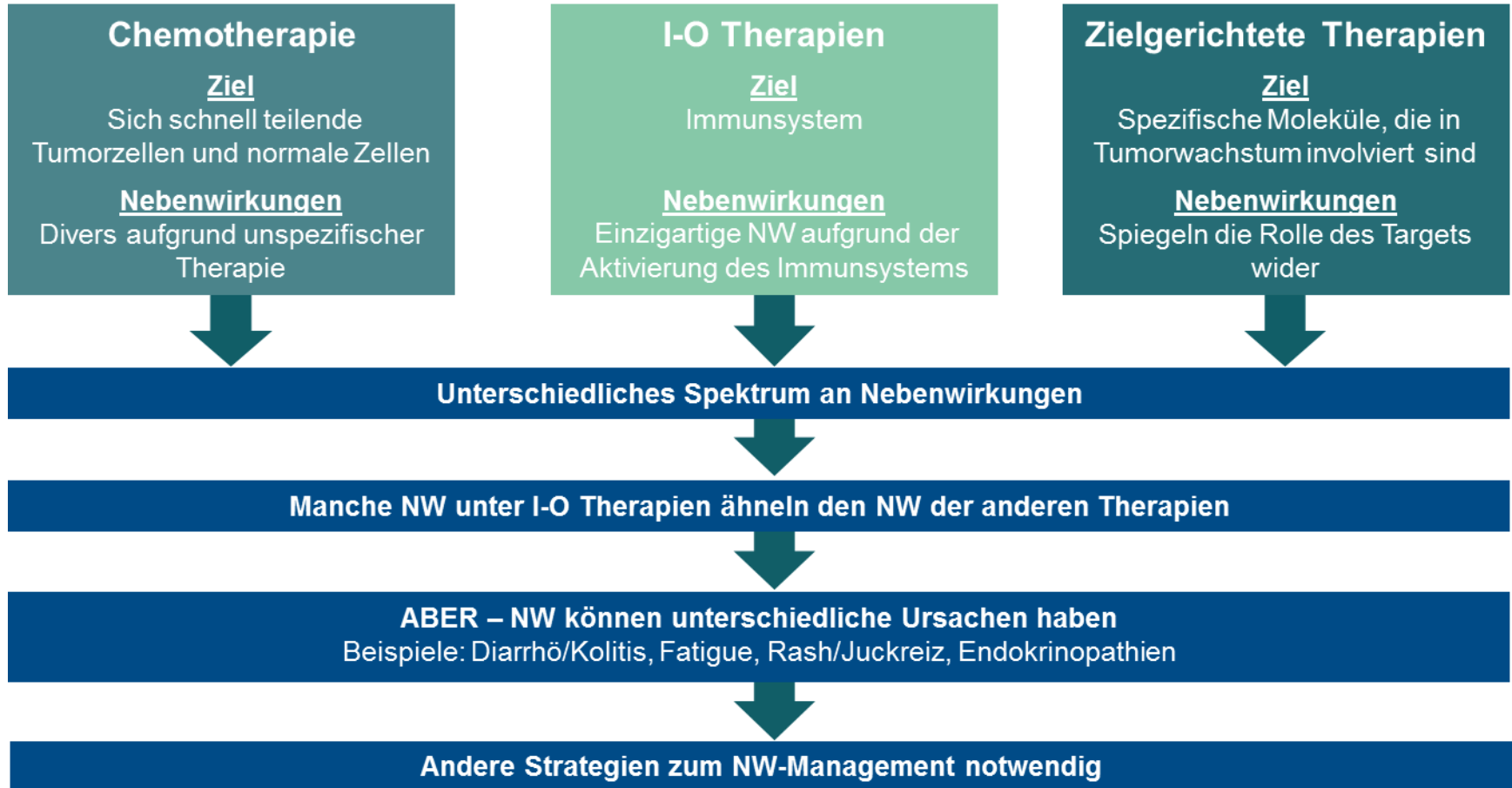


Nebenwirkungsmanagement der Immuntherapie

B. Schmalfeldt

Unterschiedliches Nebenwirkungsprofil onkologischer Therapien



American Cancer Society. Treatment types <http://www.cancer.org/>;

Topalian et al, N Eng J Med 2012; 366(26): 2443

Topalian et al, ASCO 2013: J Clin Oncol 2013; 31(15 suppl): abstract 3002;

Hamid et al, N Eng J Med 2013; 369: 134;

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

ATEMWEGE

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Atemnot
- Husten

LEBER

Anzeichen wie z. B.:

- Erhöhung der Leberwerte
(z. B. AST, ALT oder Gesamtbilirubin)

MAGEN-DARM-TRAKT

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Blut im Stuhl



ENDOKRINES SYSTEM

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Veränderungen der psychischen Verfassung
- Auffällige Ergebnisse bei Schilddrüsen-Funktionstests und/oder Serumchemie

NIEREN

Symptome wie z. B.:

- Blut im Urin
- Erhöhtes Serumkreatinin
- Verminderte Urinmenge

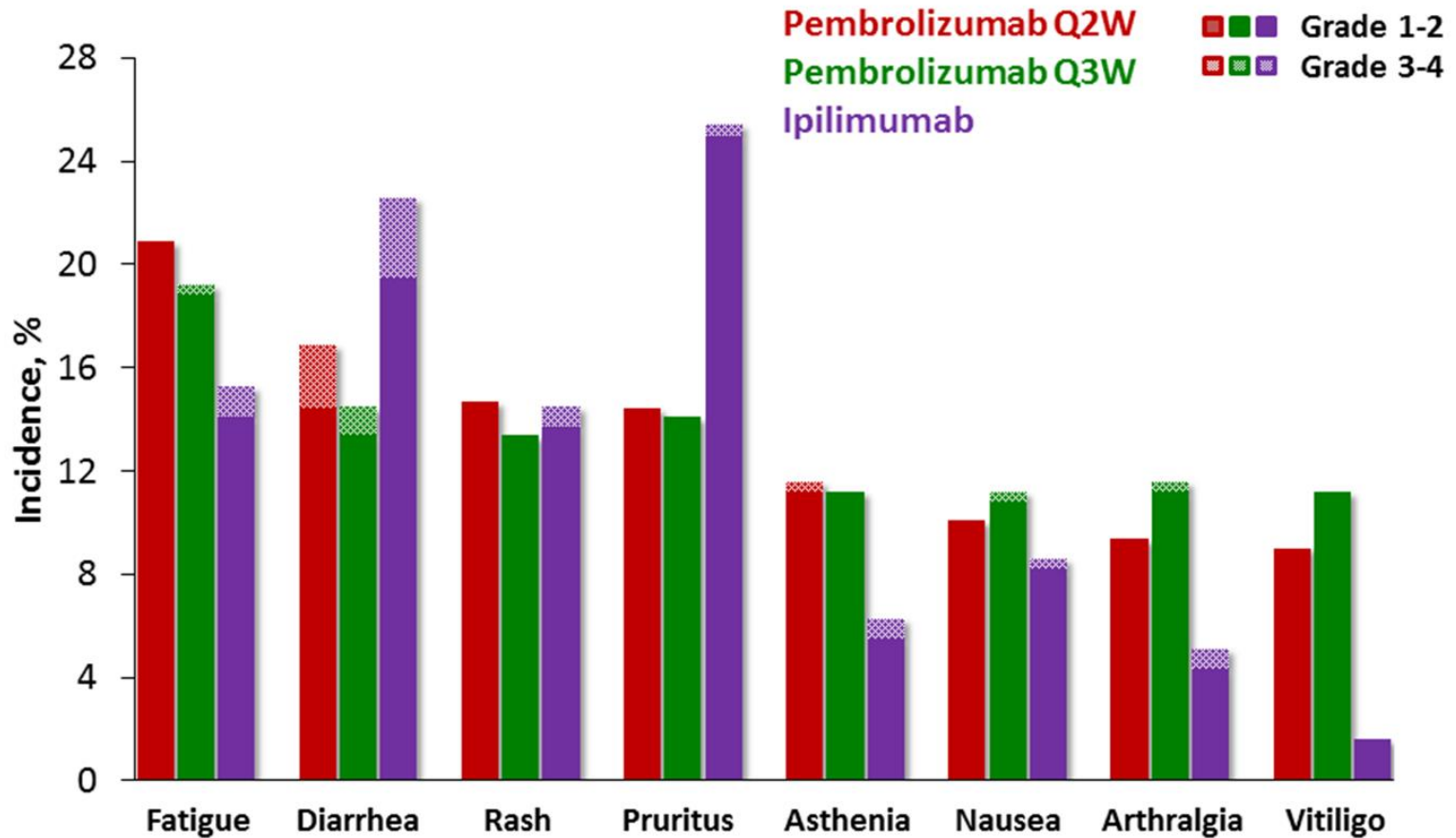
HAUT

Symptome wie z. B.:

- Juckreiz
- Hautausschlag

Immuntherapiebedingte Nebenwirkungen mit einer Inzidenz $\geq 10\%$

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

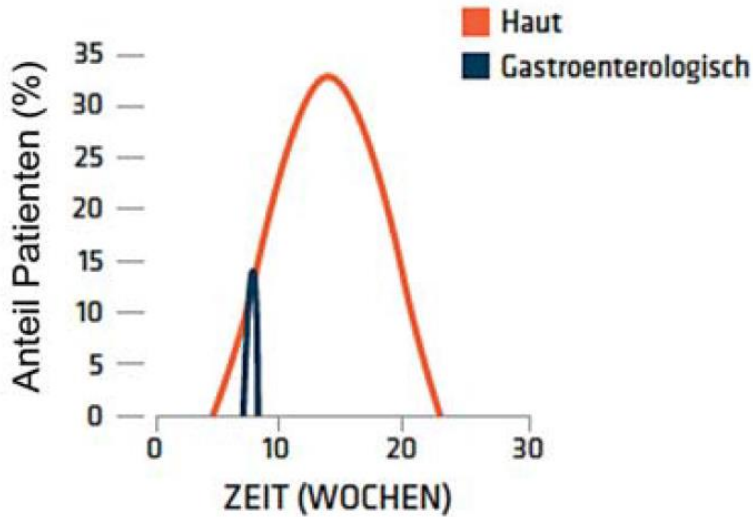


*Incidence not adjusted for duration of exposure.
Analysis cut-off date: September 3, 2014.

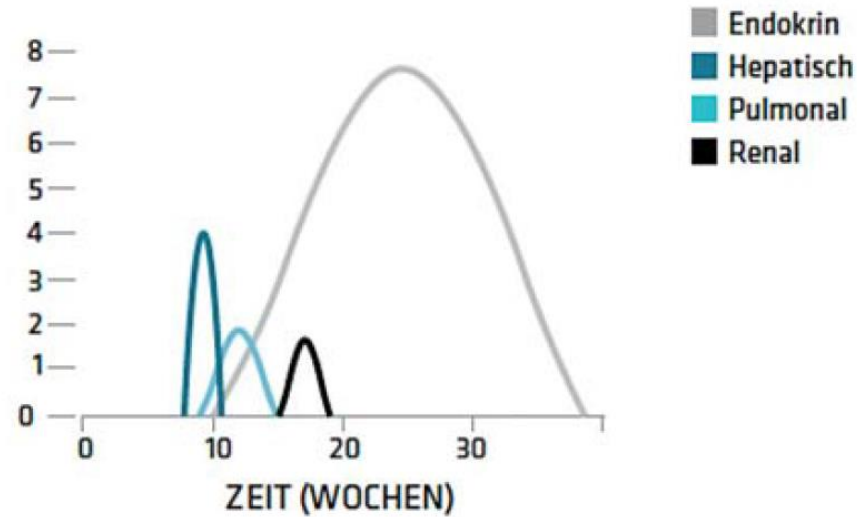
Kinetik von Nebenwirkungen unter anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab)

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Häufigste ausgewählte
Nebenwirkungen ($\geq 10\%$)



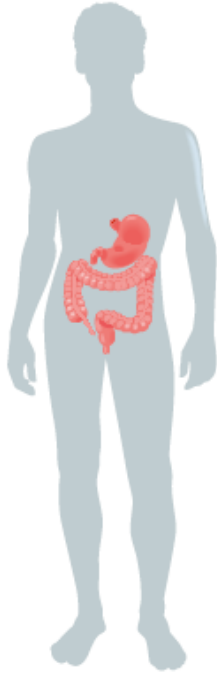
Weniger häufig auftretende
ausgewählte Nebenwirkungen ($< 10\%$)



Der Anfang und das Ende jeder Kurve stehen für die mediane Zeit bis zum Eintreten und die mediane Zeit bis zum Weggang.
Die Spitze jeder Kurve steht für die Inzidenz der jeweiligen Nebenwirkung.

modifiziert nach Weber et al, Abstract 9018, ASCO 2015; pooled analysis melanoma

Immunvermittelte Kolitis (1,7 %)



Symptome:

- Diarrhoe
- Blut/Schleim im Stuhl
- Abdominelle Schmerzen
- Druckschmerz/Peritonismus
- Gastrointestinale Perforation

- Ausschluss anderer Ursachen der Diarrhoe
 - Peritonealkarzinose
 - Virale oder bakterielle Gastroenteritis

Diagnostik:

- Stuhlkultur auf pathogene Keime, Clostridium difficile Toxin
- Calprotectin

Therapie der immunvermittelten Kolitis

Therapie

Grad 1:
Diarrhoe bis 4x/d

Beobachtung, symptomatische Therapie
Loperamid, Flüssigkeitssubstitution
PD-L Therapie weiter

Grad 2:
Diarrhoe 4-6x/d
Blut, Schleim

Prednison 0,5-1 mg/kg KG oral
PD-L Therapie aussetzen
bei Besserung der Symptome
Corticoidtherapie ausschleichen
bei Persistenz der Symptome > 3Tage

Grad 3:
Diarrhoe > 7x/d

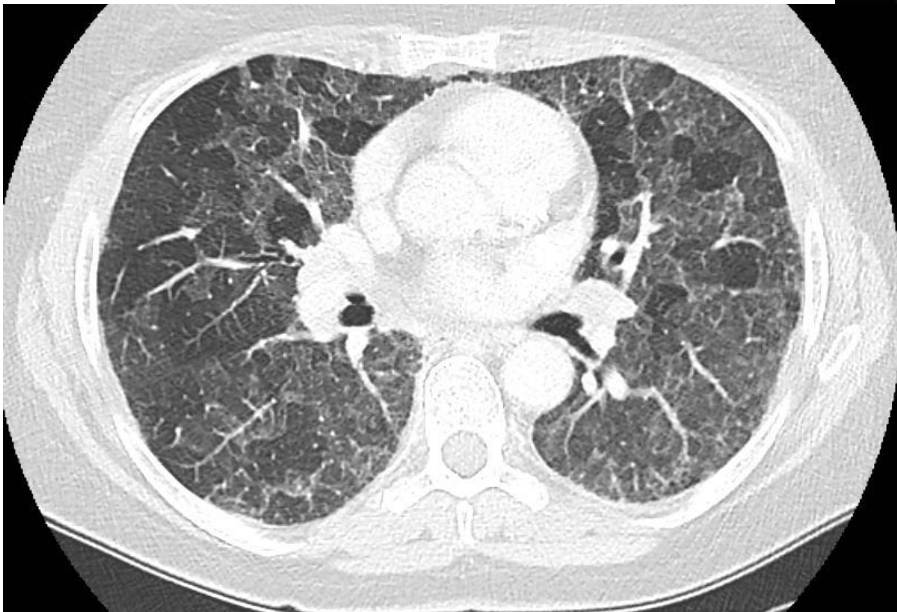
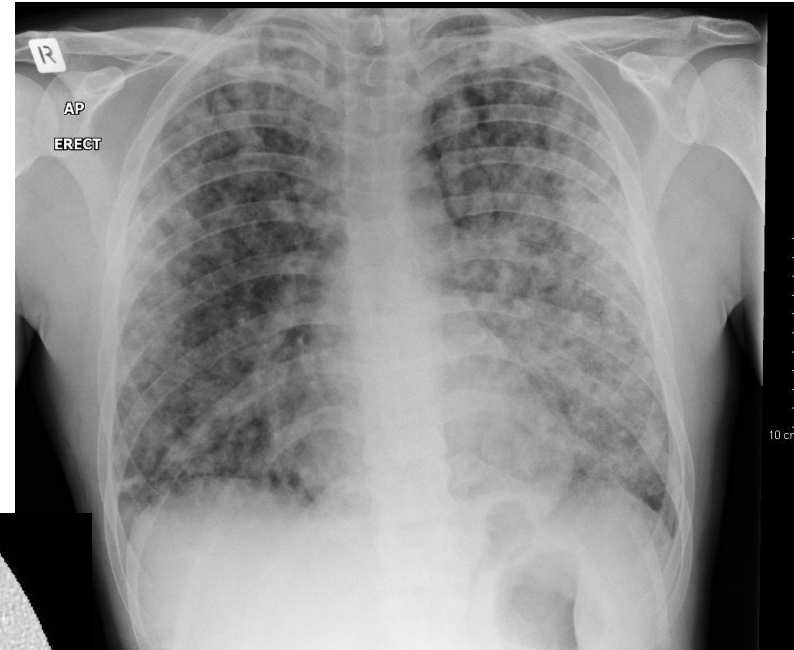
Methylprednisolon 2mg/kg KG i.v.,
bei Besserung Ausschleichen mit oralem Kortison
bei Persistenz oder Verschlechterung:
Infliximab
bei Therapie über 12 Wochen
PD-L dauerhaft absetzen

Pneumonitis (3,5 %)

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Symptome: trockener Husten
Dyspnoe

Bildgebung: Interstitielle Pneumonie



Therapie der Pneumonitis

Therapie

Grad 1: Radiol. Zeichen	Beobachtung, symptomatische Therapie PD-L Therapie weiter
Grad 2: Radiolog. Zeichen + Symptome (Dyspnoe)	Prednison 1-2 mg/kg KG oral bei Besserung der Symptome: Cortikoidtherapie ausschleichen bei Persistenz der Symptome > 3Tage
Grad 3: Schwere Dyspnoe O2 Bedarf	Methylprednisolon 2mg/kg KG i.v., n bei Besserung Ausschleichen mit oralem Kortison bei Persistenz oder Verschlechterung: Immunsuppressive Therapie bei Therapie über 12 Wochen PD-L dauerhaft
Grad 4 Beatmungspflicht	

Immunvermittelte Hautreaktionen

Symptome: Juckreiz
Brennen

Klinik: Exantheme
Exfoliative Dermatitis



Makulo-papilläres Exanthem
Unter PD-L Antikörper Therapie



Therapie der Hautreaktionen

Therapie

- Grad 1 und 2: Beobachtung, symptomatische Therapie
Kortison topisch
PD-L Therapie weiter
- Grad 3: Prednison **1-2 mg/kg** KG oral
PD-L Therapie aussetzen
bei Besserung der Symptome
Cortikoidtherapie ausschleichen
bei Persistenz der Symptome > 3Tage
- Grad 4: Methylprednisolon 2mg/kg KG i.v.,
PD-L Therapie absetzen

Immunvermittelte Hypophysitis (0,6 %)

Symptome: Kopfschmerzen

Sehstörungen

Endokrinopathien * häufiger isoliert

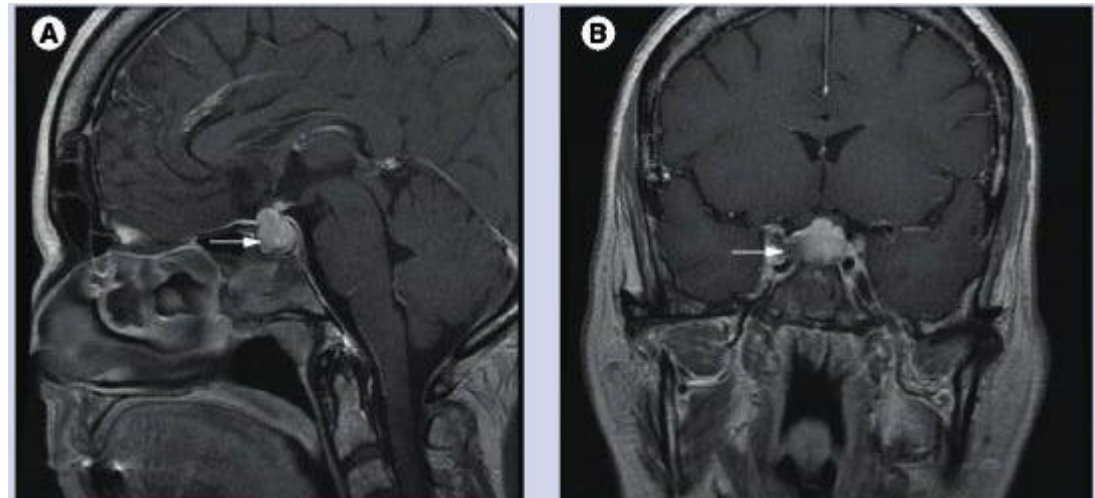
Hypothyreose

Polyurie

sekundäre Nebenniereninsuffizienz

Diabetes mellitus Typ I

Bildgebung: vergrößerte Hypophyse



Impression des Chiasma opticum

Therapie der Hypophysitis/ Endokrinopathie

Therapie

Grad 1:
Keine; milde Symptome

Beobachtung, symptomatische Therapie
PD-L Therapie weiter

Grad 2:
Mäßige Symptome

Prednison **1-2 mg/kg** KG oral
Hormonsubstitution
Thyroxin, Insulin
bei Besserung der Symptome
Cortikoidtherapie ausschleichen
bei Persistenz der Symptome > 3Tage

Grad 3:
Schwere Symptome

Methylprednisolon 2mg/kg KG i.v., n
bei Besserung Ausschleichen mit oralem Kortison
und Fortführung PD-L Therapie plus
Hormonsubstitution

Immunvermittelte Symptome

Fatigue	24 %
Hautausschlag	19 %
Übelkeit	14 %
Arthritis/Myositis	10 %
Diarrhoe	12 %
Hypothyreose	8,5 %
Hyperthyreose	3,7%
Pneumonitis	3,5 %
Kolitis	1,7 %
Hypophysitis	0,6%

Fachinformation Pembrolizumab

Monitoring unter Immuntherapie

- Leberwerte GOT, GPT, Bilirubin
- Nierenwerte, Kreatinin
- TSH, T3/T4, Glucose
- Abfragen von Symptomen
- Bei V.a. Hypophysitis/Endokrinopathie: MRT
 - Elektrolyte, Glucose,
 - Hormone (Cortisol, ACTH, TSH, T3, T4, ADH)
- Bei V.a. Pneumonitis: Röntgen Thorax

Mehrzahl der Nebenwirkungen milde und durch

- **Therapieunterbrechung**
- **Antientzündliche Therapie**
- **Hormonsubstitution**

zu behandeln



© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Diagnostik bei V.a. Hypophysitis

- **Elektrolyte**
- **Glucose, BZ**
- **Hormone**
 - **Cortisol**
 - **ACTH**
 - **TSH, T3, T4**
 - **FSH, LH**
 - **ADH**
- **MRT**

Häufiger als Hypophysitis

- **Isolierte Hypothyreose 8,5 %**
- **Hyperthyreose 3,7 %**