntherapie

Hautveränderungen sind sehr häufig, aber meistens nicht gefährlich

50–70 % der Patienten berichten von gastrointestinalen Nebenwirkungen

Hypophysitis als endokrinologische Nebenwirkung ist oft schwer zu erkennen und zu diagnostizieren

Neu produzierte Schilddrüsenantikörper können eine Schilddrüsenfunktionsstörung hervorrufen

Pneumonitis ist selten, aber potentiell tödlich

Leberspezifische Nebenwirkungen sind oft nur in den Laborwerten erkennbar

Achtsamkeit für neurologische Nebenwirkungen nach CAR-T Cells oder Blinatumumab

Patienten berichten von Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Arthralgie, wobei keines dieser Symptome spezifisch für endokrinologische Toxizität sind, und dementsprechend nicht von einer Assoziation mit der Grunderkrankung zu unterscheiden ist.

Hypophysitis ist die häufigste endokrinologische Nebenwirkung nach Immuntherapie und tritt fast ausschließlich bei Männern auf. Die Diagnosestellung erfolgt meistens mit Hilfe eines MRTs, wo sich typischerweise eine vergrößerte, kontrastmittelangereicherte Hypophyse zeigt. Ein unauffälliges MRT schließt eine Hypophysitis trotzdem nicht aus. Zur weiteren Diagnosefindung können Labortests hilfreich sein, um eine hypophysäre Dysfunktion nachweisen zu können. Jede Hormonachse kann von einer Hypophysitis betroffen sein, weswegen eine laborchemische Bestimmung der Hypophysenhormone durchgeführt werden soll (Corticotropin (ACTH), Thyreotropin (TSH), Gonadotropine (FSH/LH), Prolaktin und Somatostatin (GH)), wovon eines oder mehrere im Falle einer Entzündung vermindert sein kann. Zusätzlich sollte fortführend eine Hormonbestimmung der nachfolgenden Botenstoffe der jeweiligen Achse durchgeführt werden (Cortisol bzw. ADH, fT4, Testosteron (bei Männern) und Insulin-growth factor-1). Die häufigste klinische Ausprägung einer Hypophysitis nach Immuntherapie ist der hypogonadotrope Hypogonadismus [31].

Die zweithäufigste endokrinologische Nebenwirkung nach Immuntherapie ist eine Schilddrüsenfunktionsstörung. Antikörper gegen Thyroglobulin oder Thyreoperoxidase führen zu einer Hypo- bzw. passageren Hyperthyreose. Einzelne Fälle berichten auch von Antikörper gegen den TSH Rezeptor nach erfolgter Immuntherapie [32] mit Manifestation einer Hyperthyreose. Die Diagnosestellung erfolgt durch pathologische Schilddrüsenfunktionsparameter sowie Nachweis der jeweiligen Schilddrüsenantikörpern.

Immun-medierte pulmonale Nebenwirkungen

Obwohl die Pneumonitis nur in seltenen Fällen auftritt, kann sie potentiell tödlich verlaufen, wie eine Phase-I Studie über Nivolumab zeigte [33]. Die Diagnose einer Pneumonitis kann oft schwierig sein, da die Symptome einer Erkältung mit Atemwegsbeteiligung ähneln. Entsprechend sind die Leitsymptome Husten, Kurzatmigkeit, Fieber und/oder Brustschmerzen mit Zeichen einer Hypoxie in der Pulsoxymetrie oder der arteriellen Blutgasanalyse. Bei dem Verdacht auf Vorliegen einer Pneumonitis sollte eine Computertomographie der Lunge durchgeführt werden, infektiologische Ursachen ausgeschlossen, sowie in diesem Kontext eine Bronchoskopie zur näheren Abklärung angedacht werden.

