



Schilddrüsenfunktionsstörungen unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie

Hintergrund

In den letzten Jahren gab es durch die Entwicklung der sogenannten Immuntherapie eine drastische Weiterentwicklung der therapeutischen Optionen für eine Reihe von onkologischen Erkrankungen. Das Prinzip der Immuntherapie ist es, Rezeptoren zu hemmen, die die Zellen der Immunabwehr in den programmierten Zelltod schicken. Diese Checkpointmoleküle sind physiologisch dafür verantwortlich, dass es zu keiner überschießenden Immunreaktion kommt, und diese sorgen im Tumor dafür, dass der Tumor nicht vom Immunsystem attackiert werden kann. Hierfür exprimieren Tumorzellen an ihrer Oberfläche den Liganden für das Bremsmolekül „programmed cell death 1“ (PD-1), womit sie die T-Zell-Antwort inhibieren können [1].

Drei Klassen von Immuncheckpoint-Inhibitoren gibt es derzeit: Cytotoxich-T-lymphocyte-antigen-4 (CTLA-4)-Antikörper (Ipilimumab, Tremelimumab), Programmed-cell-death-protein-1 (PD-1)-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab) und Programmed-cell-death-protein-1-ligand-1 (PD-L1)-Antikörper (Avelumab, Atezolizumab, Durvalumab). Diese Therapien können bei diversen Erkrankungen wie dem Hodgkin-Lymphom, dem malignen Melanom, bei einem Teil der PatientInnen mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, kleinzelligem Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, mikrosatelliteninstabilem Kolonkarzinom etc. eingesetzt werden. Durch diese Therapie konnte

das Überleben der Betroffenen zwar angehoben werden, die Immuntherapie kann aber von einer Reihe von autoimmunologischen Nebenwirkungen, den Gastrointestinaltrakt, die Leber, die Haut und das endokrine System betreffend, begleitet sein. Endokrine Nebenwirkungen beinhalten die Entwicklung einer Hypophysitis, in seltenen Fällen einer primären Nebenniereninsuffizienz oder eines Diabetes mellitus, oder, deutlich häufiger, von Schilddrüsenfunktionsstörungen, auf die wir hier näher eingehen möchten.

Schilddrüsenfunktionsstörungen in Form einer Hypothyreose treten bei in etwa 3–25 % der PatientInnen, in Form einer Hyperthyreose bei 3–16 % mit Immuntherapie als Monotherapie auf [2, 3]. Die Inzidenz ist steigend, wenn auch latente Formen berücksichtigt werden [2]. Wie eine Metaanalyse aus 38 randomisierten klinischen Studien zeigen konnte, erhöht sich die Häufigkeit, wenn PD-1 und CTLA-4 gemeinsam blockiert werden [4]. In eben dieser Meta-Analyse konnte auch gezeigt werden, dass das Risiko für Schilddrüsenfunktionsstörungen – unabhängig von der onkologischen Grunderkrankung – unter Anti-PD-1-Therapie höher als unter Anti-CTLA-4-Therapie zu sein scheint. Das Risiko ist offenbar für Anti-CTLA-4 dosisabhängig, bei Anti-PD-1-Therapie nicht [4].

Schilddrüsenfunktionsstörungen unter Immuntherapie treten typischerweise zwischen dem 2. und 4. Zyklus auf, können aber auch noch viel später ap-

parent werden. Bei Kombinationstherapien kommt es häufig schon nach der ersten Gabe zu Schilddrüsenfunktionsstörungen [5].

Manche Studien konnten einen positiven Zusammenhang zwischen der Entwicklung von endokrinen Nebenwirkungen und dem progressionsfreien Überleben oder der Gesamtüberlebensrate nachweisen [6].

