Immun-Onkologie

Gezieltes Management immunvermittelter Nebenwirkungen am Beispiel Ipilimumab

Die Immunonkologie eröffnet Patienten mit bisher schwer therapierbaren Tumorerkrankungen neue Perspektiven. Am Beispiel Ipilimumab wurde deutlich, dass durch die gezielte Stimulation «tumorkompetenter» Immunzellen eine Verbesserung des langfristigen Gesamtüberlebens beim fortgeschrittenen Melanom möglich wird (3). Bedingt durch einen fundamental anderen Wirkmechanismus im Vergleich zu klassischer Chemotherapie oder zielgerichteten Tumortherapien unterscheidet sich auch das Sicherheitsprofil immunonkologischer Therapieansätze – ebenfalls verdeutlicht am Beispiel Ipilimumab (7). Umfassende Hintergrundkenntnisse sind unabdingbar, um den so genannt immunvermittelten unerwünschten Wirkungen möglichst frühzeitig und fachgerecht begegnen zu können.

Das Immunsystem ist durchaus in der Lage, gegen Krebszellen vorzugehen (1). Allerdings finden Tumoren zahlreiche Möglichkeiten, sich einem Angriff zu entziehen. Die Immunonkologie versucht, die körpereigene antitumoröse Immunreaktion zu verstärken und den Kampf zugunsten der körpereigenen Abwehr zu entscheiden (2). Ipilimumab gilt hierbei als Proof-of-Concept (3). Verschiedene Stufen voll aktivierter T-Zellen spielen bei der endogenen Bekämpfung von Tumorzellen eine zentrale Rolle (4). Demgegenüber stehen Gegenspieler der Aktivierung – so genannte Kontrollrezeptormoleküle wie etwa CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) – die zu einer Downregulation der T-zellvermittelten Abwehrreaktion führen (5). Der monoklonale Antikörper Ipilimumab blockiert gezielt den CTLA-4-Rezeptor der T-Zelle (6). Dadurch wird die antitumoröse T-Zell-Antwort verstärkt und verlängert (7). In klinischen Studien konnte mit diesem Therapieansatz ein Überlebensvorteil bei Patienten mit metastasiertem Melanom – einer ehemals praktisch therapieresistenten Krebsform – gezeigt werden (3, 6). Mittlerweile liegen Langzeitdaten von bis zu 10 Jahren vor, die zeigen, dass sich die Überlebensrate nach etwa 3 Jahren stabilisiert und ein Plateau erreicht, was auf ein kurativ Potenzial immunonkologischer Therapieansätze verweist (8, 9).

Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen

Bedingt durch den immunstimulatorischen bzw. CTLA-4-inhibitorischen Wirkmechanismus von Ipilimumab kann es zu spezifischen – den sogenannten immunvermittelten – unerwünschten Wirkungen kommen (immune-related adverse events: irAE) (1). CTLA-4 ist für die Toleranz gegenüber Autoantigenen zentral (7). Wird der Rezeptor blockiert, wird zum einen die antitumoröse T-Zellantwort mit den geschilderten Vorteilen verstärkt, andererseits kann aber auch die Autoimmuntoleranz durchbrochen werden (7). Deshalb ist es nicht weiter erstaunlich, dass es sich bei den häufig unter Ipilimumab beobachteten unerwünschten Wirkungen wohl um autoimmune und typischerweise entzündliche Störungen handelt (7, 10).

Die irAE von Ipilimumab verlaufen in der Regel leicht bis mittelschwer (10). Bei einer Minderheit ist der Verlauf jedoch schwer bis lebensbedrohlich und mildere Verlaufsformen können jederzeit in schwerere Verläufe übergehen. IrAE treten vor allem zu Beginn der Ipilimumab-Therapie auf (Abb. 1) (11). Trotzdem ist ein Auftreten auch Monate nach der letzten Dosis noch möglich. Eine stringente Überwachung und Aufklärung der Patienten im Hinblick auf Zeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen ist deshalb unerlässlich, um solche frühzeitig erkennen und fachgerecht angehen zu können.

Aufgrund der grossen Bedeutung einer zeitnahen Erkennung und Behandlung von irAE unter einer immunonkologischen Therapie wurden an renommierten Schweizer Zentren wie Zürich und Lausanne Fortbildungen zu diesem Thema organisiert. Anhand von Fallbeispielen mit Ipilimumab wurden die verschiedenen irAE und die jeweiligen Behandlungsalgorithmen durch Spezialisten besprochen und trainiert (die Behandlungsalgorithmen sind in dem dieser Ausgabe der info@onkologie beiliegenden Special zu Ipilimumab dargestellt; mit freundlicher Genehmigung von Goldinger SM et al.) (13).

