

die

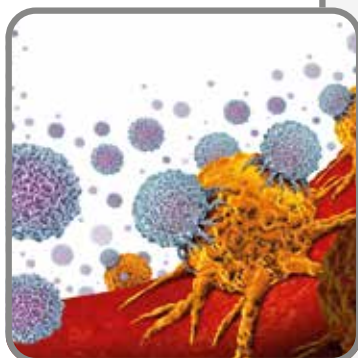
DAS PRAXISORIENTIERTE
FORTBILDUNGSFORMAT

PUNKTE online

E-LEARNING

DFP-Modul publiziert im Februar 2021, gültig bis Februar 2023

Die neue Ära der Immuntherapie bei Krebs: die Rolle der praktischen Ärzte



- Die Novität der immunonkologischen Therapien und eine dementsprechend dynamische Studienlage stellen auch im hausärztlichen Setting eine Herausforderung dar, Patienten mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zu betreuen.
- Dieses E-Learning gibt einen praxisrelevanten Überblick über rationale immunonkologische Therapieansätze, über die Entwicklung der Immuntherapie speziell bei Lungenkrebs und über das Management immunvermittelter Nebenwirkungen – aus der Sicht eines Forschers, eines Kliniklers und einer Hausärztin.
- Direkteinstieg ins interaktive Modul unter: www.diepunkteon.at/ioall

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. Walter Berger, Stv. Leiter des Instituts für Krebsforschung, Medizinische Universität Wien

OA Dr. Maximilian J. Hochmair, Leiter der pneumo-onkologischen Ambulanz mit Tagesklinik,

Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Floridsdorf

Dr. Stephanie Poggenburg, Fachärztin für Allgemeinmedizin, Graz

2 PUNKTE



MedMedia
Verlag und
Mediaservice GmbH

Jetzt scannen und einloggen!
www.diepunkteon.at/ioall



Die neue Ära der Immuntherapie bei Krebs: die Rolle der praktischen Ärzte

Lernziel:

Dieses E-Learning gibt einen praxisrelevanten Überblick über rationale immunonkologische Therapieansätze, über die Entwicklung der Immuntherapie bei Lungenkrebs und über das Management immunvermittelter Nebenwirkungen – aus der Sicht eines Forschers, eines Klinikers und einer Hausärztin.

Grundsätze immunonkologischer Therapien

Grundprinzipien der Immunonkologie

Hanahan & Weinberg publizierten in *Cell* im Jahr 2000 einen Review über die deregulierten zellulären Signalwege als potenzielle Ziele der Krebstherapie.¹ Die tumorpromovierende Entzündung und die Verhinderung der Immunerkennung wurden erstmals als sogenannte „Hallmarks“ – also Kennzeichen von Krebs – in der aktualisierten Fassung im Jahr 2011 eingefügt. In den letzten Jahren hat sich die Immuntherapie, basierend auf der Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren, rasant entwickelt und die Therapie vieler Krebserkrankungen tatsächlich revolutioniert. In der Immunonkologie sind Biomarker wesentlich, um voraussagen zu können, welche Patienten auf eine bestimmte Therapie ansprechen werden. PD-1 bzw. PD-L1 (der Rezeptor „programmed cell death protein 1“ und sein Ligand) als Zielstrukturen von Checkpoint-Inhibitoren sind allerdings nicht in allen Tumoren von Patienten mit Therapieansprechen präsent und somit kein präziser Biomarker für die Immuntherapie.

Die zentralen Aufgaben des Immunsystems

Die zentralen Aufgaben des Immunsystems sind die Erkennung und Inaktivierung von in den Organismus eingedrungenen Krankheitserregern (Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen und Würmer) oder deren Toxinen, die Erkennung und Abtötung virusinfizierter Körperzellen sowie die Erkennung und Abtötung von Krebszellen. Krebszellen sind Teil unseres eigenen Körpers, die abnormal wachsen, aber trotzdem durch das Immunsystem als solche anerkannt werden sollten. Eine falsche Einschätzung des Immunsystems kann daher zu Allergien oder Autoimmunerkrankungen, eine verminderte Immunerkennung zu Krebs führen. Bei Autoimmunerkrankungen greift das Immunsystem körpereigene gesunde Zellen an. Bei Überaktivierung des Immunsystems in der immunbasierten Krebstherapie können Autoimmuneffekte als Nebenwirkung auftreten. Ziel der Forschung in diesem Bereich ist, gezielte Inhibitoren des Krebszellwachstums zu entwickeln. Diese sollen verhindern, dass die Patienten zu viele Nebenwirkungen ertragen müssen oder die Therapie abgebrochen wird.



AUTOR

Univ.-Prof. Dr. Walter Berger
Stv. Leiter des Instituts für Krebsforschung
Medizinische Universität Wien
E: walter.berger@meduniwien.ac.at

Komponenten des Immunsystems

Das Immunsystem beinhaltet zwei Komponenten: eine **angeborene** („innate“), u. a. mit den Killerzellen und dendritischen Zellen, die für die schnelle und effiziente Reaktion verantwortlich ist, aber nicht Antigen-spezifisch arbeitet und kein Immungedächtnis generiert, sowie eine **erworbene** („adaptive“) mit den T-Zellen und B-Zellen, die Antigen-spezifisch ist und ein sehr flexibles immunologisches Gedächtnis zur Folge hat. Die B-Zellen produzieren die Antikörper, während die T-Zellen über den T-Zell-Rezeptor beispielsweise für die Erkennung infizierter Zellen oder Krebszellen zuständig sind.

Die Aktivierung der erworbenen Komponente des Immunsystems ist durch sogenannte „Immuncheckpoints“ sehr streng kontrolliert.² Die Immunonkologie auf der Basis von Checkpoint-Inhibitoren ist gegen diese deaktivierenden Rezeptoren hauptsächlich der zytotoxischen T-Zellen gerichtet. Das Immunsystem kämpft pausenlos gegen die Krebsentstehung und ist dabei durch den „Anti-Cancer-Immune-Cycle“ sehr effizient.^{3,4} Die Tumoren beinhalten z. B. durch Mutationen entstandene Neoantigene, die durch Antigen-präsentierende Zellen – wie die dendritischen Zellen – aufgenommen, prozessiert und den naiven T-Zellen präsentiert werden. Durch die Erkennung neuer Epitope werden diese schließlich zu zytotoxischen T-Zellen aktiviert. Sie proliferieren dann zu einem Vielfachen, spüren die Krebszellen im ganzen Körper auf und zerstören diese sehr effizient. Wenn zu viele Checkpoint-Moleküle exprimiert werden (z. B. auf Krebszellen oder regulatorischen Immunzellen), werden die zytotoxischen T-Zellen entweder gar nicht aktiviert oder wieder gehemmt.

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Während der Aktivierung der T-Zellen werden parallel dazu inaktivierende Signale (Checkpoints) hochgeschaltet, um das Immunsystem unter Kontrolle zu halten; diese Immuncheckpoints sind wesentlich für die Selbsttoleranz und verhindern die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. Zwischen T-Zellen und Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen sind verschiedene Rezeptoren – d. h. Proteine – in die Aktivierung/Deaktivierung der T-Zellen involviert, wie z. B. CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) oder PD-1/PD-L1 (programmed cell death 1/ligand 1). Für die Entdeckung der Checkpoint-Moleküle haben James Allison und Tasuku Honjo im Jahr 2018 den Nobelpreis für Medizin erhalten.

Durch die Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren können die Krebszellen die T-Zellen nicht mehr deaktivieren, was zur Abtötung der Krebszellen durch die T-Zellen führt. CTLA-4 spielt vor allem bei der Aktivierung der T-Zellen in Lymphknoten eine zentrale regulierende Rolle, während PD-1/PD-L1 eher eine Deaktivierung der T-Zellen im Tumor bedingt.^{5, 6} Tumorzellen, die PD-L1 exprimieren, schütten z. B. PD-L1-haltige Exosomen von ihren Zellmembranen aus, die durch die Blutzirkulation im ganzen Organismus verbreitet werden. Somit können primäre Tumoren systemisch eine eher immunsuppressive Situation auslösen.⁷

Tumormutationslast

Je höher die Tumormutationslast ist, desto mehr Chancen hat das Immunsystem, einige Mutationen zu erkennen. Die Tumorarten, die viele Mutationen – z. B. ausgelöst durch mutagene Faktoren wie Sonnenlicht oder Rauchen – aufweisen, exprimieren somit zahlreiche veränderte Proteine, die immunologisch erkannt werden können. Viele pädiatrische Tumoren sprechen daher sehr selten auf eine Immuntherapie an, da sie eine sehr niedrige Mutationsrate aufweisen. Die häufigsten Krebsmutationen (KRAS, p53, ...) sind allerdings meist nicht immunogen. Die Entstehung der Krebserkrankung selektioniert also auf jene Mutationen, die vom Immunsystem nicht als solche identifiziert werden können.^{8, 9}

Checkpoint-Inhibitoren-Therapie

Die Immuntherapie als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie wird aktuell in immer mehr Krebstherapielinien und Tumorarten in der palliativen und immer mehr auch kurativen Situation angewendet. Ein neues Feld ist dabei auch die neoadjuvante Anwendung, also die Gabe vor der operativen Tumorentfernung, die derzeit in mehreren klinischen Studien untersucht wird. Bei dieser neoadjuvanten klinischen Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren wurden bereits sehr gute Ansprechraten beobachtet.¹⁰ In einer neoadjuvanten Studie wurde Melanompatienten eine einzelne Dosis Anti-PD-1-Antikörper vor der Resektion verabreicht; eine Proliferation von reaktivierten T-Zellen aus dem Tumorbett und später im peripheren Blut wurde belegt. Diese T-Zell-Klone,

die in wenigen Tagen im ganzen Organismus feststellbar waren, führten zu einer massiven Immunantwort und konnten auch Mikrometastasen aufspüren. Durch die Resektion des primären Tumors ohne vorherige Gabe der Immuntherapie würden diese T-Zell-Klone allerdings eliminiert werden, was für eine neoadjuvante Anwendung spricht.^{11, 12}

Monotherapie versus Kombinationstherapie

Als Monotherapie erhöht die Chemotherapie die Heterogenität der Mutationen. Allerdings ist die Chemotherapie auch für das Abtöten wichtiger Immunzellen wie aktivierte T-Zellen oder Killerzellen verantwortlich; dabei könnten aber auch jene T-Zellen abgetötet werden, die durch die Immunchekpoint-Blockade reaktiviert werden (insbesondere im neoadjuvanten Setting). Andererseits erhöht die Chemotherapie die Mutationsanzahl und somit die Zahl möglicher Neoantigene. Als Kombinationstherapie können die Chemotherapie, aber auch Tyrosinkinase-Inhibitoren und Bestrahlung den immunogenen Zelltod auslösen oder zur Stimulierung des angeborenen Immunsystems führen. Beim Lungenkarzinom (z. B. KEYNOTE-189-Studie) wurden durch die Zugabe von Checkpoint-Inhibitoren zu einer platinhaltigen Chemotherapie bessere Ergebnisse erreicht.¹³ Daher wird auch die Kombination von Chemotherapie mit Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs, die eine PD-L1-Expression von < 50 % zeigen, als vorwiegende palliative Erstlinientherapie eingesetzt.

Darmmikrobiom und Impfungen

Das Darmmikrobiom scheint sehr wichtig für das Ansprechen einer Immuntherapie zu sein. Die Bakterien in unserem Körper halten das Immunsystem in einem leicht aktivierten Zustand. Daher kann die Verabreichung von Antibiotika vor einer Checkpoint-Inhibitor-Behandlung die Wirkung der Immuntherapie negativ beeinflussen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antibiotika unter laufender Checkpoint-Inhibitor-Therapie wurde in derselben Studie allerdings kein negativer Einfluss beobachtet.^{14, 15} Daher sollte eine antibiotische Therapie unter Checkpoint-Inhibitoren sorgfältig abgewogen, aber wenn nötig, jedenfalls durchgeführt werden.

Trotz komplexer Datenlage werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen zusammen mit einer Immuntherapie nicht empfohlen. Alle anderen Impfungen scheinen kein Problem zu sein. Die Influenza-Impfung könnte schwächer wirken oder bei älteren Patienten sogar ein mildes Influenzasymptom auslösen. Allerdings wurde in klinischen Studien durch diese Impfung keine Erhöhung der immunassoziierten Nebenwirkungen und auch keine Reduktion der krebshemmenden Wirkung der Immuntherapie beobachtet.^{16, 17} ■

Kurzvortrag von Univ.-Prof. Dr. Walter Berger

Hinweis: Scannen mit der Smartphone-Kamera bei allen gängigen Modellen (ab 2017) oder mit einer beliebigen QR-Code-Scanner-App