Hepatische Toxizität

Eine Erhöhung der Leberenzyme ASAT und ALAT wird oft als Zufallsbefund bei stattgehabter Immuntherapie festgestellt, da die Immuntherapie-assoziierte Hepatitis meistens ohne klinisches Korrelat einhergeht [34]. Wiederum spielt der Ausschluss eines Fortschreitens der Grunderkrankung eine wichtige Rolle, weswegen weitere bildgebende Untersuchung, wie Ultraschall oder Computertomographie, erwägt werden soll. Die Anamnese sollte sich zudem auf die Einnahme anderer potentiell lebertoxischer Medikamente fokussieren. Eine Hepatitisserologie sollte zum Ausschluss einer infektiologischen Ursache durchgeführt werden [28].

Neurologische Nebenwirkungen

Während das Auftreten neurologischer Symptome nach Checkpoint-Inhibitor Therapie sehr selten ist und daher eine untergeordnete Rolle spielt, sollten Patienten nach CAR-T-Cell Therapie oder bi-specific T-Cell Engagern unbedingt regelhaft neurologisch evaluiert werden. Die klinischen Symptome reichen hierbei von Verwirrtheit, Delir, fokale Ausfälle, Krampfgeschehen über die eines zerebralen Ödems, manifest durch Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel. Neben einem ausführlichen neurologischen Status ist eine zerebrale Bildgebung (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) zum Ausschluss anderer Ursachen in den meisten Fällen notwendig. Die Diagnosestellung einer Immuntherapie-assoziierten neurologischen Nebenwirkung bleibt letztendlich eine Ausschlussdiagnose [22].

Andere Organmanifestationen

Wie bereits am Anfang dieses *Educational*s erwähnt, können immun-medierte Nebenwirkungen in jedem Organsystem auftreten – aufgrund der Seltenheit der Manifestationen spielen sie

im klinischen Alltag allerdings eine untergeordnete Rolle. Der Vollständigkeit halber sollte erwähnt werden, dass auch Fälle von Uveitis [35], interstitieller Nephritis und Pankreatitis mit der Verabreichung von Checkpoint Inhibitoren in Verbindung gebracht wurden [36, 37].

Therapie und Entscheidungsfindung

Wird bei einem Patienten eine immun-medierte Nebenwirkung bei Immuntherapie vermutet, sollten 4 Entscheidungen getroffen werden bezüglich (I) Beendigung der Immuntherapie (II) Beginn einer kausalen Therapie zur Behandlung der Nebenwirkung (III) Notwendigkeit supportiver Maßnahmen und (IV) ambulanter oder stationärer Weiterführung der Betreuung.

Wann ist eine Beendigung der Immuntherapie notwendig?

Die Entscheidung bezüglich einer Unterbrechung oder Beendigung der Immuntherapie betrifft vor allem Checkpoint Inhibitoren, da diese über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Zusammenfassend sollte bei jeglichen immun-medierten Nebenwirkungen ab Grad II die Einnahme der Immuntherapie pausiert werden. Als Ausnahme sollte – bei den sehr häufig auftretenden – Hautveränderungen erst ab Grad III die Immuntherapie unterbrochen werden. Bei endokrinologischen Nebenwirkungen sollte sie pausiert werden sobald die Diagnose mittels MRT und/oder laborchemischen Analysen gestellt wurde.

Konkret sollte also die Therapie bei Auftreten der folgenden Symptomen unterbrochen werden: *Dermatologisch*: >30 % der Körperoberfläche betroffen; *Gastrointestinal*: >4–6 Stuhlgänge pro Tag bzw. Bauchschmerzen mit Blut/Mucus im Stuhl; *Pulmonal*: subjektive Dyspnoe vorhanden; *Endokrinologisch*: Diagnosestellung anhand von MRT (Hypophysitis) und/oder laborchemische Diagnose (Hypophysitis/Schilddrüsenfehlfunktion); *Hepatologisch*: Leberfunktionsparameter (ASAT, ALAT) >2,5-fach der oberen Grenze des Referenzwerts und/oder Gesamtbilirubin >1,5-fach der oberen Grenze des Referenzwerts.