Tab. 1: Generelles Behandlungskonzept für immunvermittelte Nebenwirkungen unter Ipilimumab (nach 11)

	Merkmal der immunvermittelten Nebenwirkung	Massnahmen
Stufe 1	Leicht	• Symptomatische Behandlung
Stufe 2	Persistierend (5–7 Tage) leicht oder mittelschwer	• Orale Kortikosteroide (Prednison 1 mg/kg/Tag oder Äquivalent) • Nächste Ipilimumab-Dosis aufschieben, bis Rückgang der Nebenwirkung auf Grad 1 oder Grad 0 (oder Ausgangswert)
Stufe 3	Zunehmend, schwer oder lebensbedrohlich	• Hochdosierte Kortikosteroide (Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag oder Äquivalent) • Bei Abklingen der Symptome allmähliches Ausschleichen der Steroiddosis über mind. 4 Wochen erwägen • Kein Ansprechen der Symptome auf Behandlung innerhalb von 5–7 Tagen: andere immunsuppressive Therapien in Erwägung ziehen • Ipilimumab dauerhaft absetzen

Häufigkeit immunvermittelter unerwünschter Wirkungen und betroffene Organsysteme

Eine gepoolte Analyse von Phase-I-III-Studien bei fortgeschrittenem Melanom mit insgesamt 1498 Patienten untersuchte die Häufigkeit von irAE unter Ipilimumab (7, 12). Insgesamt traten bei 64.2% der Patienten irAE auf. Am häufigsten handelte es ich um dermatologische irAE (44.9%), gefolgt von gastrointestinalen irAE (32.5%). Seltener waren endokrine (4.5%),

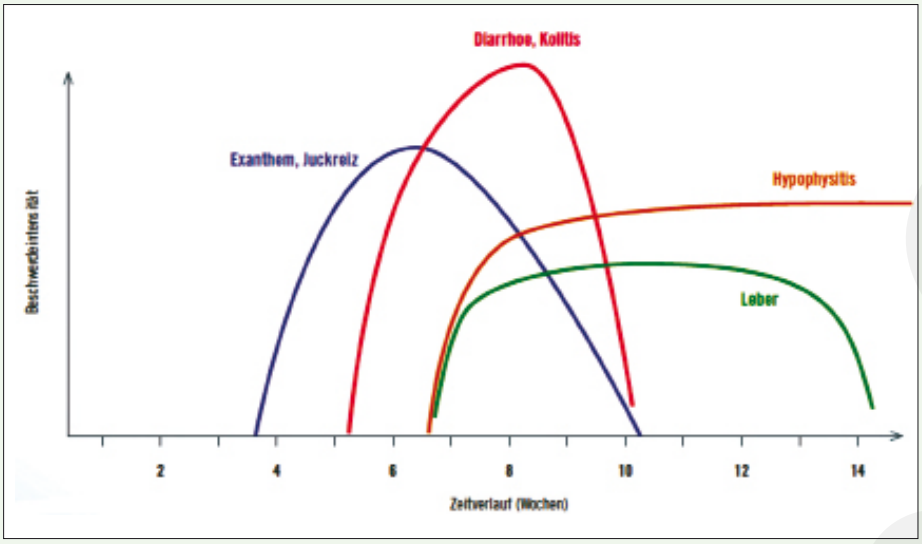

Abb. 1: Zeitliches Auftreten immunvermittelter Nebenwirkungen unter Ipilimumab (retrospektive Analyse von klinischen Studien) (nach 1)

hepatische (1.6%) und okuläre (1.3%) irAE zu verzeichnen. Insgesamt selten (0.1%) waren neurologische oder kardiovaskuläre (Myokarditis) irAE. Theoretisch gesehen sind irAE allerdings in allen Organsystemen denkbar. In der Mehrheit der Fälle waren die irAE leicht bis mittelschwer ausgeprägt (Grad 1 und 2), Grad-3/4-irAE wurden bei 17.8% der Patienten beobachtet.

Patientenmanagement bei immunvermittelten unerwünschten Wirkungen

Grundsätzlich gilt, dass bei fehlenden und plausiblen anderen Ursachen unerwünschte Wirkungen unter Ipilimumab als immunvermittelt zu betrachten und entsprechend zu behandeln sind (11). Ein frühzeitiges und gezieltes Management dürfte es bei der Mehrheit der Patienten erlauben, irAE mit den richtigen Massnahmen zu kontrollieren (10). Hierfür kann in der Regel – unabhängig von der Art der immunvermittelten Nebenwirkung – ein dreistufiges Behandlungskonzept herangezogen werden, das in Tabelle 1 dargestellt ist.

