

## Zertifizierte Fortbildung

# Nebenwirkungen neuer onkologischer Immuntherapien

### Wissenschaftliche Leitung

C. Erley, Berlin  
M. Haubitz, Fulda  
U. Heemann, München  
J. Hoyer, Marburg



G. S. Braun<sup>1</sup> · M. Kirschner<sup>2</sup> · A. Rübber<sup>3</sup> · R. U. Wahl<sup>3</sup> · K. Amann<sup>4</sup> · K. Benesova<sup>5</sup> · J. Leipe<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, rheumatologische und immunologische Erkrankungen (Medizinische Klinik II), Uniklinik der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV), Uniklinik der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

<sup>3</sup> Klinik für Dermatologie und Allergologie – Hautklinik, Uniklinik der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

<sup>4</sup> Institut für Pathologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

<sup>5</sup> Sektion Rheumatologie, Innere Medizin V, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>6</sup> Sektion Rheumatologie, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim, Deutschland

<sup>7</sup> Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

### Zusammenfassung

Systemtherapien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) haben in den letzten Jahren die Behandlung onkologischer und hämatologischer Erkrankungen revolutioniert. Ihre Wirkung besteht in einer Steigerung der Aktivität des körpereigenen Immunsystems zur Tumorelimination. Als relevante, zugelassene Substanzen spielen insbesondere PD-1-, PD-L1- und CTLA-4-Inhibitoren eine Rolle. Hierdurch findet ein Wandel des Nebenwirkungsspektrums weg von klassischen Zytostatikaeffekten wie Panzytopenie oder Polyneuropathie hin zu bislang ungewöhnlichen immunvermittelten komplexen Krankheitsbildern statt. Diese sogenannten „immune-related adverse events“ (irAEs) können sämtliche Organsysteme befallen und klassische Autoimmunerkrankungen widerspiegeln. Sie zu erkennen und zügig einer passenden Therapie zuzuführen, stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag dar und bedarf eines intensiven interdisziplinären Managements. Gerade Nephrologen sind als intensiv interdisziplinär tätige Internisten hierbei gefragt. Der vorliegende CME-Artikel soll das gesamte Spektrum sowohl der selteneren renalen als auch der häufigeren nicht-renalen immunvermittelten Nebenwirkungen darstellen und auf deren Diagnostik und Therapie vorbereiten.

### Schlüsselwörter

Spektrum immunvermittelter Nebenwirkungen (irAEs) · irAE-Diagnostik · Immun-Checkpoint-Inhibitoren · Immune-related adverse events (irAEs) · Interdisziplinäres irAE-Management

**Online teilnehmen unter:**  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
(kostenfrei in Deutschland)  
E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.

## Lernziele

Der vorliegende CME-Artikel soll das gesamte Spektrum immunvermittelter Nebenwirkungen darstellen und dabei auf deren Diagnostik und Therapie vorbereiten. Neben seltenen Nierenbeteiligungen wird insbesondere auf die häufigeren nichtrenalen immunvermittelten Nebenwirkungen eingegangen. Nach Absolvieren dieser Fortbildungseinheit können Sie ...

- Wirkungsweise und Anwendungsbereich der Checkpoint-Inhibitoren erklären.
- Spektrum und Häufigkeit von immunvermittelten Nebenwirkungen benennen.
- schwerwiegende immunvermittelte Nebenwirkungen erkennen.
- Monitoring und Diagnostik auf immunvermittelte Nebenwirkungen durchführen.
- therapeutische Maßnahmen bei immunvermittelten Nebenwirkungen einleiten.

## Einleitung

**Immun-Checkpoint-Inhibitoren** (ICI) stellen einen neuartigen Weg der Antitumortherapie dar, der auch als Immuntherapie bezeichnet wird. Hierbei werden natürliche, die Immunantwort normalerweise abschwächende Signalwege der Zell-Zell-Kommunikation durch spezifische Antikörper inhibiert, wodurch die zelluläre Immunantwort wieder gestärkt wird. Die Entdeckung und Nutzbarmachung dieses Prinzips wurde 2018 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet. Dieser ging an James Patrick Allison und Tasuku Honjo für die Beschreibung des CTLA-4 („cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4“) bzw. des PD-1 („programmed cell death protein 1“) -Rezeptors auf T-Zellen in der Priming- bzw. in der Effektorphase der zellulären Immunantwort (Abb. 1). Das Prinzip dieser Therapie ist deswegen erfolgreich, weil

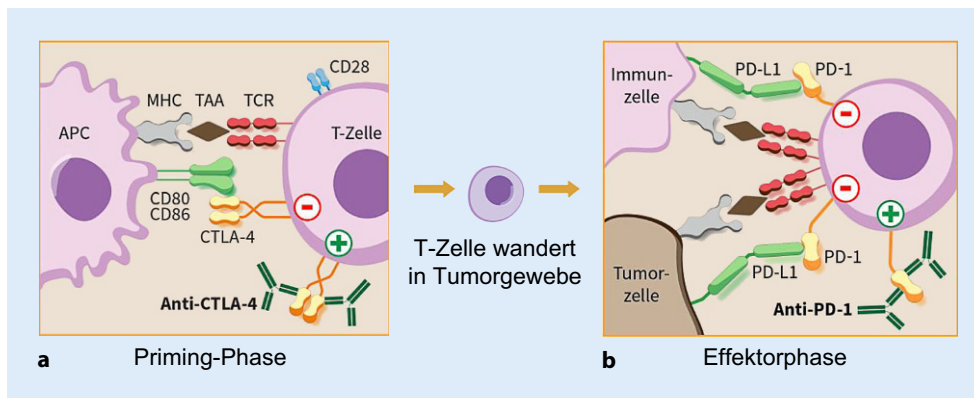
## Side effects of novel cancer immunotherapies

Systemic treatment with immune checkpoint inhibitors (ICI) has revolutionized the treatment of hematological and oncological diseases in recent years. The mechanism of action hinges on enhancing the natural ability of the immune system to eliminate malignant cells. The most important substances in this arena include inhibitors of PD-1, PD-L1 and CTLA-4. As a consequence, the spectrum of treatment-associated adverse reactions is shifting away from classical cytotoxic effects (e.g. pancytopenia and polyneuropathy) towards novel entities of immune-mediated complex diseases. These so-called immune-related adverse events (irAEs) can involve any organ system and mimic known classical autoimmune conditions. Timely recognition of irAEs is the key for rapid initiation of a suitable treatment and is especially challenging in the clinical routine as it requires an intensive interdisciplinary management. Nephrologists are particularly confronted with this kind of problem due to the highly interdisciplinary nature of their work. This article summarizes the broad spectrum of currently known renal and more frequently occurring non-renal forms of irAEs and aims to prime the reader on diagnostic and therapeutic options.

### Keywords

irAE spectrum · irAE diagnostic approach · Immune checkpoint inhibitors · Immune-related adverse events (irAE) · Interdisciplinary irAE management

es dem Phänomen des Sich-Entziehens von Tumorzellen vor der natürlichen Immunantwort als Selektionsfaktor („immune escape“), das ein relevanter Faktor der Tumorprogression ist, entgegenwirkt. Derzeit werden ICI insbesondere bei malignen Melanomen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen, Nierenzellkarzinomen und bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt, und dies sowohl in der Erst- als auch in der Folgelinientherapie (Tab. 1). Aufgrund ihrer offensichtlichen immunstimulierenden Effekte führen die ICI je nach Substanz und Kombination bei bis zu 80–95 % der Patienten zu autoimmunem Phänomenen, die jedes Organsys-



**Abb. 1** ▲ Schematische Darstellung der beiden Phasen der zellulären Immunantwort, Ansatzpunkte der Checkpoint-Inhibitoren: In der Priming-Phase werden T-Lymphozyten von Antigenen stimuliert (a). Die transzelluläre Interaktion von CTLA-4 mit CD80/B7 oder CD86 schwächt hierbei die Aktivierung der T-Zelle ab (rotes Minuszeichen). Gabe eines Anti-CTLA-4-Antikörpers unterbricht diesen Signalweg und steigert die T-Zell-Aktivierung (grünes Pluszeichen). In der Effektorphase üben T-Zellen zytotoxische Effekte auf Tumorzellen aus (b). Hierbei hat die transzelluläre Interaktion von PD-1 und PD-L1 einen abschwächenden Charakter (rotes Minuszeichen); durch Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Antikörper kommt es zu einer Entfesselung der zytotoxischen Antwort (APC antigenpräsentierende Zelle, CD80 „cluster of differentiation 80“, CTLA-4 „cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4“, PD-1 „programmed cell death protein 1“, PD-L1 programmed cell death 1 ligand 1, TAA tumorassoziiertes Antigen, TCR T-Zell-Rezeptor, MHC „major histocompatibility complex“). (Adaptiert nach wikimedia.org, CC BY-SA 3.0, Dr. med. Guido Hegasy)