Kausale Therapieoptionen bei immun-medierten Nebenwirkungen

Die Therapieoptionen zur Behandlung von immun-medierten Nebenwirkungen durch Checkpointinhibitoren und BiTEs stützen sich auf die Verabreichung von immunsuppressiven Medikamenten, während nach CAR-T Cell Therapie antiinflammatorische Medikamente zum Einsatz kommen.

Der Therapieeffekt der Checkpoint Inhibitoren bleibt trotz Immunsuppression weiter bestehen [38]. Als primäre Therapie kommen Glukokortikoide zum Einsatz, die je nach Schweregrad der Nebenwirkung topisch, oral oder intravenös verabreicht werden. Sollte unter dieser Therapie keine Besserung der Beschwerden eintreten, können weitere immunsuppressive Medikamente wie Infliximab, Cyclophosphamid oder Mycophenolat Mofetil eingesetzt werden.

Bei CAR-T-Cell Therapie und Auftreten eines fortgeschrittenen *Cytokine Release Syndroms* wird der IL-6-Rezeptor Antikörper Tocilizumab angewendet, der selektiv IL-6 hemmt und damit den Signalweg zur Entstehung und Manifestation des *Cytokine Release Syndroms* unterbricht. Bis dato werden nur bei schweren Nebenwirkungen und fehlendem Ansprechen auf Tocilizumab Glukokortikoide empfohlen.

Für dermatologische Nebenwirkungen kommen bei mildem Exanthem zunächst topische Kortikosteroide (z. B. Dexamethason 0,1 %) zum Einsatz. Sollte keine Besserung nach 1–2 Wochen eintreten oder >10 % der Körperoberfläche betroffen sein, werden orale Glukokortikoide (Prednisolon 1 mg/kg/Tag) zur Therapie empfohlen. Bei Auftreten einer weiteren Verschlechterung innerhalb von 48 h und Ausbreitung auf mehr als 30 % der Körperoberfläche, wird die Verabreichung von Infliximab, Cyclophosphamid oder Mycophenolat Mofetil empfohlen. Sobald die Symptome weniger als 10 % der Körperoberfläche betreffen sollten die Glukokortikoide über 1 Monat getapert werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen sollten bereits früh behandelt werden, da schwerwiegende Colitis-assoziierte Nebenwirkungen wie eine Perforation potentiell lebensbedrohlich verlaufen können [39]. Bei Durchfällen, die länger als 3 Tage bestehen, wird die Verabreichung von oralen Glukokortikoiden (1 mg/kg/Tag) empfohlen. Bei fehlender Besserung über wenige Tage oder schwerer Ausprägung der Symptome (peritoneale Symptomatik bei Colitis bzw. >7 Stuhlgänge/Tag) sollte eine intravenöse Therapie mit Glukokortikoiden (z. B. Methylprednisolon 1–2 mg/kg/Tag)

Pausieren der Immuntherapie ab Grad II empfohlen

Kausale Therapie von Nebenwirkungen: Glukokortikoide – eine Ausnahme stellen CAR-T Cells dar Therapieeskalation mit immunsuppressiven Medikamenten

Therapie des *Cytokine Release Syndroms* nach CAR-T Cells: IL-6-Rezeptor Blockade

Dermatologische Nebenwirkungen: zunächst topische, dann systemische Glukokortikoide

Bei Hypophysitis intravenöse Therapie mit Glukokortikoiden

Bei pulmonalen Nebenwirkungen systemische Glukokortikoide

Bei hepatalen Nebenwirkungen systemische Glukokortikoide

Bei schweren neurologischen Nebenwirkungen intravenöse Glukokortikoide

Supportive Therapie je nach Notwendigkeit

Kontaktaufnahme mit behandelndem Onkologen bezüglich Pausierung bzw. Beendigung einer Immuntherapie

gestartet werden und der zusätzliche Einsatz von anti-TNF α Antikörpern (Infliximab 5 mg/kg) früh diskutiert werden [40].

Bei Diagnose einer immun-medierten Hypophysitis sollte initial die Verabreichung von intravenösen Glukokortikoiden (Methylprednisolon 1–2 mg/kg/Tag) erfolgen, welche nach wenigen Tagen oralisiert (z. B. Prednisolon 1–2 mg/kg) und über 4 Wochen getapert wird. Die Behandlung einer Thyreoiditis richtet sich nach der Manifestation als Hypo-, bzw. Hyperthyreose, welche ausschließlich symptomatisch im Sinne von Hormonsubstitution bei Hypothyreose (z. B. Levothyroxin-Natrium (T₄) 25–50 μ g/Tag) bzw. Thyreostatika (z. B. Thiamazol 10–30 mg/Tag) und nicht selektive Betablocker (z. B. Propanolol 40 mg/3–4 $\times$ täglich) bei Hyperthyreose behandelt wird [31].

Immun-medierte pulmonale Nebenwirkungen sollten, sobald unter Belastung Sauerstoff benötigt wird (Grad II), mit oralen Glukokortikoiden (1 mg/kg/Tag) behandelt werden. Sollte innerhalb von 3 Tagen keine Besserung eintreten, oder supplementärer Sauerstoff auch in Ruhe benötigt werden, wird die intravenöse Verabreichung von höher dosierten Glukokortikoiden (z. B. Methylprednisolon 2–4 mg/kg/Tag) empfohlen. Bei einer weiteren Verschlechterung innerhalb von 24 h sollte die Erweiterung der immunsuppressive Therapie um Infliximab, Cyclophosphamid oder Mycophenolat Mofetil erwogen werden [28].

Hepatische Toxizität wird analog zur pulmonalen Toxizität mit zunächst oralen Glukokortikoiden (1 mg/kg/Tag) bei Nebenwirkungen von Grad II behandelt. Bei fehlender Besserung oder erhöhten Leberparametern $>5\times$ der Obergrenze der Normalwerte sollte eine Therapie mit intravenösen Glukokortikoiden (Methylprednisolon 2–4 mg/kg/Tag) begonnen werden. Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 3 Tagen ist eine Erweiterung um Mycophenolat Mofetil bzw. Antithymozyten-Globulin zu erwägen [41].

Mit dem Auftreten neurologischer Toxizität ist vor allem nach CAR-T Cell Therapie oder nach Verabreichung von Blinatumumab zu rechnen. Eine kausale Behandlung mit intravenösem Dexamethason (10 mg i.v. 4 $\times$ /Tag) wird bei Auftreten eines generalisierten Krampfgeschehens oder einer Vigilanzstörung, die eine Intubation aufgrund von fehlenden Schutzreflexen erfordert, empfohlen. Tocilizumab hat als Therapie bei neurologischen Nebenwirkungen keinen Stellenwert, da es als monoklonaler Antikörper die Blut-Hirn Schranke nicht überwinden kann [42].

Supportive Therapie bei Nebenwirkungen

Die Notwendigkeit von supportiven, organunterstützenden Therapien richtet sich nach dem Schweregrad des Organversagens. Eine symptomatische Therapie der Symptome sollte immer begleitend begonnen werden.

Da Patienten mit maligner Grunderkrankung *per se* immunsupprimiert sind, ist eine wichtige begleitende Maßnahme bei jeglichen immun-medierten Nebenwirkungen die frühzeitige Evaluation zur Gabe prophylaktischer Antibiotika, da eine erhöhte Infektneigung (inklusive opportunistischer Erreger) besteht, und durch die Gabe von systemischen Glukokortikoiden aggraviert ist. Besonders gefährdet sind hierbei Patienten mit schweren dermatologischen Nebenwirkungen sowie mit pulmonaler oder gastrointestinaler Manifestation [27].

Zusammenfassend gibt **Tab. 4** einen Überblick über organspezifische kausale und supportive Therapieoptionen.

Stationäre oder Ambulante Betreuung

Aufgrund der möglichen Latenz des Auftretens einer Immuntherapie assoziierten Nebenwirkung werden diese oft im Rahmen von ambulanten Besuchen diagnostiziert. Während einige unerwünschte Wirkungen oft ein spezifisches Leitsymptom des Patienten darstellen – wie Hautausschlag oder gastrointestinale Nebenwirkungen – ist die Manifestation anderer oft unspezifisch – wie Müdigkeit im Rahmen einer endokrinologischen Nebenwirkung. Einige Nebenwirkungen können auch als Zufallsbefund ohne klinischer Manifestation bei einer Routinekontrolle entdeckt werden – beispielsweise gering erhöhte Leberfunktionsparameter als leberspezifische Nebenwirkung.

Bei jedem Verdacht einer immunassoziierten Nebenwirkung muss neben dem Entscheid zur etwaigen Beendigung der Immuntherapie sowie kausalen und supportiven Therapiemöglichkeiten festgelegt werden, ob die weitere Betreuung im ambulanten oder stationären Setting durchgeführt

Tab. 4 Therapiemöglichkeiten bei Immuntherapie-assoziierten Nebenwirkungen

	Supportive Maßnahmen	Grad I	Grad II	Grad III–IV
<i>Dermal</i>	Antihistaminika p.o. Grad III–IV: prophylaktische Antibiose erwägen	Glukokortikoide topisch	Glukokortikoide p.o.	Immuntherapie pausieren, Glukokortikoide p.o. – bei Verschlechterung Erweiterung der immunsuppressiven Therapie
	Levocetirizin 5 mg/Tag	Betametason 0,1 %	Aprednisolon (1 mg/kg/Tag)	Aprednisolon (1 mg/kg/Tag) bzw. Infliximab (5 mg/kg), Cyclophosphamid (500–1000 mg/m ² i.v. oder p.o.) oder mycophenolat mofetil (500–1000 mg 2×/Tag)
<i>Gastro-intestinal</i>	Diät nach Guidelines [39], Motilitätshemmer bei Diarrhoe, ab Grad II prophylaktische Antibiose erwägen	–	Immuntherapie pausieren, Glukokortikoide p.o.	Immuntherapie pausieren, Glukokortikoide i.v., bei Verschlechterung Erweiterung der immunsuppressiven Therapie
	Loperamid (2 mg bis zu 4×/Tag)		Aprednisolon (1 mg/kg/Tag)	Methylprednisolon (1–2 mg/kg/Tag) bzw. Infliximab (5 mg/kg)
<i>Pulmonal</i>	Ab Grad III prophylaktische Antibiose	–	Immuntherapie pausieren, Glukokortikoide p.o.	Immuntherapie pausieren, Glukokortikoide i.v., bei Verschlechterung Erweiterung der immunsuppressiven Therapie
			Aprednisolon (1 mg/kg/Tag)	Methylprednisolon (2–4 mg/kg/Tag) bzw. Infliximab (5 mg/kg), Cyclophosphamid (500–1000 mg/m ² i.v. oder p.o.) oder mycophenolat mofetil (500–1000 mg 2×/Tag)
<i>Hepatal</i>	–	–	Immuntherapie pausieren, Glukokortikoide p.o.	Immuntherapie pausieren, Glukokortikoide i.v., bei Verschlechterung Erweiterung der immunsuppressiven Therapie
			Aprednisolon (1 mg/kg/Tag)	Methylprednisolon (2–4 mg/kg/Tag) bzw. Mycophenolat mofetil (500–1000 mg 2×/Tag)
<i>Neurologisch^a</i>	–	–	–	Glukokortikoide i.v. Dexamethason (10 mg 4×/Tag)
<i>Endokrino-logisch</i>	Hypothyreose: Hormonsubstitution	Hypophysitis: Immuntherapie pausieren, Glukokortikoide zunächst i.v. und anschließend p.o.	Siehe Grad I	Siehe Grad I
	Hyperthyreose: Thyreostatika und Betablocker Levothyroxin-Natrium (T ₄ ; 25–50 µg/Tag) bzw. Thiamazol (10–30 mg/Tag) und Propanolol (40 mg 3–4×/Tag)	Methylprednisolon (1–2 mg/kg/Tag) bzw. Aprednisolon (1 mg/kg/Tag)		

Modifiziert nach Postow MA [24]

Die angeführten Medikamente dienen als Therapievorschläge. Jegliche Glukokortikoid quivalente können verwendet werden

^aBezieht sich auf neurologische Nebenwirkungen nach CAR-T Cell bzw. Blinatumumab Therapie

werden soll. Letztere Entscheidung sollte in Anbetracht des Schweregrads der Nebenwirkung und des subjektiven (und objektiven) Allgemeinzustands des Patienten gefllt werden.

Jegliche Nebenwirkung, bei der eine intravenöse Therapie oder supplementäre Sauerstoffsufflation indiziert ist, sollte stationär behandelt werden. Dies trifft im Wesentlichen auf alle Nebenwirkungen ab Grad III zu, mit Ausnahme von endokrinologischen Nebenwirkungen, bei denen bei jeglicher Manifestation eine intravenöse Gabe von Glukokortikoiden durchgeführt werden sollte. Bei schweren Nebenwirkungen sollte ein Transfer in eine spezialisierte Klinik mit Kapazitäten für etwaige intensivmedizinische Behandlung diskutiert werden.

Bei leichteren Nebenwirkungen (Grad I oder II) sollte das weitere Prozedere nach gemeinsamer Entscheidungsfindung mit dem Patienten erfolgen. Wird eine ambulante Betreuung vom Patienten bevorzugt und ist diese im Ermessen des konsultierten Arztes vertretbar, ist eine engmaschige Kontrolle notwendig. Bei Folgebesuchen sollte große Aufmerksamkeit auf den Therapieerfolg, sofern eine kausale oder supportive Therapie begonnen wurde, gelegt werden, da bei Ausbleiben einer Besserung nach wenigen Tagen eine Therapieeskalation angedacht werden sollte.

Für notwendige Sauerstoffsufflation oder intravenöse Therapie ist eine stationäre Aufnahme angezeigt

Korrespondenzadresse

Assoc. Prof., PD, Dr. Peter Schellongowski

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Intensivstation 13i2, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
peter.schellongowski@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt. N. Buchtele und P. Schellongowski geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Brunet J-F, Denizot F, Luciani M-F, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei M-G, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature*. 1987;328(6127):267–70.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *Embo J*. 1992;11(11):3887.
- Hopfinger G, Jäger U, Worel N. CAR-T cell therapy in diffuse large B cell lymphoma: hype and hope. *HemaSphere*. 2019;3(2):185.
- Füreder T. Immuntherapie in der Onkologie. *Wien Klin Wochenschr Educ*. 2017;12(1):17–33.
- Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61403-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61403-3).
- Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood–brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov*. 2017. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698>.
- Yu J, Wang W, Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):199–207.
- Hu Y, Sun J, Wu Z, Yu J, Cui Q, Pu C, et al. Predominant cerebral cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):70.
- Ventola CL. Big data and pharmacovigilance: data mining for adverse drug events and interactions. *P & T: a peer-reviewed J Formul Manag*. 2018;43(6):340–51.
- Chacón MR, Enrico DH, Burton J, Waisberg FD, Videla VM. Incidence of placebo adverse events in randomized clinical trials of targeted and immunotherapy cancer drugs in the adjuvant setting. *JAMA*. 2018. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5617>.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Zugriffen: 13.11.2019.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and Neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- <http://tgapp.asbmt.org/>. Zugriffen: 13.11.2019.
- <https://www.asbmt.org/practice-resources/practice-guidelines>. Zugriffen: 13.11.2019.
- Chavez JC, Jain MD, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine release syndrome and neurologic toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: A comprehensive review of emerging grading models. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.05.005>.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.
- Jiang Y, Zhang N, Pang H, Gao X, Zhang H. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *TCRM*. 2019;15:293–302.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45–56.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531–44.
- Wang J, Hu Y, Huang H. Current development of chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Stem Cell Investig*. 2018;5:44–44.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multi-centre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31–42.
- Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, Hijazi Y, Bargou RC, Topp MS, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood*. 2012;119(26):6226–33.
- Nägele V, Kratzer A, Zugmaier G, Holland C, Hijazi Y, Topp MS, et al. Changes in clinical laboratory parameters and pharmacodynamic

- markers in response to blinatumomab treatment of patients with relapsed/refractory ALL. *Exp Hematol Oncol.* 2017;6(1):14.
26. O'Connor JM, Fessele KL, Steiner J, Seidl-Rathkopf K, Carson KR, Nussbaum NC, et al. Speed of adoption of immune checkpoint inhibitors of programmed cell death 1 protein and comparison of patient ages in clinical practice vs pivotal clinical trials. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):e180798.
 27. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015;26(12):mdv383.
 28. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;35:76–83. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.76.
 29. Wan MT, Ming ME. Nivolumab versus ipilimumab in the treatment of advanced melanoma: a critical appraisal: ORIGINAL ARTICLE: Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 37. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):296–300.
 30. Prieux-Klotz C, Dior M, Damotte D, Dreanic J, Brieau B, Brezault C, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: diagnosis and management. *Target Oncol.* 2017;12(3):301–8.
 31. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1361–75.
 32. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(2):303–7.
 33. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443–54.
 34. Bernardo SG, Moskalenko M, Pan M, Shah S, Sidhu HK, Sicular S, et al. Elevated rates of transaminitis during ipilimumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2013;23(1):47–54.
 35. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521–32.
 36. Kohlmann J, Wagenknecht D, Simon J-C, Ziemer M. Immune-related pancreatitis associated with checkpoint blockade in melanoma. *Melanoma Res.* 2019;1. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000611>.
 37. Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, Mateus C, Robert C, Routier E, et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs.* 2014;32(4):769–73.
 38. Scotté F, Ratta R, Beuzeboc P. Side effects of immunotherapy. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(4):280–5.
 39. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, MDX010-20 Investigators. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer.* 2013;119(9):1675–82.
 40. Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, Biehl J, Vandivier RW, Mueller SW. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann Pharmacother.* 2014;48(6):806–10.
 41. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, Nankivell B, Ibrahim R, Bautista C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):e237–e40.
 42. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood.* 2016;127(26):3321–30.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

DFP-E-Learning

Bitte beachten Sie:

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das E-Learning in der Wiener Klinische Wochenschrift Education Punkte für das DFP zu erwerben.

1. Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent der Fragen) werden Ihnen drei DFP-Fachpunkte für das Sonderfach Innere Medizin zuerkannt.

2. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an die Redaktion von Springer Medizin Wien (z. Hd. Susanna Hinterberger), Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Fax: 01 / 330 24 26.

3. Einsendeschluss: 31.05.2020

4. Internet: Sie haben die Möglichkeit, den Fragebogen unter www.SpringerMedizin.at/ herunterzuladen oder unter E-Learning auf der Website der Österreichischen Akademie der Ärzte www.meindfp.at auszufüllen.

DFP-Fragen

? Welcher Checkpoint Inhibitor wurde als erster zugelassen?

- ☐ Nivolumab
- ☐ Pembrolizumab
- ☐ Ipilimumab
- ☐ Atezolizumab
- ☐ Avelumab

? Bei welchem der folgenden Checkpoint Inhibitoren stellt PD oder PD-L1 den Angriffspunkt dar?

- ☐ Pembrolizumab
- ☐ Nivolumab
- ☐ Atezolizumab
- ☐ Avelumab
- ☐ Alle oben genannten

? Gegen welches Oberflächenantigen sind die derzeit zugelassenen CAR-T Cells (Tisagenlecleucel und Axicabtagene ciloleucel) gerichtet?

- ☐ CD 32
- ☐ CD 79a
- ☐ CD 20
- ☐ CD 19
- ☐ Keines der oben genannten

? Für welche Erkrankung gibt es eine zugelassene Tumorstimmungs-vakzine?

- ☐ Prostatakarzinom
- ☐ Ovarialkarzinom
- ☐ Colonkarzinom
- ☐ Leberzellkarzinom
- ☐ Bronchialkarzinom

? Welche Nebenwirkungen werden nach CAR-T Cell Therapie am häufigsten beobachtet?

- ☐ Dermatologische Nebenwirkungen & Pneumonitis
- ☐ Cytokine Release Syndrome & neurologische Nebenwirkungen
- ☐ Dermatologische Nebenwirkungen & gastrointestinale Nebenwirkungen
- ☐ Neurologische Nebenwirkungen & Hypophysitis
- ☐ Cytokine-Release Syndrome & Pneumonitis

? Wann treten Nebenwirkungen nach Immuntherapie am häufigsten auf?

- ☐ unmittelbar nach Beginn
- ☐ 1–3 Monate nach Beginn
- ☐ 3–6 Monate nach Beginn
- ☐ 6–12 Monate nach Beginn
- ☐ 12–24 Monate nach Beginn

? Wie hoch ist die Mortalität von immuntherapie-assoziierten Nebenwirkungen?

- ☐ 60–80 %
- ☐ 40–60 %
- ☐ 20–40 %
- ☐ 10–20 %
- ☐ <5 %

? In welchem Organsystem treten am häufigsten Nebenwirkungen nach Checkpoint-Inhibitoren auf?

- ☐ Leber
- ☐ Gastrointestinaltrakt
- ☐ Lunge
- ☐ Haut
- ☐ Zentrales Nervensystem

? In welchem Organsystem fallen Immuntherapie-vermittelte Nebenwirkung häufig rein laborchemisch ohne klinische Beschwerden auf?

- ☐ Leber
- ☐ Gastrointestinaltrakt
- ☐ Lunge
- ☐ Haut
- ☐ Zentrales Nervensystem

? Ab welchem Grad an Nebenwirkungen wird zumindest eine Pausierung der Immuntherapie empfohlen?

- ☐ Grad I
- ☐ Grad II
- ☐ Grad III
- ☐ Grad IV
- ☐ Grad V

? Welche kausale Therapie von Immuntherapie-assoziierten Nebenwirkungen nach Checkpoint-Inhibitoren kommt am häufigsten zum Einsatz?

- ☐ Infliximab
- ☐ Cyclophosphamid
- ☐ Methotrexat
- ☐ Mycophenolat Mofetil
- ☐ Glukokortikoide

? Die spezifische Blockade welches Interleukins oder Zytokins kann nach CAR-T Cell Therapie zu Einsatz kommen?

- ☐ IL-1 β
- ☐ IL-2
- ☐ IL-6
- ☐ IL-8
- ☐ TNF- α

? Welche zusätzliche Maßnahme sollte bei Patienten nach Immuntherapie bei stationärer Aufnahme erwogen werden?

- ☐ Isolierung
- ☐ Therapeutische Antikoagulation
- ☐ Abnahme von Blutkulturen auch ohne Infektsymptomatik
- ☐ Prophylaktische Antibiose (inkl. opportunistischer Erreger)
- ☐ Absolute Bettruhe

> Bitte ausfüllen

Absender (Bitte gut leserlich ausfüllen)

Name: ☐ Frau ☐ Herr

Straße/Gasse:

Ort/PLZ: ☐ Ich besitze ein gültiges ÖÄK-Diplom

Telefon: Altersgruppe: ☐ <30 ☐ 51–60

☐ 31–40 ☐ >60

ÖÄK-Nummer: _ _ _ _ _

☐ 41–50