Mögliche Zeichen und Symptome von gastrointestinalen, hepatischen, dermatologischen, endokrinologischen oder neurologischen irAE und das spezifische empfohlene irAE-Management für die einzelnen Organsysteme finden sich ebenfalls im beiliegenden Special.

Literatur:

1. Mellman I et al. Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011;480(7378):480-9
2. Eggermont A et al. Harnessing the immune system to provide long-term survival in patients with melanoma and other solid tumors. Oncoimmunol 2014;3(1):e27560
3. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(8):711-23. Erratum in: N Engl J Med 2010;363(13):1290
4. Tarhini A et al. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. Cancer Biother Radiopharm 2010;25(6):601-13
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252-64
6. Lens M et al. Ipilimumab Targeting CD28-Ctla-4 Axis: New Hope in the Treatment of Melanoma. Curr Top Med Chem 2012;12(1):61-6
7. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. Scientifica (Cairo) 2013;2013:857519

Fazit

Der immunonkologische Therapieansatz ist genauso vielversprechend bei bislang schwer therapierbaren Tumorarten wie neuartig, was das Spektrum unerwünschter Wirkungen betrifft. Um die verschiedenen irAE möglichst beherrschen zu können, sind fundierte Kenntnisse zu den involvierten Organsystemen sowie zu den Zeichen und Symptomen von irAE zentral. Eine dahingehende Überwachung und umfassende Aufklärung der behandelten Patienten hilft mit, irAE frühzeitig zu erkennen. Durch ein spezifisches und stadiengerechtes Management ist es in der Mehrheit der Fälle möglich, auftretenden irAE erfolgreich begegnen zu können. Erst dadurch wird es möglich, dass immunonkologische Substanzen wie zum Beispiel Ipilimumab ihr volles Wirksamkeitspotential entfalten können.

8. Schadendorf D et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol 2015;33(17):1889-94
9. Rosenberg SA. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. Sci Transl Med 2012;4(127):127ps8
10. Camacho LH. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations. Cancer Med 2015;4(5):661-72
11. Yervoy® (Ipilimumab): aktuelle Schweizer Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch
12. Ibrahim RA et al. Ipilimumab safety profile: Summary of findings from completed trials in advanced melanoma. J Clin Oncol 2011:29(15 Suppl):8583
13. Goldinger SM et al. Management und Beurteilung des Ansprechens von Ipilimumab bei Patienten mit Melanom. Schweiz Med Forum 2012;12(44):851-5

Falls das Special zu Ipilimumab der **„info@onkologie“** zum Management immunvermittelter Nebenwirkungen nicht mehr beiliegt, können Sie dieses, solange der Vorrat reicht, auch anfordern bei:

Dr. Sandra Brunner, Bristol-Myers Squibb SA,
Specialty Care - Oncology,
Hinterbergstrasse 16, 6330 Cham
sandra.brunner@bms.com

YERVOY® (Ipilimumab). I: Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen. **D:** Das empfohlene Induktionsregime für YERVOY® liegt bei 3 mg/kg, intravenös (i.v.) über einen Zeitraum von jeweils 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Für weitere Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **W&V:** YERVOY® wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermässigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftraten, wurde auch Monate nach der letzten YERVOY®-Dosis über deren Auftreten berichtet. Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für YERVOY® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation beschrieben. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation. **UAW:** Tumorschmerzen, Anämie, Lymphopenie, Hypopituitarismus (einschliesslich Hypophysitis), Hypothyreose, verminderter Appetit, Dehydratation, Hypokaliämie, Verwirrtheit, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Hypotonie, Hautrötungen, Hitzewallungen, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, gastrointestinale Hämorrhagie, Kolitis, Verstopfung, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bauchschmerzen, gastrointestinale Perforation, Dickdarmperforation, intestinale Perforation, infektiöse Peritonitis, Leberfunktionsstörungen, Ausschlag, Pruritus, Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Alopezie, Nachtschweiss, trockene Haut, Arthralgie, Myalgie, Muskel- und Skelettschmerzen, Muskelspasmus, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie, Schüttelfrost, Asthenie, Ödeme, Schmerzen, grippeähnliche Krankheit (Symptome), erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Bilirubinwerte, erhöhte Alkalinphosphatasewerte, Gewichtsabnahme. **DF:** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflaschen zu 50 mg/10 ml und 200 mg/40 ml. **Z:** siehe Fachinformation. **ZI:** Bristol-Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Stand der Information:** September 2014. www.swissmedicinfo.ch

731CH15PR10021-01 09/15

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. med. Thomas Handschin

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Unterstützt von Bristol-Myers Squibb SA, Cham

© Aerzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach