



Nebenwirkungsmanagement der Immuntherapie

Immun-Checkpoints

- Kontrollieren die Aktivität von Abwehrzellen über aktivierende und hemmende Signale
- Es gibt eine Vielzahl von Immun-Checkpoints welche in unterschiedlichen Stadien einer Entzündung wichtig sind
- Hemmende Checkpoints sind wichtig um Entzündungen zu beenden

Immun-Checkpoints und Tumore

- Eingesetzt werden derzeit Medikamente welche hemmende Signale auf Abwehrzellen blockieren
- Die dadurch aktivierten T-Lymphozyten sollen den Tumor verstärkt angreifen
- Im Idealfall entsteht eine anhaltende gegen den Tumor gerichtete Immunantwort



Wirkung:
Anti-Tumor Effekt
durch T-Zellen in
den Metastasen



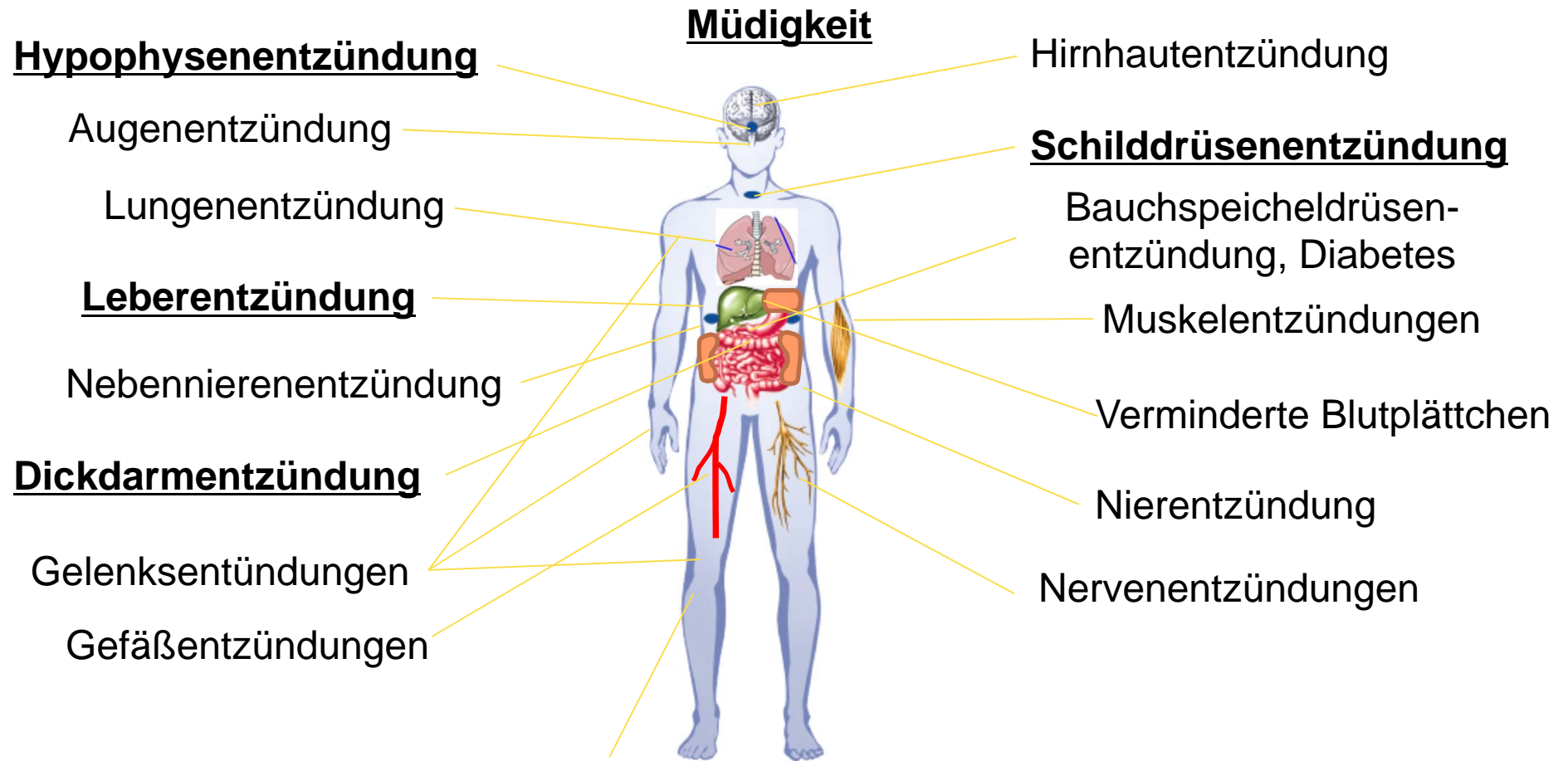
Nebenwirkung:
Immun-medierte
Nebenwirkung
durch T-Zell
Aktivierung

