

## Die Toxizitätsprofile der Immuncheckpointinhibitoren

Immuncheckpointinhibitoren, die gegen CTLA-4, PD-1 oder dessen Liganden PD-L1 gerichtet sind, rufen immunbezogene unerwünschte Ereignisse (irAE) hervor. Welches Agens hat bei welcher Tumorentität welches Nebenwirkungsprofil?

**D**azu hat eine internationale Arbeitsgruppe die wichtigsten Datenbanken (Medline, Embase, Cochrane) nach prospektiven Studien mit Immuncheckpointinhibitor-Monotherapie durchforstet. So kamen 48 Studien mit 6.938 Patienten zusammen: 26 mit CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“)-Blockern, 17 mit PD-1-Hemmern, 2 mit PD-L1 („programmed cell death-ligand 1“)-Inhibitoren und 3 Studien, in denen CTLA-4- und PD-1 („programmed cell death protein 1“)-Blocker zum Einsatz gekommen waren.

Die Hemmung von CTLA-4 führte im Vergleich zu PD-1 3-mal so häufig zu Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 (31 vs. 10 %). Kolitis jeden Schweregrads (Odds Ratio [OR] 6,4), Hypophysitis (OR 4,3) und Ausschläge (OR 2,0) waren unter CTLA-4-Antikörpern ebenfalls erheblich häufiger, während Pneumonitis (OR 6,4), Hypothyreoidis-

mus (OR 4,3), Arthralgie (OR 3,5) und Vitiligo (OR 3,5) unter einer Anti-PD-1-Therapie vermehrt auftraten (**Tab. 1**).

Ein Vergleich der irAE bei den 3 am meisten im Kontext einer PD-1-Hemmung untersuchten Tumorentitäten (Melanom, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom) ergab, dass die Gruppe der Melanompatienten verstärkt gastrointestinale und hautbezogene irAE erlitt und seltener eine Pneumonitis.

**Fazit:** CTLA-4- und PD-1-Antikörper haben verschiedene Profile immunbezogener unerwünschter Ereignisse. Immunologische Mikroumgebungen könnten bei verschiedenen Krankheiten histologiespezifische irAE-Muster erzeugen.

*Christian Behrend*

**Tab. 1: Nebenwirkungen unter CTLA-4- bzw. PD-1-Antikörpern**

wahrscheinlicher unter CTLA-4-Ak	wahrscheinlicher unter PD-1-Ak
Kolitis	Pneumonitis
Hypophysitis	Myalgie
Ausschläge	Hypothyroidismus
Pruritus	Arthralgie
	Vitiligo

Ak = Antikörper; CTLA-4 = „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“; PD-1 = „programmed cell death protein 1“

Khoja L et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Onc.* 2017;28(10):2377-85.

## Akute Niereninsuffizienz infolge Cisplatin-Chemotherapie vorhersagbar

Mithilfe eines Modells kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer akuten Cisplatin-assoziierten Niereninsuffizienz vorhergesagt werden.

**A**kute Nierenschäden sind eine häufige Nebenwirkung einer Chemotherapie mit Cisplatin. In einer Studie wurde ein Modell zur Vorhersage akuter Cisplatin-assoziiierter Niereninsuffizienz nach dem ersten Behandlungszyklus entwickelt. Für die Studie wurden die Daten von Patienten ab 18 Jahren ausgewertet, die in den Jahren 2000 bis 2016 an 2 onkologischen Zentren eine Therapie mit Cisplatin erhalten hatten. Als akute Cisplatin-assoziierte Niereninsuffizienz galt ein Anstieg von Serum-Kreatinin innerhalb von 14 Tagen nach Cisplatin-Therapie von mindestens 0,3 mg/dl. Davon waren 13,6 % von 2.118 Patienten in

der Modellentwicklungskohorte und 11,6 % von 2.363 Patienten in der Validierungskohorte betroffen (Stadium I laut Acute Kidney Injury Network (11 % und 9,8 %), Stadium II (1,9 % und 1,4 %) und Stadium III (0,7 % und 0,4 %).

Faktoren für akute Cisplatin-assoziierte Niereninsuffizienz waren:

- Lebensalter 61–70 Jahre (Odds Ratio [OR] 1,64;  $p = 0,001$ ) und 71–90 Jahre (OR 2,97;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu  $\leq 60$  Jahre,
- eine Cisplatin-Dosis von 101 bis 150 mg (OR 1,58;  $p = 0,007$ ) und  $> 150$  mg (OR 3,73;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu  $\leq 100$  mg,
- Hypertonie in der Vorgeschichte (OR 2,10;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu keiner entsprechenden Vorgeschichte sowie
- Serumalbuminwerte 2,0–3,5 g/dL (OR 2,21;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu  $> 3,5$  g/dL.

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu Beginn war nicht mit dem Risiko für akute Cisplatin-assoziierte Niereninsuffizienz verbunden.

Die c-Statistiken des Score-basierten Modells in der Modellentwicklungskohorte und der Validierungskohorte betrugen 0,72 (95%-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,69–0,75) und 0,70 (0,67–0,73). Scores von 0, 3,5 und 8,5 waren mit einer Wahrscheinlichkeit für akute Cisplatin-assoziierte Niereninsuffizienz von 0,03 (95 %-KI 0,03–0,05), 0,12 (0,11–0,14) und 0,51 (0,43–0,60) assoziiert.

**Fazit:** Zur Vorhersage einer akuten Cisplatin-assoziierten Niereninsuffizienz eignet sich ein Score-basiertes Modell, in dem das Lebensalter des Patienten, die Cisplatin-Dosis, Hypertonie in der Vorgeschichte und die Serumalbuminwerte berücksichtigt werden.

*Kathrin von Kieseritzky*

Motwani S S et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury After the First Course of Cisplatin. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):682-8.