**Tab. 1** In Deutschland zugelassene Checkpoint-Inhibitoren, Stand Februar 2020

Zielstruktur	Substanz	Zulassung	Molekül	HWZ (Tage)
CTLA-4	Ipilimumab	Melanom (1L)	Humanes IgG1	15
PD-1	Nivolumab	Melanom (1L adjuvant), nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (2L), Nierenzellkarzinom (1L mit Ipilimumab, 2L), klassisches Hodgkin-Lymphom (4L), Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs (2L nach Platin), Urothelkarzinom (2L nach Platin)	Humanes IgG4	25
	Pembrolizumab	Melanom (1L adjuvant), nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (1L, 2L), Nierenzellkarzinom (1L mit Axitinib, 2L), klassisches Hodgkin-Lymphom (4L), Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs (1L, 2L nach Platin), Urothelkarzinom (1L, 2L nach Platin)	Humanisiertes IgG4	26
	Cemiplimab	Plattenepithelkarzinom der Haut (1L)	Humanes IgG4	19
PD-L1	Avelumab	Merkel-Zell-Karzinom (1L)	Humanes IgG1	6
	Atezolizumab	Urothelkarzinom, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (1L mit Chemotherapie, 2L), kleinzelliges Lungenkarzinom (1L), triple-negatives Mammakarzinom (1L), Urothelkarzinom (1L, 2L nach Platin)	„Engineered“ humanes IgG1	27
	Durvalumab	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (1L mit Radiochemotherapie)	„Engineered“ humanes IgG1	18

Molekül- und Halbwertszeit(HWZ)-Daten adaptiert aus [2]  
 1L Erstlinientherapie, 2L Zweitlinientherapie, 4L Viertlinientherapie, **CTLA-4** „cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4“, **PD-1** „programmed cell death protein 1“, **PD-L1** „programmed cell death 1 ligand 1“, **IgG** Immunglobulin G

tem betreffen können und als immunvermittelte Nebenwirkungen („**immune-related adverse events**“, irAE) bezeichnet werden ([1]; **Tab. 2**).

**Immun-Checkpoint-Signalweg in der zellulären Immunantwort**

Die T-Zell-vermittelte Immunantwort läuft in zwei Phasen ab. In der **Priming-Phase** werden T-Zellen durch antigenpräsentierende

Zellen über die T-Zell-Rezeptor-Antigen-MHC („major histocompatibility complex“-)Interaktion stimuliert (**Abb. 1a**). Das Ausmaß und die Nachhaltigkeit dieser Stimulation werden hierbei durch sog. Checkpoints begrenzt: Der an der Oberfläche von T-Zellen exprimierte Rezeptor CTLA-4 interagiert (anstatt CD28) mit seinen Liganden B7/CD80 und CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen und inhibiert als Checkpoint so die T-Zell-Kostimulation. In der zweiten Phase, der **Effektorphase**, der zellulären Immunantwort findet zwischen der somatischen Zielzelle und der T-Zelle ebenfalls eine Erkennung über die T-Zell-Rezeptor-Antigen-MHC-Interaktion statt (**Abb. 1b**). Auch hier wirken Checkpoints inhibierend: Der Oberflächenligand PD-L1 („programmed cell death 1 ligand 1“) der Zielzelle bindet an den Oberflächenrezeptor PD-1 auf der T-Zelle. Tumorzellen machen sich die attenuierenden T-Zell-Signalwege zunutze, indem sie u. a. PD-L1 verstärkt exprimieren. Die Entfesselung der Priming-Phase mittels neutralisierender Antikörper gegen CTLA-4 der T-Zelle bzw. die Verstärkung der Effektorphase mittels neutralisierender Antikörper gegen PD-1 der T-Zelle oder PD-L1 der Zielzelle liegt dem Therapieprinzip der Immun-Checkpoint-Inhibition zugrunde (**Tab. 1**).

**Tab. 2** Immunvermittelte Nebenwirkungen („immune-related adverse events“, irAE) anhand Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, National Institutes of Health, National Cancer Institute (<https://ctep.cancer.gov>)

Allgemeine Einteilung	
Schweregrad	Definition
I°	Mild, asymptomatisch oder milde Symptome, alleinige klinische oder diagnostische Observation, keine Interventionsindikation
II°	Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Interventionsindikation; Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens („instrumental ADL“)
III°	Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht direkt lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder deren Verlängerung indiziert; Einschränkung der Eigenpflege („self-care ADL“)
IV°	Lebensbedrohliche Konsequenzen, sofortige Interventionsindikation
V°	Tod durch die Nebenwirkung (sofern anwendbar)
Renale Nebenwirkungen	
Schweregrad	Definition
I°	Kreatinin im Serum 1,5 × AW oder >1–1,5 × ONW
II°	Kreatinin im Serum >1,5–3 × AW oder >1,5–3 × ONW
III°	Kreatinin im Serum >3 × AW oder >3–6 × ONW
IV°	Kreatinin im Serum >6 × ONW

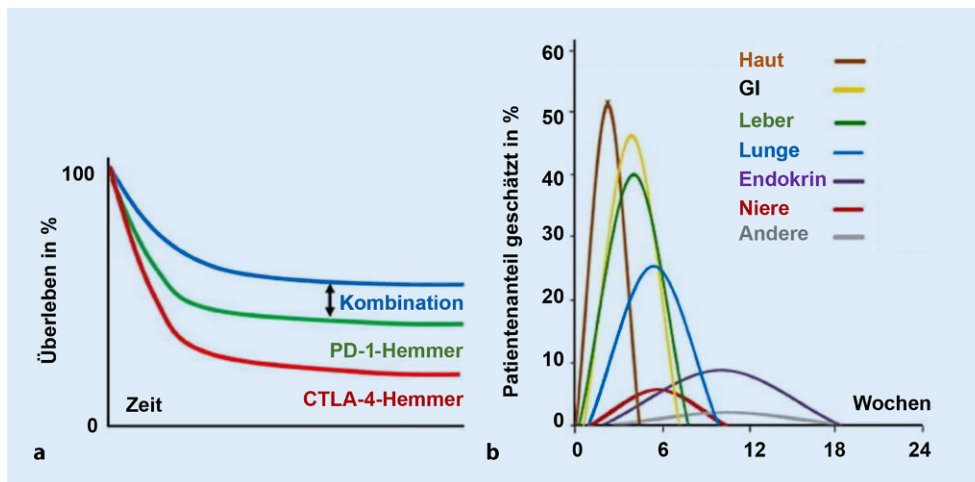
AW Ausgangswert, ONW oberer Normwert, ADL „activities of daily living“

**Kasuistik**

Ein 56-jähriger Patient mit ossär metastasiertem Adenokarzinom der Lunge erhält nach Carboplatin und dem Antimetaboliten Pemetrexed eine Zweitlinientherapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab. Hierauf entwickelt er innerhalb einer Woche Diarrhöen, welche auf eine histologisch gesicherte immunvermittelte Kolitis CTCAE(**Common Terminology Criteria for Adverse Events**)-Grad 2 zurückgeführt werden können. Nivolumab wird pausiert. Nach Reexposition zeigt sich innerhalb von 4 Wochen eine Kolitis Grad 4. Durch Prednisolon (2 mg/kg Körpergewicht [KG]) kann eine klinische Besserung erreicht werden. Nach Ausschleichen des Glukokortikoids tritt allerdings ein erneuter Schub der Kolitis sowie auch neu der vorbekannten Psoriasis vulgaris (PASI[**Psoriasis Area and Severity Index**]-Score: 30) auf. Es besteht nun aufgrund des schweren Krankheitsbildes die Indikation zur Anti-TNF(Tumornekrosefaktor)-Therapie mit Infliximab.