Sergio Leone, 1966

Immun-medierte Nebenwirkungen

- Werden durch Aktivierung von Abwehrzellen die sich gegen körpereigene Strukturen abseits des Tumors richten ausgelöst
- Können jeden Bereich des Körpers betreffen

Immun-medierte Nebenwirkungen

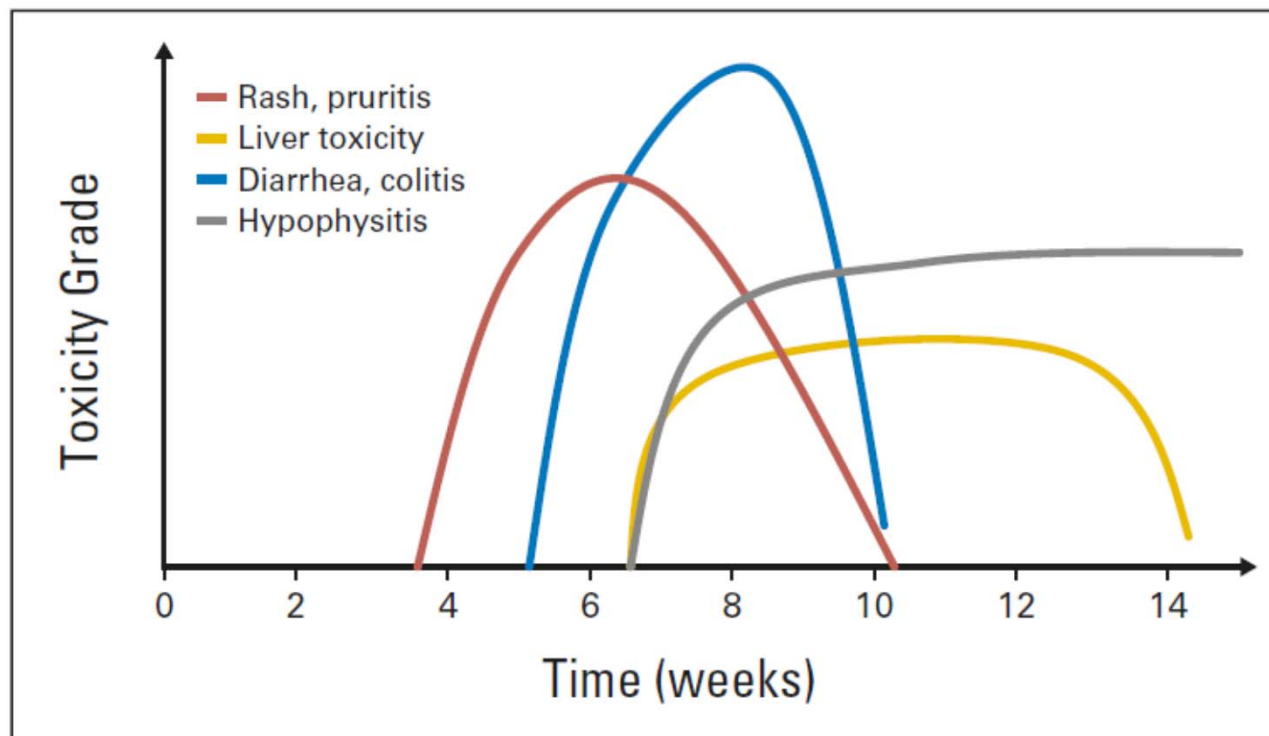


Ausschläge (u.a. auch blasenbildende Hauterkrankungen, schwere allergische Hautreaktionen)

Immun-medierte Nebenwirkungen

- Werden durch Aktivierung von Abwehrzellen die sich gegen körpereigene Strukturen abseits des Tumors richten ausgelöst
- Können jeden Bereich des Körpers betreffen
- Können zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Therapie, unabhängig vom Zeitpunkt der Infusionen auftreten

Immun-medierte Nebenwirkungen: zeitlicher Verlauf



Cave! Auch “späte” Nebenwirkungen können früh auftreten und umgekehrt!