Pathophysiologie

Pathophysiologisch wird der Mechanismus einer stummen lymphozytären Thyreoiditis ähnlich der Postpartum-Thyreoiditis diskutiert. Die zytologische Analyse einer Schilddrüsenbiopsie einer Patientin mit Ipilimumab-Nivolumab-Kombinationstherapie-assoziiierter Thyreoiditis ergab einzigartige Eigenheiten, inkl. Cluster an nekrotischen Zellen, Lymphozyten und CD163-positiven Histiocyten [7]. Der Mechanismus der Schilddrüsendestruktion scheint aber unabhängig von Schilddrüsenantikörpern [3, 8] zu sein und könnte T-Zell-, NK-Zell-, und/oder Monozyten-medierte Pathways inkludieren [8]. Weitere pathophysiologische Überlegungen betreffen die Tatsache, dass das Vorkommen einer Thyreoiditis unter PD-1/PD-L1-Antikörpern 2- bis 5-fach häufiger als unter CTLA-4-Antikörpern zu sein scheint, was durch die starke Expression von PD-L1 und PD-L2 im gesunden Schilddrüsenewebe und die schwache CTLA-4-Expression in zirkulierenden Lymphozyten und in-

Tab. 1 Beispiel für Screening auf endokrine Nebenwirkungen unter Immuntherapie

VOR Immuntherapie-Einleitung: Bestimmung von TSH, fT3, fT4, Cortisol sowie ACTH

WÄHREND der Immuntherapie: Monatliche Laborkontrolle inkl. TSH, fT3, fT4, ACTH, Cortisol in den ersten 6 Monaten, danach alle 3 Monate für die nächsten 12 Monate, danach alle 6 Monate für die folgenden 2 Jahre [13]

Bei ausgeprägter Leistungsminderung, Gewichtsverlust, Hypotonie, Hyponatriämie, etc. werden die Blutwerte vorzeitig bestimmt und ein kompletter Hypophysen-Hormonstatus bestimmt

TSH Thyroidea-stimulierendes Hormon, fT3 freies Trijodthyronin, fT4 freies Thyroxin, ACTH adrenokortikotropes Hormon

trathyreoidalen Lymphozyten bedingt sein könnte [8, 9]. Überdies könnte es auch dem jeweiligen individuellen genetischen Background geschuldet sein, ob eine erhöhte Suszeptibilität für die Entwicklung von autoimmunen Nebenwirkungen unter Immuntherapie vorliegt [3].

Labor

Beim Auftreten einer Schilddrüsenfunktionsstörung im Rahmen einer Immuntherapie muss unterschieden werden zwischen einer Funktionsstörung auf dem Boden eines vorbestehenden Schilddrüsenproblems (z. B. von Schilddrüsenknoten, einer Struma, einer Immunthyreopathie) und einer Dysfunktion auf dem Boden einer bislang gesunden Schilddrüse. Das typische klinische Erscheinungsbild ist das einer destruktiven Thyreoiditis, im Rahmen derer es durch die Zerstörung von Schilddrüsenfollikeln zu einer Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen und Thyroglobulin (TG) in die Blutbahn kommt. Meist beginnt die destruktive Thyreoiditis mit einer Phase der Hyperthyreose und wird innerhalb weniger Wochen [5, 6] gefolgt von einer Phase der Hypothyreose, die permanent sein kann, aber nicht muss, oder geht direkt in eine Euthyreose über. Auch die Entwicklung einer Hypothyreose ohne vorangehende Hyperthyreose ist möglich [10]. Um eine zugrunde liegende Schilddrüsenkrankung wie eine Immunthyreopathie Basedow auszuschließen, sollten bei jeder Hy-

perthyreose die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) mitbestimmt werden. Auch Thyroglobulin sollte gemessen werden. Dieses ist typischerweise bei der Immuntherapie-assoziierten Hyperthyreose erhöht. Innerhalb der Gruppe der PatientInnen, die unter Immuntherapie (Monotherapie) eine destruktive Thyreoiditis entwickelten, zeigten sich zwischen 40 und 80 % der PatientInnen positiv auf Thyroidperoxidase (TPO)- und/oder TG-Antikörper [5, 6, 11]. Die Antikörper waren Großteils vorher schon vorhanden [5]. Eine Bestimmung vor der Einleitung der Immuntherapie wird aber nicht empfohlen, da ohnehin alle PatientInnen unter der laufenden Immuntherapie einer regelmäßigen Messung von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH) und ggf. freiem Trijodthyronin (fT3) und freiem Thyroxin (fT4) bedürfen.

Bei niedrigem TSH und niedrigem fT4 muss auch an eine Hypophysitis gedacht werden, und es sollte ein gesamter Hypophysenhormonstatus (inkl. vor allem adrenokortikotropem Hormon (ACTH), Cortisol) durchgeführt werden, um eine kortikotrope Insuffizienz nicht zu übersehen [11]. Typischerweise präsentiert sich die Hypophysitis aber mit einer isolierten kortikotropen Insuffizienz.

Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der Hyperthyreose ist breit, meist sind die betroffenen PatientInnen aber oligo- oder asymptomatisch [6], können aber natürlich auch klassische Zeichen wie Palpitationen, Tachykardie, Hitzegefühl, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen oder Gewichtsveränderungen aufweisen. Das Auftreten einer thyreotoxischen Krise, ausgelöst durch eine vorangegangene Immuntherapie, wurde beschrieben [12], ist aber eine absolute Seltenheit und tritt, wenn überhaupt, eher unter einer Kombinationstherapie auf.

Bildgebung

Sonographisch kann sich die Schilddrüse initial transient hyperechogen und hypertrophiert präsentieren mit gelegentlich verstärkter Vaskularisation, um da-

nach eine hypoechogene Erscheinung anzunehmen [7, 11]. Eine Schilddrüsen-Szintigraphie sollte nur in unklaren Fällen erfolgen, wobei sich bei der destruktiven Thyreoiditis ein reduzierter Uptake zeigen würde.

Wird aus onkologischen Gründen ein 18-FDG-PET durchgeführt, kann sich ein diffus gesteigerter Uptake im Bereich der Schilddrüse bei PatientInnen mit Thyreoiditis zeigen [5, 8].

Screening und Follow-up

Aufgrund der oligosymptomatischen Verläufe und der fehlenden Prädiktoren, ob und wann eine Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten kann, und dem damit verbundenen Risiko, Schilddrüsenfunktionsstörungen und eine kortikotrope Insuffizienz trotz regelmäßiger Anamneseerhebung zu übersehen, wurde an der Medizinischen Universität in Graz ein internes Screening-Prozedere festgelegt (■ Tab. 1).

Sehr ähnliche Empfehlungen kommen diesbezüglich auch von der Französischen Gesellschaft für Endokrinologie [2]. Ein generelles Antikörperscreening wird nicht empfohlen [2]. Bei bereits bestehender Levothyroxin-Therapie und fortlaufender Immuntherapie wird empfohlen, TSH weiterhin alle 3 Monate zu kontrollieren [2].

Therapie

Die therapeutische Strategie umfasst das regelmäßige Monitoring der Schilddrüsenparameter und gegebenenfalls das Einleiten einer symptomatischen Therapie im Falle einer Thyreotoxikose mit einem Betablocker, z. B. mittels Propranolol [13–16]. Für den Einsatz von Glukokortikoiden besteht keine Indikation, da keine ausreichende Evidenz vorliegt, dass diese Behandlung den Schweregrad oder die Dauer der Thyreotoxikose beeinflusst, eine Glukokortikoidtherapie aber andererseits zu diversen Nebenwirkungen führen kann [14, 17, 18]. Auch Thyreostatika sind für die Immuntherapie-assoziierte Hyperthyreose nicht hilfreich [18], außer es liegt eine Immunthyreopathie Basedow zugrunde.

Wenn die Phase der Thyreotoxikose vorbei ist, sollte das Monitoring fortgeführt werden, um die Entwicklung einer Hypothyreose nicht zu übersehen. Eine Levothyroxin-Therapie sollte eingeleitet werden, wenn das TSH $>10 \mu\text{U/ml}$ ist bzw. bei symptomatischen PatientInnen mit einem TSH von $5\text{--}10 \mu\text{U/ml}$. Levothyroxin kann mit einer Dosierung von $1\text{--}1,6 \mu\text{g/kg/Tag}$ einschleichend begonnen werden, sollte in weiterer Folge aber je nach Alter, Komorbiditäten etc. wie bei anderen Formen der Hypothyreose adaptiert werden [2]. Die Empfehlungen diesbezüglich unterscheiden sich nicht von der gewöhnlichen Hypothyreose. Anzumerken wäre aber, dass viele onkologische PatientInnen trotz teils sehr hoher TSH-Werte kaum schwere Hypothyreosesymptome aufweisen und dass es Evidenz gibt, dass möglicherweise eine leichte Hypothyreose auch einen positiven Einfluss auf die onkologische Grunderkrankung haben könnte. Es konnte für PatientInnen mit Tyrosinkinasehemmer-induzierter Hypothyreose bei nichtthyroidalen Tumoren ohne vorbestehende Schilddrüsenerkrankung ein verbessertes Gesamtüberleben festgestellt werden [19].

Wenn keine Indikation zur Therapieeinleitung von Levothyroxin besteht, sollte eine neuerliche Kontrolle der Schilddrüsenwerte nach 4 Wochen erfolgen, um eine Verschlechterung der latenten Hypothyreose oder die Entwicklung einer manifesten Hypothyreose nicht zu übersehen. Interessanterweise lässt sich der TSH-Wert trotz teils relativ hoher Levothyroxin-Substitutionsdosen bei diesen Patienten manchmal nicht vollständig normalisieren, was möglicherweise auf spezifische Änderungen in der Schilddrüsenhomöostase zurückzuführen ist. Wir empfehlen bei solchen Konstellationen, sofern es sich nicht um klare Probleme mit der Therapieadhärenz oder um gastrointestinale Resorptionsstörungen handelt, dass die Levothyroxin-Dosis nicht auf supraphysiologische Dosierungen gesteigert wird, sondern etwas erhöhte TSH-Werte, sofern fT_4 im Normbereich liegt, als akzeptables Therapieziel angesehen werden.

Bei Schilddrüsenfunktionsstörungen im Rahmen einer Immuntherapie han-

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2020 · 13:115–118 <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00111-y>
© Der/die Autor(en) 2020

V. Theiler-Schwetz · C. Trummer · E. Richtig · G. Richtig · S. Pilz

Schilddrüsenfunktionsstörungen unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie

Zusammenfassung

Schilddrüsenfunktionsstörungen gehören zu den häufigsten endokrinen Nebenwirkungen, die unter einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie auftreten können. Sie sind unter Anti-PD-1- („Anti-programmed cell death 1“) häufiger als unter Anti-CTLA-4-Antikörpern („Anti-Cytotoxic-T-lymphocyte-antigen-4“), und die Inzidenz steigt mit einer Kombinationstherapie an. Pathophysiologisch scheint eine destruktive Thyreoiditis ähnlich einer Postpartum-Thyreoiditis vorzuliegen, im Rahmen derer es meistens zu einer kurzen Hyperthyreosephase kommt, gefolgt von einer Hypo- oder Euthyreose. Auch die Entwicklung einer alleinigen Hypothyreose ist möglich.

Therapeutisch steht Observanz der Hyperthyreose im Vordergrund mit Einsatz einer Betablocker-Therapie, wenn eine symptomatische Therapie erforderlich ist. Der Einsatz von Glukokortikoiden oder Thyreostatika ist nicht sinnvoll. Bei Entwicklung einer symptomatischen Hypothyreose mit einem TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon)

von $5\text{--}10 \mu\text{U/ml}$ oder einem TSH $>10 \mu\text{U/ml}$ sollte unabhängig von der Symptomatik eine Levothyroxin-Therapie eingeleitet werden. Aufgrund der häufig oligo- oder asymptomatischen klinischen Präsentation sollte ein regelmäßiges Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörungen und Hypophysitis, beginnend vor Immuntherapieeinleitung und hiernach monatlich in den ersten 6 Monaten, durchgeführt werden inkl. TSH, freiem Trijodthyronin (fT_3), freiem Thyroxin (fT_4), Cortisol und adrenokortikotropem Hormon (ACTH). Nach den ersten 6 Monaten können die Kontrollintervalle ausgeweitet werden. Die Entwicklung von Schilddrüsenfunktionsstörungen sollte in der Regel nicht zu einer Unterbrechung der Immuntherapie führen, da diese häufig transient, mild und einfach behandelbar sind.

Schlüsselwörter

Immuncheckpoint-Inhibitoren · Hyperthyreose · Hypothyreose · Destruktive Thyreoiditis

Thyroid disorders during immune checkpoint inhibitor therapy

Abstract

Thyroid disorders are the most common forms of endocrine adverse events under immune checkpoint inhibitor treatment. The risk is higher with regard to anti-programmed cell death 1 (anti-PD-1) antibody treatment as compared to anti-cytotoxic-T-lymphocyte-antigen-4(CTLA-4)-treatment and rises with the use of combination therapies. The underlying mechanism seems to be a destructive thyroiditis similar to postpartum thyroiditis leading to a transient phase of hyperthyroidism followed by hypothyroidism or euthyroidism. Hypothyroidism without a preceding phase of hyperthyroidism is also possible. The therapeutic strategy includes monitoring with symptomatic treatment with beta-blockers, if necessary. Glucocorticoids or antithyroid drugs are not useful. Levothyroxine treatment should be commenced in symptomatic hypothyroidism

with a TSH (thyroid-stimulating hormone) of $5\text{--}10 \mu\text{U/mL}$ or a TSH of $>10 \mu\text{U/mL}$ independent of the clinical presentation. Due to its oligo- or asymptomatic clinical presentation, regular screening for thyroid disorders and hypophysitis starting prior to initiation of immune therapy and monthly thereafter should be carried out including TSH, free triiodothyronine (fT_3), free thyroxine (fT_4), cortisol and adrenocorticotropic hormone (ACTH). Screening intervals can be widened after that. The development of thyroid disorders should usually not lead to interruption of immune therapy, being mainly transient, easy to treat and mild.

Keywords

Immune checkpoint inhibitors · Hyperthyroidism · Hypothyroidism · Destructive thyroiditis

delt es sich häufig um ein transientes Phänomen (v.a. die Hyperthyreose betreffend). Sie sind in der klinischen Präsentation oft mild und einfach zu behandeln, sodass eine Unterbrechung der Immuntherapie in den seltensten Fällen angezeit ist [2].

Korrespondenzadresse

PD Dr. Verena Theiler-Schwetz, PhD

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
verena.schwetz@medunigraz.at

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Theiler-Schwetz, C. Trummer, E. Richtig, G. Richtig und S. Pilz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Hallek M (2020) Non-cellular immunotherapy in oncology. *Internist* 61(7):651
- Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C (2018) Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol* 79(5):555–561
- Jannin A, Penel N, Ladsous M, Vantghem MC, Do Cao C (2019) Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 141:23–35
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Kropf E, Tolaney SM (2018) Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 4(2):173–182
- de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, Bravenboer B (2016) Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab* 101(11):4431–4439
- Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD (2017) Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 28(3):583–589
- Angell TE, Min L, Wiczorek TJ, Hodi FS (2018) Unique cytologic features of thyroiditis caused by immune checkpoint inhibitor therapy for malignant melanoma. *Genes Dis* 5(1):46–48
- Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, Dietz AB, Ryder M (2017) Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 102(8):2770–2780
- Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, Fujii T, Taura D, Hirata M, Hirota K, Ueda Y, Kanai Y, Yamashita Y, Koda E, Sone M, Yasoda A, Inagaki N (2017) Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study. *Thyroid* 27(7):894–901
- Okada N, Iwama S, Okuji T, Kobayashi T, Yasuda Y, Wada E, Onoue T, Goto M, Sugiyama M, Tsunekawa T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Hase T, Morise M, Kanda M, Yokota K, Hashimoto N, Ando M, Fujimoto Y, Nagino M, Koda E, Fujishiro M, Hibi H, Sone M, Kiyoi H, Gotoh M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H (2020) Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. *Br J Cancer* 122(6):771–777
- Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Morishita Y, Goto M, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Kiyoi H, Gotoh M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H (2018) Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: A prospective study. *J Endocr Soc* 2(3):241–251
- McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S (2016) A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214603>
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M (2017) Cancer immunotherapy—immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 13(4):195–207. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.205>
- Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T, Martin L, Rodien P (2017) Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med* 6(8):1923–1929
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS, Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group (2017) Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) toxicity management working group. *J Immunother Cancer* 5(1):95
- Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA) (2016) Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* 21(7):804–816
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA, National Comprehensive Cancer Network (2018) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 36(17):1714–1768
- Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, Morganstein D, Trainer PJ, Society for Endocrinology Clinical Committee (2018) Society For Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect* 7(7):G1–G7
- Lechner M, Vyas CM, Hamnvik OR, Alexander EK, Larsen PR, Choueiri TK, Angell TE (2018) Hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy is associated with longer survival in patients with advanced nonthyroidal cancers. *Thyroid* 28(4):445–453

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