Organsystem	irAE aller Grade (I–IV) in % bei Therapie mittels		irAE schwerer Grade (III–IV) in % bei Therapie mittels		irAE Grad V (Tod) durch Diagnose	
	Nivo	Nivo+Ipi	Nivo	Nivo+Ipi		
<b>Gesamt</b>	85	95	20	60		
<b>Haut (siehe auch Tab. 3)</b>	45	60	2	5	Toxisch-epidermale Nekrolyse	
<b>Gastro-intestinal-hepatisch</b>	Diarrhö	20	45	3	10	Kolitis, Perforation, Hepatitis
	Kolitis	2	15	1	10	
	Leber	10	30	10	20	
	Pankreatitis	15	20	5	15	
<b>Endokrin</b>	Hypothyreose	10	20	0	<1	Hypophysenversagen
	Hyperthyreose	5	10	0	1	
	Adrenalitis	1	5	1	2	
	Hypophysitis	1	10	<1	2	
<b>Pneumonitis</b>	2	10	<1	1	Pneumonitis, ARDS	
<b>Renaler Befall</b>	1	10	<1	2	Nierenversagen	
<b>Hypersensitivität bei Infusion</b>	0	5	<1	0		
<b>Kardialer Befall</b>	*	*	*	*	Myokarditis, Kardiomyopathie, ventrikuläre Tachykardie, Herzstillstand	
<b>Entzündlich-rheumatisch</b>	Myositis	*	*	*	*	Rhabdomyolyse
	Arthritis	*	*	*	*	
<b>Neurologisch</b>		*	*	*	*	Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, Enzephalopathie, Paralyse
<b>Andere</b>		*	*	*	*	Hämolyse, Knochenmarkaplasie, Angiopathie, Thrombembolien

**Abb. 2** ◀ Von immunvermittelten Nebenwirkungen („immune-related adverse events“, *irAE*) betroffene Organsysteme (*Asterisk* selten, keine Zahlen im Rahmen der zitierten Erhebung verfügbar; *ARDS* „acute respiratory distress syndrome“). (Adaptiert und idealisiert [Mittelwerte bzw. auf 0, 5 oder 10 gerundete Werte] aus [2])



### Übergreifende Prinzipien von immunvermittelten Nebenwirkungen

Sowohl im klinischen Erscheinungsbild als auch labordiagnostisch unterscheiden sich *irAEs* von klassischen Autoimmun- oder autoinflammatorischen Erkrankungen und stellen komplexe klinische Bilder dar, die häufig nicht mit den üblichen charakteristischen erkrankungsspezifischen Merkmalen wie z. B. Autoantikörpern einhergehen.

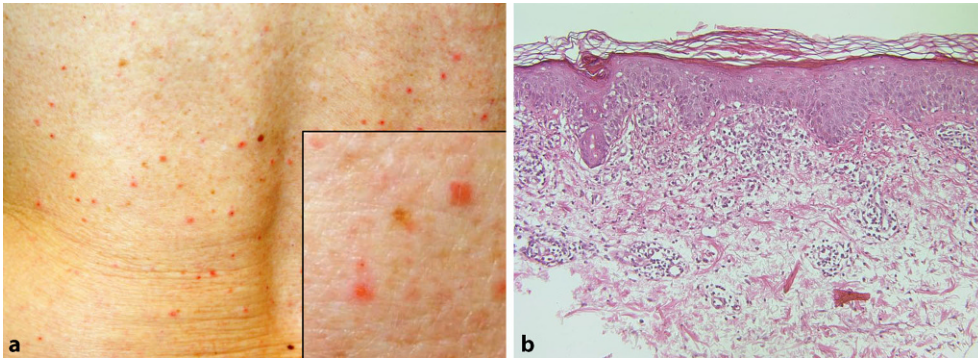
Nach ihrer Schwere werden sie anhand der in der Onkologie zur Bewertung von Nebenwirkungen üblichen Klassifikation wie folgt eingeteilt (CTCAE-Grade 1–5; **Tab. 2**):

- 1 = mild,
- 2 = moderat,
- 3 = schwer,
- 4 = lebensbedrohlich,
- 5 = Tod.

Tab. 3 Monitoring, Diagnostik und Therapie von immunvermittelten Nebenwirkungen („immune-related adverse events“, irAE)		
Allgemeines Monitoring		
Vor Therapie	Differenzial-BB; Na; K; Ca; Kreatinin; CK; Troponin; Bilirubin; Leberenzyme (AST, ALT, GGT); LDH; Amylase; Lipase; Glukose; TSH; fT4; ggf. CRP; Harnstoff, HIV-, Hepatitis-A/B/C-, ggf. CMV- und EBV-Serologie; ggf. Quantiferontest; ggf. Kortisol 8 Uhr	
Vor jedem Zyklus bzw. wöchentlich	Differenzial-BB, Na, K, Ca, Kreatinin, CK, Bilirubin, Leberenzyme (AST, ALT, GGT), LDH, Amylase, Lipase, Glukose, TSH, fT4	
Spezielle Maßnahmen (generell von der Schwere des Verlaufs abhängig)		
Bei Nebenwirkung	Diagnostik	Therapie
Haut	Biopsie, Autoimmunantikörper einschl. für bullöses Pemphigoid	Je nach Hauterkrankung: häufig Steroide (topisch und systemisch), ggf. Biologika, z. B. Anti-IL-17, Anti-TNF
Diarrhö, Kolitis	Abdomenleeraufnahme, CT bei V. a. Perforation, Endoskopie einschließlich Biopsie; ggf. Calprotectin im Stuhl; Ausschlussdiagnostik für pathogene Erreger, CMV	Prednisolon 1–2 mg/kg/d
Hepatitis	Leberbiopsie mit CMV-, EBV-PCR; Ausschlussdiagnostik für Hepatitis einschl. Hep. E; Bildgebung bei Möglichkeit Progress Grunderkrankung	Schwerer/therapierefraktärer Verlauf: Mycophenolat mofetil 1–2 g/d, ATG oder Tacrolimus bei Versagen
Pankreatitis	Bildgebung	Prednisolon 1–2 mg/kg/d
Thyreoiditis	TSH, fT4, TPO-AK, TRAK, ggf. Bildgebung	Thyroxinsubstitution
Hypophysitis	TSH, fT4, ACTH, LH, FSH, Prolaktin, IGF-1, Östradiol, Testosteron, SHBG, Morgenkortisol, ggf. MRT-Sella-Bildgebung	Hydrokortisonsubstitution, bei Bedarf Testosteron und Thyroxin
Pneumonitis	CT-Thorax, Lufu mit DCLO, ggf. Bronchoskopie (einschl. BAL und/oder Biopsie)	Prednisolon 1–2 mg/kg/d
		Schwerer/therapierefraktärer Verlauf: Infliximab 5 mg/kg i.v. oder Mycophenolat-Mofetil 1–2 g/d oder Cyclosporin A
Renaler Befall	U-Status, nephrologisches Harnsediment, Proteinquantifizierung, ggf. Biopsie	Prednisolon 1 mg/kg/d
Kardialer Befall	Herzenzyme, EKG, UKG, Koronarangiographie, Bildgebung mittels MRT und PET, ggf. Biopsie	Prednisolon 1 mg/kg/d, supportiv
Myositis	Muskelenzyme, Inflammationsparameter, ggf. Muskelbiopsie	Prednisolon 1 mg/kg/d
Arthritis	Klinisch-rheumatologische Untersuchung, Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper, CCP, Inflammationsparameter	Prednisolon bis 1 mg/kg/d je nach Schweregrad, s. <b>Abb. 8</b> , MTX, Anti-TNF, bei Riesenzellerarthritis: Anti-IL-6
Neurologisch	Klinisch-neurologische Untersuchung, Liquor, Bildgebung, EEG, Elektrophysiologie	Prednisolon 1 mg/kg/d
Adaptiert aus [2]		
<i>BB</i> Blutbild, <i>CK</i> Kreatinkinase, <i>AST</i> Aspartataminotransferase, <i>ALT</i> Alaninaminotransferase, <i>GGT</i> Gammaglutamyltransferase, <i>LDH</i> Laktatdehydrogenase, <i>fT4</i> freies Tetrajodthyronin, <i>CRP</i> C-reaktives Protein, <i>IL</i> Interleukin, <i>ATG</i> Antithymozytenglobulin, <i>TRAK</i> Thyreotropinrezeptor-Autoantikörper, <i>Lufu</i> Lungenfunktionsuntersuchung, <i>DCLO</i> „carbon monoxide diffusing capacity“, <i>BAL</i> bronchoalveoläre Lavage, <i>EKG</i> Elektrokardiographie, <i>UKG</i> Ultraschallkardiographie, <i>ACTH</i> adrenokortikotropes Hormon, <i>CCP-AK</i> zyklische Citrullinpeptidantikörper, <i>CMV</i> Zytomegalievirus, <i>CT</i> Computertomographie, <i>d</i> Tag, <i>EBV</i> Epstein-Barr-Virus, <i>EEG</i> Elektroenzephalographie, <i>EMG</i> Elektromyographie, <i>FSH</i> follikelstimulierendes Hormon, <i>HIV</i> humanes Immundefizienzvirus, <i>IGF-1</i> „insulin-like growth factor 1“, <i>LH</i> luteinisierendes Hormon, <i>MRT</i> Magnetresonanztomographie, <i>MTX</i> Methotrexat, <i>PCR</i> „polymerase chain reaction“, <i>PET</i> Positronenemissionstomographie, <i>SHBG</i> „sex hormone-binding globulin“, <i>TNF</i> Tumornekrosefaktor, <i>TPO-AK</i> Thyreoperoxidaseantikörper, <i>TSH</i> thyreoideastimulierendes Hormon		

Sie können jedes Organsystem betreffen (**Abb. 2**). Während ein Großteil der irAEs leicht verläuft, müssen die wenigen, aber schwerwiegenden Verläufe rechtzeitig erkannt werden. Dies ist unter Umständen erschwert, da häufig der Beginn lediglich mit unspezifischen Symptomen einhergeht, welche auch differenzialdiagnostisch oft nur schwer von chemotherapie- oder malignomasoziierten Beschwerden abgegrenzt werden können. IrAEs sind häufiger, wenn eine Kombinationstherapie aus **CTLA-4** und **PD-1/PD-L1** modulierender Therapiestrategie eingesetzt wird, welche allerdings auch mit einem günstigeren Überleben assoziiert ist (**Abb. 3a**). Grundsätzlich können zwar sämtliche Nebenwirkungen in allen Substanzklassen auftreten, es bestehen jedoch gewisse Zusammenhänge zwischen der ICI-Klasse und der klinischen Manifestation (**Abb. 2**). Beispielsweise treten mehr Nebenwirkungen

unter Anti-CTLA-4-Therapien auf [3]. So sind CTLA-4-Antikörper eher mit Hypophysitis und Kolitis assoziiert; PD-1-Blocker eher mit Thyreoiditis, Pneumonitis und rheumatischen Manifestationen [4]. Die unterschiedlichen Nebenwirkungen treten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beginn der Therapie auf: Erscheinungen an der Haut finden sich typischerweise eher zeitnah nach Therapiebeginn, während endokrinologische Nebenwirkungen eher später im Therapieverlauf auftreten ([5]; **Abb. 3b**). Generell können irAEs aber nicht nur während, sondern auch nach dem Ende einer Therapie auftreten und werden dann als „**delayed immune-related events**“ (**DIRE**) bezeichnet [6], was eine engmaschige Beobachtung des Patienten nicht nur während der Therapie, sondern auch Monate bis Jahre nach Therapieabschluss notwendig macht.



**Abb. 4** ◀ Kutaner Befall als immunvermittelte Nebenwirkung („immune-related adverse events“, irAE): papulöses Exanthem (a); histologisch Interface-Dermatitis mit vakuoliger Degeneration und bandartigem Infiltrat aus Lymphozyten und Histiocyten (b) unter Ipilimumab

Das Management der Nebenwirkungen richtet sich zwar nach dem betroffenen Organsystem, generell sollte aber ab moderaten CTCAE-Beeinträchtigungen (CTC-Grad  $\geq 2$ ) überlegt werden, systemische Glukokortikoide einzusetzen und notfalls die ICI-Therapie zu unterbrechen. Bei schweren und lebensbedrohlichen irAEs müssen ICI in jedem Fall pausiert bzw. häufig dauerhaft beendet werden, und es muss mindestens eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie initiiert werden. Gezielte Interventionen wie Anti-TNF- oder Anti-IL(Interleukin)-6-Rezeptor-Therapien kommen zunehmend zur Anwendung [7, 8].

Andererseits legen Observationsdaten nahe, dass eine zur Milderung von Nebenwirkungen verabreichte Glukokortikoidtherapie dosisabhängig (möglicher **Schwellenwert**: 10 mg Prednisolonäquivalent) die Antitumorwirkung der ICI abschwächen könnte [9]. Umgekehrt scheint eine aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig erzwungene Beendigung von ICI nicht unbedingt mit einem schlechteren Ansprechen der Tumortherapie einherzugehen. Generell gibt es Signale, dass Patienten mit irAE auch ein besseres Ansprechen des Malignoms auf die Therapie aufweisen [10].

## Organsystembezogene Diagnostik und Therapie von irAE

Prinzipiell können irAEs jedes Organsystem betreffen (Abb. 2). Von besonderer Alltagsrelevanz sind hierbei die häufigen und klassischen Manifestationen und Muster sowie ferner die irAEs, welche besonders schwerwiegend, lebensbedrohlich oder bestimmten Therapien besonders gut zugänglich sind. Tab. 3 listet die wichtigsten organspezifischen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei irAEs in Form einer Übersicht auf. Im Rahmen der Einzeldiskussion des folgenden Textes wurde aus Platzgründen eine restringierte Auswahl der Organsysteme getroffen.

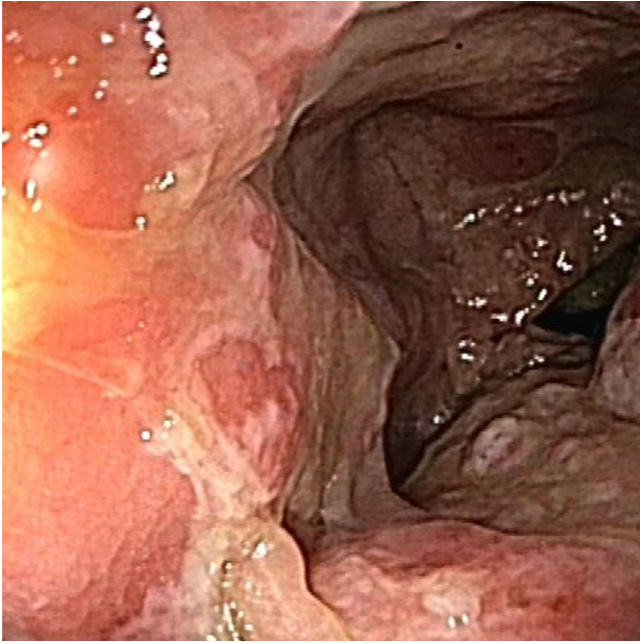
### Hautbefall

Kutane Nebenwirkungen zählen zu den häufigsten irAE unter der Behandlung mit ICI und werden unter CTLA-4-Inhibitoren etwas häufiger beobachtet als unter PD-1-Inhibitoren [11, 12]. Juckreiz und unspezifische papulöse Exantheme sind häufig und übersteigen in der Regel nicht den Schweregrad 1 oder 2. Eine topische Glukokortikoidtherapie unter Fortführung der ICI ist in der Regel ausreichend. Auch lichenoides Exantheme (Abb. 4) werden häufiger beobachtet. Deutlich seltener ist das Auftreten definierter dermatologischer Krankheitsbilder wie **Vitiligo**, **Psoriasis vulgaris**, Lichen ruber, bullöses Pemphigoid, kutane Manifestation der **Sarkoidose** oder kutane Vaskulitis (Tab. 4), die je nach Schweregrad entsprechend dermatologisch behandelt werden oder zu einer Unterbrechung der Therapie führen können. Zu den seltenen Krankheitsbildern, die jedoch lebensbedrohlich verlaufen können, zählen das **DRESS** („drug rash with eosinophilia and systemic symptoms“-) **Syndrom** sowie die mit Blasenbildung einhergehenden Erkrankungen **Stevens-Johnson-Syndrom** und **toxische epidermale Nekrolyse (TEN)**. Bei Letzteren sind eine sofortige Diagnosestellung und Therapieeinleitung notwendig [13, 14].

#### ► Merke

Während die meisten kutanen Nebenwirkungen milde verlaufen, müssen bei Blasenbildung an der Haut sofortige Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.

Tab. 4 Dermatologische immunvermittelte Nebenwirkung („immune-related adverse events“, irAE) nach Häufigkeit	
<i>Häufig:</i>	
Pruritus	20–30 %
Makulopapulöse Exantheme	20–30 %
Lichenoides Exantheme	Ca. 10 %
Vitiligo	Ca. 10 % (bei Behandlung des Melanoms)
<i>Relativ selten:</i>	
Sarkoidose	1–5 %
Lichen ruber	<sup>a</sup>
Vaskulitis	<sup>a</sup>
Alopezie	<sup>a</sup>
Psoriasis	<sup>a</sup>
<i>Selten:</i>	
Bullöses Pemphigoid	<sup>a</sup>
Stevens-Johnson-Syndrom	<5 %
Toxische epidermale Nekrolyse	<5 %
DRESS-Syndrom	<sup>a</sup>
<sup>a</sup> selten, keine Zahlen verfügbar; DRESS „drug rash with eosinophilia and systemic symptoms“	



**Abb. 5** ▲ Kolitis als immunvermittelte Nebenwirkung („immune-related adverse events“, irAE): makroskopischer Koloskopiebefund eines 67-jährigen Patienten, welcher unter Ipilimumab/Pembrolizumab-Doppeltherapie bei Melanom eine autoimmune Pankolitis entwickelte; histologisch fanden sich keine Granulome, sondern reaktive Epithelzellhyperplasien; eine CMV (Zytomegalievirus)-Kolitis konnte ausgeschlossen werden. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn PD Dr. H. W. Zimmermann, Medizinische Klinik III für Gastroenterologie und Stoffwechselkrankheiten, Uniklinik Aachen)

## Gastrointestinale Manifestation

**Immunassoziierte Kolitiden** und Diarrhöen sind häufige irAEs und treten später, meist etwa 5 bis 10 Wochen nach der zweiten oder dritten ICI-Gabe, als dermatologische irAEs auf [15]. **Abb. 5** zeigt den Kolonbefund eines von uns behandelten Patienten, ähnlich wie auch in der Fallvignette. Die Inzidenz ist wesentlich höher unter CTLA-4- als unter Anti-PD-1-blockierenden Therapien. Typische Symptome sind blutige Diarrhöen, abdominelle Schmerzen und Fieber. Endoskopisch können ICI-induzierte Kolitiden nicht von entzündlichen Darmerkrankungen unterschieden werden, auch histologisch präsentieren sich diese ähnlich.

Die Therapie erfolgt nach Schweregrad gemäß CTCAE-Einteilung. Neben symptomatischen Maßnahmen wie Loperamidgabe und Elektrolytsubstitution, werden Grad-3- (schwere) bis Grad-5-Kolitiden (lebensbedrohlich) umgehend mit hochdosierten Glukokortikoiden (Prednisolon 1–2 mg/kg/Tag) behandelt. Bei glukokortikoidrefraktären Fällen oder Zunahme der Aktivität unter Tapering wird der TNF-Blocker **Infliximab** (5 mg/kg alle 2 Wochen bis zum Sistieren der Symptome) empfohlen.

Bei schweren oder therapierefraktären Verläufen sollten infektiöse Kolitiden, z. B. ausgelöst durch *Clostridium difficile* oder Zytomegalievirus (CMV), ausgeschlossen werden.

**Immunassoziierte Hepatitiden** sind selten und manifestieren sich im Median nach 6 bis 14 Wochen, meist als asymptomatische Leberenzymanstiege vom Schweregrad 1–2, können sich bei 1–6% der Patienten aber auch als schwerwiegend erweisen [16]. Bei Transaminasenerhöhungen sollten differenzialdiagnostisch andere Ursachen wie Hepatitis-B-, -C- und CMV-Infektionen sowie Tumorprogress oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ausgeschlossen werden [17].

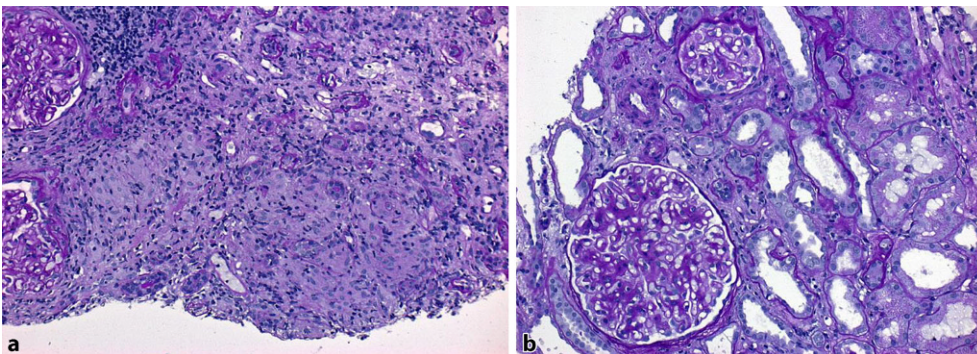
Therapeutisch kommen Glukokortikoide (Prednisolon 1–2 mg/kg/Tag) ab Grad 3 unmittelbar zum Einsatz (ab Grad 2 nur falls keine Besserung unter ICI-Pausierung). Bei fehlender Besserung wird die Gabe von **Mycophenolat-Mofetil** mit 500–1000 mg 2-mal täglich empfohlen [16].

### ► Merke

**Immunassoziierte Kolitiden und Hepatitiden treten im Mittel 6 bis 12 Wochen nach Beginn einer ICI-Therapie auf und werden, sofern höhergradig, mittels Glukokortikoiden behandelt. Insbesondere Infektionen müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.**

## Endokrine Manifestation

Bei den endokrinologischen irAEs stellt die **immunassoziierte Schilddrüsendysfunktion** die häufigste Nebenwirkung dar, welche sich entweder als Hyperthyreose im Sinne einer akuten Autoimmunthyreoiditis oder als deren Folge als Hypothyreose darstellt. Die Hypothyreose manifestiert sich häufig mit dem unspezifischen Symptom einer Fatigue, während die Hyperthyreose mit Hitzegefühl, Adynamie und Unruhegefühlen einhergehen kann. Die Therapie besteht meist lediglich in der Substitution von Schilddrüsenhormon in der hypothyreoten Phase [17].



**Abb. 6** ◀ Renaler Befall als immunvermittelte Nebenwirkung („immune-related adverse events“, irAE): granulomatöse interstitielle Nephritis unter Ipilimumab (a); akuter Tubulusepithelschaden unter Pembrolizumab (b); beides PAS („periodic acid-Schiff“-Färbung, 200-fach). (Aus [23])



**Abb. 7 ▲** Arthritis der Metacarpophalangeal(MCP)-Gelenke unter Immun-Checkpoint-Inhibitor(ICI)-Therapie, Patient mit schwerem Schub einer bekannten seronegativen rheumatoiden Arthritis kurz nach Erstgabe von Nivolumab als adjuvante Therapie bei malignem Melanom: klinische Aktivität anhand DAS („disease activity score“)-28 von 5,8 hoch, C-reaktives Protein 18 mg/l, Blutsenkungsgeschwindigkeit 47 mm/1 h, Rheumafaktor und Antikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid (CCP) jedoch negativ; ein 6 Monate zuvor noch negativer Test auf antinukleäre Antikörper (ANA) nun positiv (1:320, ohne spezifische Subdifferenzierung)

Eine **Hypophysitis** ist wesentlich seltener und kann, sofern nicht rechtzeitig erkannt, schwer verlaufen. Typische Symptome sind ausgeprägte Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Adynamie, Kopfschmerzen, Hypotonie, abdominale Beschwerden und Gewichtsverlust. Bei Sehstörungen sollte eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophyse erfolgen. Da meist die kortikotrope Achse betroffen ist, sollte bei Verdacht auf Hypophysitis umgehend mit der Glukokortikoidtherapie begonnen werden (1 mg/kg KG).

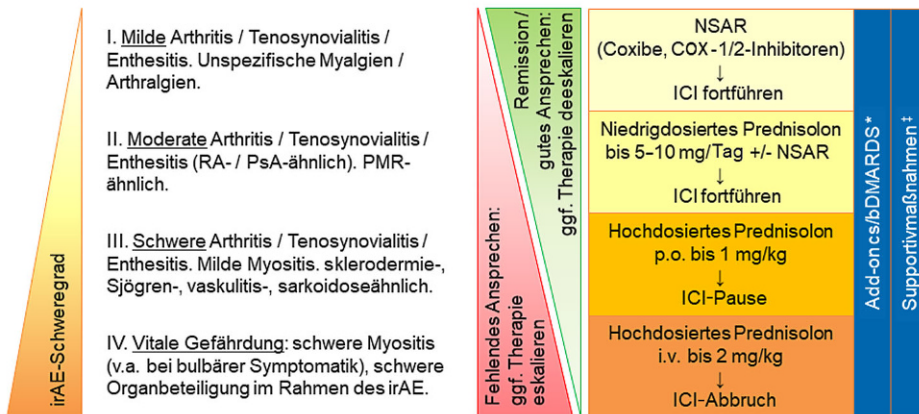
Nach Sicherung einer Hypophysitis (MRT, Labor) erfolgt dann die Umstellung auf Hydrokortison (20/10/0 mg). Für eine detaillierte Übersicht endokriner irAE kann eine rezente Übersichtsarbeit konsultiert werden [18].

► **Merke**

Endokrinologische irAE äußern sich häufig mit Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit/Abgeschlagenheit. Bei Verdacht auf Hypophysitis umgehend Substitution von Glukokortikoiden einleiten.

**Nierenbeteiligung**

Die Formen renaler Beteiligung durch gesteigerte Autoimmunität bei Checkpoint-Inhibition wurden in den letzten 5 Jahren zunehmend gut beschrieben [19, 20]. Aktuell liegen zwei gleichermaßen rezente wie lesenswerte Studien zum Thema vor – die eine von Anker et al., erschienen in der Januarausgabe von *Der Nephrologe* [21, 22]. Auf letztere Arbeit möchten wir ausdrücklich zum Nachschlagen der Details bezüglich Diagnostik und Therapie verweisen [21]. Verglichen mit der Häufigkeit von Beteiligungen der Organsysteme Haut, Endokrinium oder Gastrointestinaltrakt sind die Nierenbeteiligungen sehr selten. In erster Linie werden sie im Kontext der Anti-CTLA-4/Anti-PD-1-Doppeltherapie beobachtet, stellen aber selbst dort nur 10% der Fälle jeglicher Stärke und 2% der Reaktionen der CTCAE-Klassen 3 und 4 (Tab. 2; Abb. 2). Bei ICI-Monotherapien werden Inzidenzen von 1% beschrieben, auch wenn von einer gewissen Dunkelziffer durch „reporting bias“ auszugehen ist. Häufige histologische Formen stellen die **granulomatöse interstitielle Nephritis**, die **Tubulusepithelschädigung** (Abb. 6) und die **akute interstitielle Nephritis** dar [23].



**Abb. 8 ▲** Schweregradadaptiertes Therapiestufenschema bei rheumatischen irAEs. Je nach klinischem Schweregrad und Ansprechen sollte die empfohlene initiale Therapiestufe im Verlauf bei Nicht-Ansprechen intensiviert bzw. bei Remission des irAE deeskaliert werden. *Asterisk* Add-on cs/bDMARDs: zur Glukokortikoideinsparung csDMARDs (v. a. MTX, SSZ, HCQ) oder bDMARDs (v. a. TNF-, IL6R-Inhibitoren) vor allem bei Therapieintensivierung erwägen, aufgrund des verzögerten Wirkeintritts derzeit nicht als erste Wahl in Monotherapie zu empfehlen. *Doppelkreuz* Supportivmaßnahmen: Nicht-NSAR Analgetika, Opioide, intraartikuläre Steroide (IACS) und/oder Heil- und Hilfsmittel auf jeder Stufe erwägen. *irAE* „immune-related adverse events“, *RA* rheumatoide Arthritis, *PsA* Psoriasisarthritis, *PMR* Polymyalgia-rheumatica, *NSAR* nichtsteroidale Antirheumatika, *COX* Cyclooxygenase, *ICI* Immun-Checkpoint-Inhibitor, *cs/bDMARD* „conventional synthetic/biological disease-modifying antirheumatic drugs“ [26]



Tab. 5 Verfügbare Leitlinien zu immunvermittelten Nebenwirkungen („immune-related adverse events“, irAE)				
Fachgesellschaft		Titel	Jahr	Zitat
ASCO	American Society of Clinical Oncology	Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline	2018	[27]
ESMO	European Society of Medical Oncology	ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	2017, 2018	[7, 8]
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Management of immunotherapy-related toxicities	2019	[28]
SITC	Society for Immunotherapy of cancer	Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group	2017	[14]

### ► Merke

Schwere irAE der Niere werden nur mit einer Häufigkeit von 1 % berichtet. Dem Auftreten einer akuten tubulointerstitiellen Nephritis in diesem Kontext liegt häufig ein durch ICI erhöhtes allergisches Potenzial auf ein Standardmedikament zugrunde (Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion).

### Entzündlich-rheumatische Nebenwirkungen

Rheumatische irAEs sind relativ selten (insgesamt ca. 5%), wobei prospektive Analysen darauf hinweisen, dass v. a. Arthritiden in onkologischen Studien nicht sensitiv erfasst werden [24]. Sie umfassen Arthralgien/Arthritiden, ein **Polymyalgia-rheumatica** (PMR)-ähnliches Krankheitsbild, Kollagenosen (v. a. **Sicca-Syndrom** und Myositiden) sowie Vaskulitiden. Rheumatische irAE entstehen am häufigsten *de novo*, können aber auch im Sinne einer Aktivitätszunahme bei bestehender rheumatologischer Erkrankung auftreten. Solche Schübe werden bei etwa der Hälfte der Fälle beobachtet und sind in der Regel gut beherrschbar, sodass eine bestehende rheumatologische Erkrankung keine Kontraindikation für den Beginn einer Tumorimmuntherapie darstellt.

Arthritiden stellen das häufigste rheumatische irAE dar mit einer Inzidenz von etwa 3–5%. Ungewöhnlicherweise, im Vergleich zu einer üblichen Früharthritiskohorte (mit Prädominanz von Mon-/Oligoarthritis), meist als **Polyarthritis** (35%). **Abb. 7** zeigt beidseitige Schwellungen der Metacarpophalangeal (MCP)-Gelenke, aufgetreten kurz nach Erstgabe eines PD-1-Inhibitors. Das Auftreten von Polyarthritiden wird in seiner Häufigkeit gefolgt von Oligoarthritis (32%) und Monoarthritis (15%). Es findet sich trotz des vorherrschenden Phänotyps einer (der rheumatoiden Arthritis ähnlichen) Polyarthritis nur selten eine Seropositivität für Rheumafaktor und/oder Anti-CCP (zyklisches citrulliniertes Peptid)-Antikörper. Deutlich seltener tritt ein PMR-ähnliches Krankheitsbild auf mit typischen Symptomen im Sinne von Schulter- und Beckengürtelschmerzen und Morgensteifigkeit. Während man bei einer klassischen PMR eine CRP (C-reaktives Protein)-Erhöhung fordert, kann der CRP-Wert bei ICI-induzierter PMR uncharakteristischerweise negativ sein. Von diagnostischem Wert können bereits Tumor-Staging-Untersuchungen (v. a. PET [Positronenemissionstomographie]-CT [Computertomographie]) sein, da hier Arthritiden bei entsprechender Aufmerksamkeit bereits detektiert werden können [25].

Während Myalgien relativ häufig sind (4–13%), wurden ICI-induzierte **Myositiden** bisher nur selten beschrieben. Diese ma-

nifestieren sich klassischerweise mit proximaler Muskelschwäche und Myalgien. Im Unterschied zu den klassischen Myositiden treten andere Symptome wie Myasthenie (27%) und bulbäre Symptome (25%) häufig auf. Diese stellen Warnsymptome dar und sind mit einer hohen Letalität assoziiert. Laborchemisch und serologisch finden sich Kreatinkinase (CK)-Erhöhungen nur bei 78% und Myositisautoantikörper nur bei 25% der Patienten.

Während bisher nur wenige Fälle mit ICI-induzierter systemischer Sklerose und systemischem Lupus erythematoses berichtet wurden, stellt das sog. Sicca-Syndrom ein häufigeres Krankheitsbild dar. Es ähnelt zwar dem Sjögren-Syndrom mit oraler und okulärer Sicca-Symptomatik, jedoch weisen nur etwa 30% der Patienten eine Positivität für die typischen Autoantikörper SS-A/SS-B auf, welche beim Sjögren-Syndrom regelhaft nachgewiesen werden.

Auch Fälle von Vaskulitiden wurden beschrieben, die wenigen Fälle entsprachen zumeist **Kleingefäßvaskulitiden** (ähnlich ANCA [antineutrophile zytoplasmatische Antikörper]-assoziierten Vaskulitiden) mit palpabler Purpura, Bauchschmerzen, Arthralgien, Myalgien, Fatigue und Fieber. Dazu passend, fanden sich im Labor in 68% der Fälle positive ANCA.

Therapeutisch kommen als erste Stufe symptomatische/mild-antiinflammatorische Therapien wie Metamizol, Paracetamol oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz. Bei höherer entzündlicher Aktivität werden Glukokortikoide lokal (z. B. Gelenkinjektionen) und/oder systemisch mit anschließendem Ausschleichen eingesetzt. Die Höhe der Glukokortikoiddosis richtet sich dabei nach dem Ausmaß von Inflammation und Manifestation und reicht von 5 mg bei gering entzündlicher Arthritis oder Tendinitis/Tenosynovialitis/Enthesitis bis hin zu 2 mg/kg Prednisolon bei signifikanter Organbeteiligung z. B. pulmonal (z. B. interstitielle Lungenerkrankung), kardial (z. B. Myokarditis) oder bei polymyositisähnlichem Krankheitsbild mit bulbären Symptomen. Ein Stufenschema der Maßnahmen ist in **Abb. 8** dargestellt. Bei Letzterem werden neben der hochdosierten Glukokortikoidtherapie auch i. v. Immunglobuline und Plasmapherese eingesetzt; ggf. erfolgt auch eine sofortige Beendigung der ICI-Therapie (als Ausnahme unter den rheumatischen irAEs). Bei unzureichender Effektivität (tolerabler Dosen) von Glukokortikoiden oder Notwendigkeit der Glukokortikoideinsparung (z. B. bei Zunahme der entzündlichen Aktivität unter Ausschleichen) können konventionelle immunmodulatorische Basistherapien (z. B. **Methotrexat**) eingesetzt werden. Bei schweren rheumatologischen irAE oder unzureichendem Ansprechen der Basistherapeutika können Biologika zum Einsatz kommen,

bei Arthritis bevorzugt TNF-Blocker (i. d. R. Infliximab) und der IL-6-Rezeptor-Blocker Tocilizumab aufgrund positiver Berichte.

► **Merke**

Rheumatische irAE ähneln klassischen Entitäten, weisen jedoch auch teilweise deutliche Unterschiede auf. Die Therapie hängt vom Schweregrad der entzündlichen Manifestation ab und umfasst NSAR, Glukokortikoide, immunmodulatorische Basistherapien oder Biologika.

## Leitlinien

Deutschsprachige Leitlinien zum Thema der irAEs sind aktuell bei verschiedenen Fachgesellschaften in Entstehung, jedoch aktuell noch nicht publiziert. Bereits in 2017 (mit einem kurzen Korrigendum aus 2018) wurde von der **European Society for Medical Oncology (ESMO)** eine bereits oben zitierte Leitlinie zu Diagnostik, Behandlung und Monitoring von irAE publiziert [7, 8]. Diese ist auch in einer Version verfügbar, die sich an Patienten richtet („Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen und ihr Management. Eine ESMO-Patientenleitlinie“, [www.esmo.org](http://www.esmo.org)). Auch eine Anzahl anderer nichtdeutscher bzw. internationaler Fachgesellschaften verfügt neben der ESMO bereits über Leitlinien zum Thema (Tab. 5).

### Fazit für die Praxis

- Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren und damit auch immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs) werden in den kommenden Jahren deutlich zunehmen.
- Kenntnisse der Charakteristika wichtiger irAEs sind für deren Erkennung essenziell.
- Diagnostik und Management erfordern häufig eine interdisziplinäre Zusammenarbeit.
- Glukokortikoide stellen eine wichtige Therapie von irAEs dar, sollten jedoch in ihrer Dosis möglichst gering gehalten werden (<10 mg).
- Die Entscheidung bezüglich der Therapie von irAEs sollte zusammen mit Patienten, Onkologen und ggf. einem Spezialisten für das jeweilige Organsystem erfolgen.

### Korrespondenzadresse



**PD Dr. med. G. S. Braun**

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, rheumatologische und immunologische Erkrankungen (Medizinische Klinik II), Uniklinik der RWTH Aachen  
Aachen, Deutschland  
gbraun@ukaachen.de



**Dr. med. J. Leipe**

Sektion Rheumatologie, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Mannheim  
Mannheim, Deutschland  
jan.leipe@umm.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** **G.S. Braun:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar: Sanofi | Finanzielle Unterstützung bei Kongressteilnahme: Pfizer, Abbvie, Lilly. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Geschäftsführender Oberarzt, Medizinische Klinik II, Uniklinik der RWTH, Aachen | Kongress-Sekretär 2020 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin. **M. Kirschner:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: RWTH Aachen. – Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer, Kongressunterstützung, Vortragshonorare: BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Lilly, Roche, Takeda. – Patente, Geschäftsanteile, Aktien o. ä. an einer im Medizinbereich aktiven Firma: Apellis. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberarzt an der Universitätsklinik RWTH Aachen | Mitgliedschaften: BDI, DGHO. **A. Rübbsen:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsunterstützung durch Novartis (TIM-Projekt). – Reverentenhonorare und Unterstützung bei Kongressteilnahme: Roche, BMS, Amgen. – Bezahlter Berater/interner Schulungsre-

ferent/Gehaltsempfänger o.ä.: Molecular Health. – Patente, Geschäftsanteile, Aktien o.ä. an einer im Medizinbereich aktiven Firma: Aktien von BMS, Roche. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leiter Hautkrebszentrum an der Hautklinik des UKA, Aachen.

**R.U. Wahl:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Novartis. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Koordinatorin des Hautkrebszentrum der Hautklinik der Uniklinik Aachen. **K. Amann:** A. Finanzielle Interessen: Vortragshonorar: Alexion Co., Shire. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Universitätsprofessorin für Nephropathologie | Vorstandsmitglied der Dgfn 2008–2016. **K. Benesova:** A. Finanzielle Interessen: Referentin bei Workshops zu irAEs: MSD, 07/2018, geplant 06/2020 sowie Abbvie, 03/2020. Beratungs-, Referentenhonorare und Reiseunterstützung (ohne Einfluss auf die eingereichte Arbeit): Abbvie, BMS, Janssen, Medac, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, UCB – B. Nichtfinanzielle Interessen: Funktionsoberärztin und angestellte Fachärztin für Innere Medizin und Rheumatologie der Innere Medizin V, Uniklinik Heidelberg, Heidelberg | Mitgliedschaft: DGRh. **J. Leipe:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Bedingungslose Zuschüsse von Pfizer und Novartis. – Beratungs- und Referentenhonorar (ohne Einfluss auf die eingereichte Arbeit): Abbvie, Astra Zeneca, BMS, Celgene, Hospira, Janssen-Cilag, Gilead, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Sektionsleiter Rheumatologie, V. Med. Klinik, Universitätsklinikum Mannheim | Mitgliedschaft: DGRh, DGfI.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

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.

## Literatur

- Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L et al (2016) Nebenwirkungsmanagement bei Immun-Checkpoint-Blockade durch CTLA-4- und PD1-Antikörper beim metastasierten Melanom. *J Dtsch Dermatol Ges* 14:662–683
- Heinzerling L, de Toni EN, Schett G et al (2019) Checkpoint inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 116:119–126
- Schachter J, Ribas A, Long GV et al (2017) Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 390:1853–1862
- Kim ST, Suarez-Almazor ME (2019) Managing immune dysregulation resulting from immune checkpoint inhibitors: impact of the ASCO guidelines and key take-homes for immunologists. *Expert Rev Clin Immunol* 15:211–213
- Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J et al (2017) Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 57:36–49
- Couey MA, Bell RB, Patel AA et al (2019) Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer* 7:165
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al (2018) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29:iv264–iv266
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al (2017) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28:iv119–iv142
- Arbour KC, Mezquita L, Long N et al (2018) Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36:2872–2878
- Das S, Johnson DB (2019) Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 7:306
- Plachouri K-M, Vryzaki E, Georgiou S (2019) Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: a summarized overview. *Curr Drug Saf* 14:14–20
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al (2017) Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 377:1824–1835
- Belum VR, Benhuri B, Postow MA et al (2016) Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 60:12–25
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K et al (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* 5:95
- Som A, Mandaliya R, Alsaadi D et al (2019) Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a comprehensive review. *World J Clin Cases* 7:405–418
- Spain L, Diem S, Larkin J (2016) Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 44:51–60
- Reinmuth N, Bitzer M, Deschler-Baier B et al (2019) Management of adverse events in immune oncology—practical aspects of immune-related adverse events during immune oncological treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 144:346–353
- Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G et al (2019) Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know). *J Endocrinol Invest* 42:745–756
- Perazella MA, Shirali AC (2018) Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *J Am Soc Nephrol* 29:2039
- Sury K, Perazella MA, Shirali AC (2018) Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 14:571–588
- Anker S, Hannemann L, Benesova K et al (2020) Renale Toxizitäten von Checkpoint-Inhibitoren bei onkologischen Therapien. *Nephrologe* 15:20–29
- Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG et al (2020) Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 31:435–446
- Pfister F, Büttner-Herold M, Amann K (2018) (Immuno-)pathology of drug side effects in the kidney. *Pathologie* 39:576–582
- Leipe J, Mariette X (2019) Management of rheumatic complications of ICI therapy: a rheumatology viewpoint. *Rheumatology (Oxford)* 58:vii49–vii58
- Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP et al (2018) Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open* 4:e714
- Benesova K et al. (2020) Diagnostik und Management rheumatischer irAEs Rheumatologische Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibition erkennen und behandeln. *Z Rheum* 2020. (Zur Publikation angenommen)
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al (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* 36:1714–1768
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J et al (2019) Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 17:255–289



## Nebenwirkungen neuer onkologischer Immuntherapien

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-nephrologe](http://www.springermedizin.de/kurse-der-nephrologe)

**? Welches ist der molekulare Wirkmechanismus von Checkpoint-Inhibitoren?**

- Sie interferieren mit dem mitotischen Checkpoint.
- Sie steigern die T-Zell-Aktivierung.
- Sie behindern Zell-Zell-Kontakte.
- Sie blocken MHC („major histocompatibility complex“)-II-Moleküle.
- Sie interferieren mit der Zytokinproduktion.

**? Neben CTLA-4 („cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4“) ist welches weitere Molekül ein wichtiges Target für Checkpoint-Inhibitoren?**

- DNA-Polymerase III
- T-Zell-Rezeptor
- CTLA-4-Ligand
- PD-1 („programmed cell death protein 1“)
- Integrase

**? Welches Organsystem ist von schweren/lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE) am häufigsten betroffen?**

- Gastrointestinaltrakt
- Haut
- Niere
- Hypophyse
- Nebenniere

**? Welches Organsystem ist insgesamt von immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE) am häufigsten betroffen?**

- Haut
- Lunge
- Niere
- Endokrines System
- Leber

**? Eine 60-jährige Patientin befindet sich seit 4 Monaten unter Therapie mit Ipilimumab. Bereits nach 14 Tagen hatte sie ein unspezifisches Exanthem entwickelt, wobei die Therapie hier weitergeführt werden konnte. Nun klagt sie über Sehstörungen und Abgeschlagenheit. Ferner bestehen Gewichtsverlust und ein niedriger Blutdruck. Welche Diagnostik führt am ehesten zur Diagnose?**

- Cortisol und Hypophysen-MRT (Magnetresonanztomographie)
- Spaltlampenuntersuchung und Messung des Augeninnendrucks
- Thorax-CT (Computertomographie) und bronchoalveoläre Lavage
- Transaminasen und Leberbiopsie
- Calprotektin im Stuhl und Koloskopie

**? Ein 48-jähriger Patient mit malignem Melanom entwickelt einen schmerzlosen Ikterus unter Checkpoint-Inhibitortherapie. Der Patient berichtet, dass der Urin dunkler sei als üblich, der Stuhl eher heller und weniger braun. Bilirubin, Gamma-GT (Glutamyltransferase) und alkalische Phosphatase sind deutlich, die Transaminasen nur minimal erhöht. Welche Diagnostik führt am ehesten zur Diagnose?**

- CMV (Zytomegalievirus)-PCR („polymerase chain reaction“) aus dem Serum
- Antimitochondriale Antikörper (AMA) im Serum
- Abdomensonographie
- CTLA-4 („cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4“)-Aktivität im Serum
- „Liquid biopsy“

**? Ein 68-jähriger Patient beginnt mit einer Checkpoint-Inhibitortherapie. Wie lange nach Beginn der Therapie kommt es am ehesten zu renalen immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE)?**

- Ca. 2 Wochen
- Ca. 6 Wochen
- Ca. 10 Wochen
- Ca. 16 Wochen
- Ca. 24 Wochen

### Informationen zur zertifizierten Fortbildung

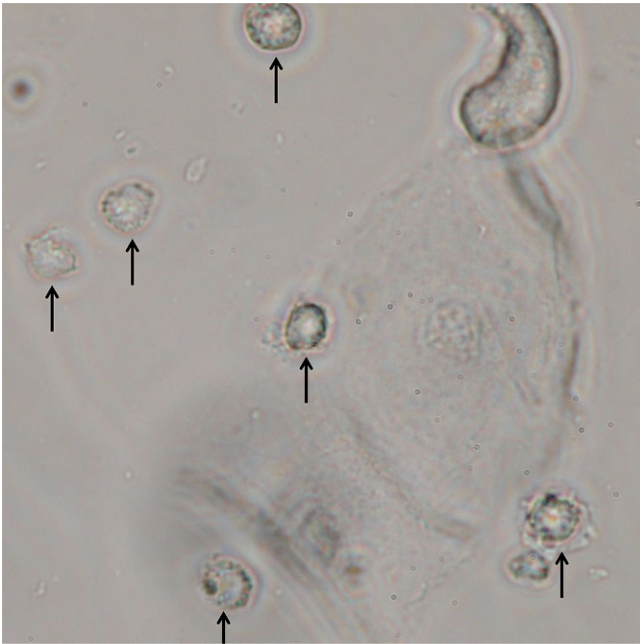
Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

**Hinweise zur Teilnahme:**

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.



**Abb. 9** ▲ Urinsediment eines Patienten in 400-facher Vergrößerung (Pfeile Granulozyten), am rechten oberen Bildrand 2 große Plattenepithelzellen und eine Tubuluszelle

**?** Ein Patient unter Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor und mit einer rezenten Verschlechterung der Nierenfunktion zeigt das in Abb. 9 dargestellte Harnsediment. Worauf könnte diese Konstellation am ehesten hinweisend sein

- Harnwegsinfekt
- Glomerulonephritis
- Tuberkulose
- Akute interstitielle Nephritis
- Nekrotisierender Tubulusschaden

**?** Eine 38-jährige Patientin entwickelt unter Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor moderate bis starke Arthralgien in multiplen Gelenken (Metacarpophalangeal[MCP]- und proximale Interphalangeal[PIP]-Gelenke). Sie klagt über ausgeprägte Morgensteifigkeit. Im Gelenkulterschall bestätigt sich entzündliche Aktivität. Anti-CCP(zyklisches citrulliniertes Peptid)-Antikörper und Rheumafaktoren sind negativ. Was wäre am ehesten eine adäquate initiale Therapie?

- Beenden des Checkpoint-Inhibitors
- Paracetamol 3 g/Tag p.o.
- Prednisolon 10 mg/Tag
- Prednisolon 2 mg/kg Körpergewicht
- Methotrexat 15 mg/Woche

**?** Ein 46-jähriger Patient entwickelt unter Therapie mit einem CTLA-4(„cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4“)-Inhibitor ausgeprägte Myalgien und eine erhöhte Kreatinkinase (CK). Welcher Befund ist am ehesten mit einer hohen Mortalität assoziiert?

- CK mehr als 5-fach über der Norm
- Zeichen einer aktiven Myositis in der Magnetresonanztomographie des Oberschenkels
- Schluckstörungen
- Anti-Jo-1-Antikörper
- CK-MB(Kreatinkinase, Myokardtyp)-Anteil von 8%

Hier steht eine Anzeige.