Immun-medierte Nebenwirkungen

- Werden durch Aktivierung von Abwehrzellen die sich gegen körpereigene Strukturen abseits des Tumors richten ausgelöst
- Können jeden Bereich des Körpers betreffen
- Können zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Therapie, unabhängig vom Zeitpunkt der Infusionen auftreten
- Sind je nach Therapie unterschiedlich häufig

Immun-medierte Nebenwirkungen: Häufigkeit

Patients Reporting Event, %	PD1 & CTLA-4		PD-1		CTLA-4	
	NIVO + IPI (N=313)		NIVO (N=313)		IPI (N=311)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Treatment-related adverse event (AE)	95.5	55.0	82.1	16.3	86.2	27.3
Treatment-related AE leading to discontinuation	36.4	29.4	7.7	5.1	14.8	13.2
Treatment-related death*	0		0.3		0.3	

Wolcok J, presented at
ASCO 2015

Immun-medierte Nebenwirkungen

- Werden durch Aktivierung von Abwehrzellen die sich gegen körpereigene Strukturen abseits des Tumors richten ausgelöst
- Können jeden Bereich des Körpers betreffen
- Können zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Therapie, unabhängig vom Zeitpunkt der Infusionen auftreten
- Sind je nach Therapie unterschiedlich häufig
- **Können anhand von etablierten Richtlinien behandelt werden und sind zeitlich limitiert**

Mögliche Symptome ausgewählter immunmediierter Nebenwirkungen

Haut:

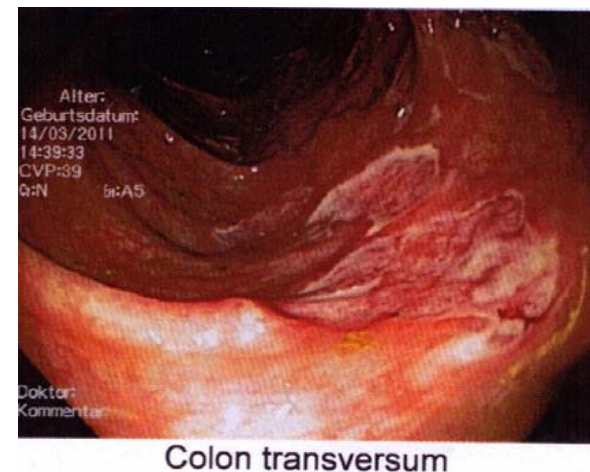
- Juckreiz
- Ausschläge
- Blasenbildung
- blaue Flecken



Mögliche Symptome ausgewählter immun- mediierter Nebenwirkungen

Dickdarm:

- Bauchschmerzen
- zunehmende Durchfälle
- Blutungen



Mögliche Symptome ausgewählter immun- mediierter Nebenwirkungen

Schilddrüse:

- rascher Puls
- Schwitzen
- Unruhe
- Müdigkeit
- Kälteempfindlichkeit

Hypophyse:

- Müdigkeit
- Kreislaufprobleme
- Kopfschmerzen
- Sehstörungen

Frühes Erkennen ist wichtig!

- Wird eine Nebenwirkung früh erkannt, kann Sie fast immer erfolgreich behandelt werden bevor sie einen schwerwiegenden Verlauf nimmt
- Rückmeldung an das behandelnde Zentrum am selben oder am nächsten Tag
- Unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren soll jedes unerwartete Symptom im Hinblick auf das Vorliegen einer immun-medierten Nebenwirkung abgeklärt werden

Patientenfall

- 52 Jahre alte, weibliche Patientin
- Metastasiertes Melanom
- Hat 1 Zyklus Immuntherapie (Ipilimumab) erhalten

- Symptome: Nackenschmerzen, gelegentlich unscharfes Sehen
- Information: Neue Matratze und Polster

Patientenfall

- MRT Kopf zeigt keine Metastasen
- Augenarzt sieht keine Veränderungen
- Schmerztherapie
- 2. Zyklus Immuntherapie

- Symptome: Nackenschmerzen, unscharfes Sehen schlechter
- Neues Symptom: Doppelbilder

Patientenfall

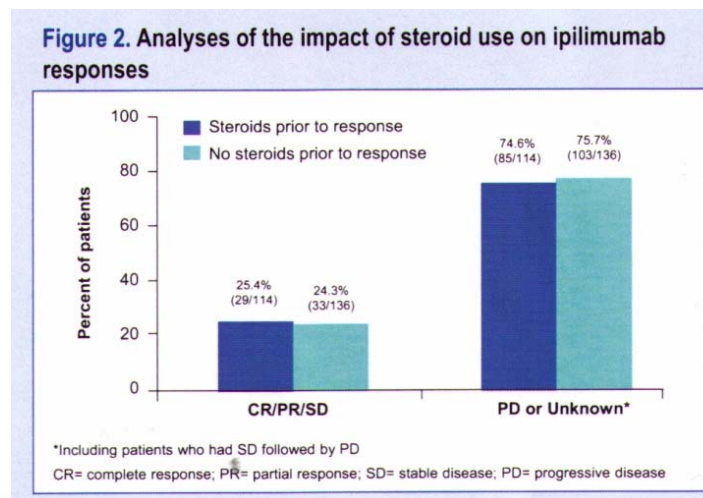
- Augenarzt:
 - Rechtes Auge: normal
 - Linkes Auge: “Sakkaden” (ruckartige Bewegung des Auges)
- Diagnose: immunmedierte Lähmung des N.abducens (Nerv der Augenmuskeln steuert)
- Therapie: Cortisonpräparat – Besserung der Symptome innerhalb weniger Tage

Therapie immunvermittelter Nebenwirkungen

- Bei geringgradigen Nebenwirkungen kann eine symptomatische Therapie unter engmaschiger Kontrolle versucht werden
- Bei Anhalten oder Verschlechterung – zeitlich beschränkte Therapie mit Cortisonpräparaten
- Bei fehlender Besserung, alternative entzündungshemmende Medikamente (“Immunsuppressiva”)
- Bei schwerwiegenden immun-medierten Nebenwirkungen kann ein Abbruch der Therapie angezeigt sein.

Wird die Wirkung der Immuntherapie durch eine Therapie mit Cortison gehemmt?

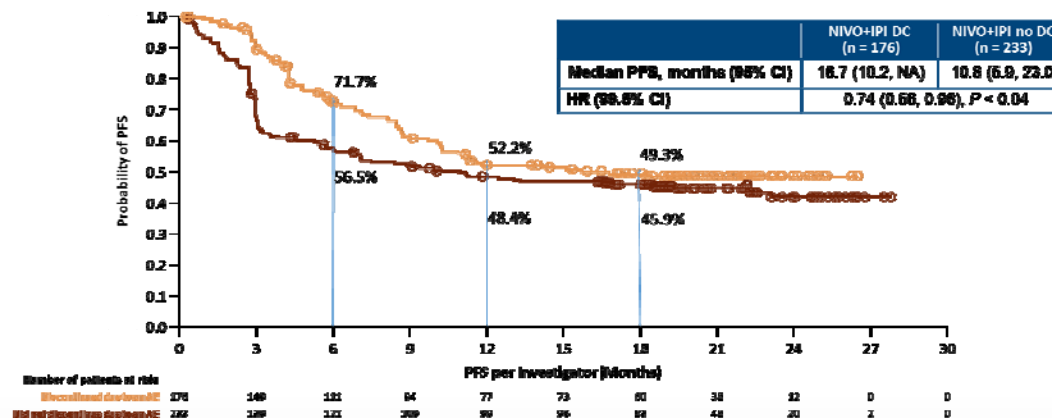
- Nein
- Patienten welche wegen einer Nebenwirkung Cortison erhielten hatten ein vergleichbares Ansprechen zu Patienten, wo dies nicht notwendig war.



Baurain et al. ASCO 2012, Abstract 8539

Geht die Wirkung der Immuntherapie verloren, wenn man wegen schwerer immun-mediierter Nebenwirkungen abbrechen muss?

- Nein
- Patienten, bei welchen eine Immuntherapie wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen wurde hatten eine vergleichbares Absprechen zu Patienten ohne Nebenwirkungen.



Schadendorf et al., presented at
EADO 2016, Vienna

Nebenwirkungen der Immuntherapie mit Checkpoint Inhibitoren

- Werden, wie die Wirkung, durch eine Entzündung verursacht
- Können in jedem Bereich des Körpers auftreten
- Häufig sind Nebenwirkungen an der Haut, im Dickdarm, an der Leber und im Hormonsystem
- Können bei zeitgerechter Behandlung gut kontrolliert werden
- Beeinträchtigen nicht den Erfolg der Therapie

Danke für ihre Aufmerksamkeit!



Aussicht des allgemeinen Krankenhauses

Vue de l'Hopital General a Vien