Immunonkologische Therapie und potenzielle Nebenwirkungen in der Praxis

Epidemiologie des Lungenkrebses

Im Jahr 2016 waren Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Österreich und bei jungen Patienten (40–70 Jahre) die häufigste Erkrankung. Die Inzidenz von Lungenkrebs betrug in Österreich 4.716 neu diagnostizierte Fälle im Jahr 2017, bei einer Sterberate von etwa 83 %. Rauchen ist der häufigste Risikofaktor für Lungenkrebs, da 85–90 % aller Bronchialkarzinome Tabak-assoziiert sind. Letztendlich bekommen ca. 11 % der Raucher Lungenkrebs.

In den USA konnte eine gute Politik die Lungenkrebsrate und -sterblichkeit senken.¹⁸ In Österreich hat sich der Nichtraucher-schutz in den letzten Jahren positiv entwickelt. Durch den rezenten Fortschritt in der Therapie des Lungenkarzinoms – insbesondere dank der Immuntherapie seit etwa 2013 – hat sich das weibliche wie auch das männliche Gesamtüberleben drastisch verbessert.¹⁹

Therapieoptionen bei Lungenkrebs

Bis zum Jahr 2008 wurden Lungenkrebserkrankungen nur mittels Chemotherapie behandelt. Heutzutage wird das Tumormaterial von Patienten im Krankheitsstadium IV auf genetische Alterationen und Biomarkerexpression getestet. Es gibt mittlerweile Therapiealgorithmen, die die Behandlung des Lungenkarzinoms nach Vorhandensein von Treiber-mutationen (EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600E, NTRK, RET, MET, HER2) oder PD-L1-Expression einteilen. Bei Identifizierung einer Treiber-mutation wird dem Patienten als Erstlinien-behandlung meist eine orale zielgerichtete Therapie in Tablet-form verabreicht und erst nach einer Progredienz eine platinhaltige Chemotherapie – meistens mit einer Immun-therapie und/oder einem antiangiogenetischen Präparat kombiniert. Bei einem Großteil der Patienten werden allerdings durch die genetische Testung keine Treiber-mutationen ent-deckt. Bei hoher PD-L1-Expression bekommt der Patient entweder eine alleinige Immuntherapie oder eine Chemoim-muntherapie, um die Wirkung des Immunsystems gegen die Tumorantigene zu verstärken. Für die Immuntherapie des Lungenkarzinoms spielen hauptsächlich PD-L1/PD-1-Rezep-toren eine Rolle; durch ihre Blockade mittels spezifischer Inhibitoren werden Krebszellen vom Immunsystem wieder-erkannt und angegriffen.

Klinische Studien bei Patienten mit Lungenkarzinom

Die erste erfolgreiche Studie mit Immuntherapie (CheckMate 057) in der zweiten Therapielinie zeigte die Überlegenheit von Nivolumab (Anti-PD-1) gegenüber der Chemotherapie (17,7 vs. 9,9 Monate) bei Patienten mit Tumoren, die PD-L1 exprimieren, und etablierte die PD-L1-Expression als positiven


AUTOR

OA Dr. Maximilian J. Hochmair

Leiter der pneumo-onkologischen Ambulanz mit Tages-klinik, Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Floridsdorf
E: maximilian.hochmair@gesundheitsverbund.at

prädiktiven Biomarker. In der Erstlinien-Studie KEYNOTE-024 wurde mit Pembrolizumab (Anti-PD-1) eine Verdoppelung des medianen Überlebens (30,0 vs. 14,2 Monate) bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression (PD-L1 > 50 %) beobachtet. Dies war bei den damaligen Standardtherapien ein noch nie vorher gesehenes Ergebnis.

Lang anhaltende Erfolge werden bei etwa einem Viertel der immuntherapierten Patienten mit hoher PD-L1-Expression beobachtet. Eine intrakranielle Wirkung der Immuntherapie wurde auch bei Patienten mit Hirnmetastasen beobachtet. In klinischen Studien benötigten PD-L1-negative Patienten die Kombination mit der Chemotherapie zur optimalen Entfaltung der Immuntherapie. In der KEYNOTE-189-Studie verdoppelte (22,0 vs. 10,6 Monate) sich das Überleben der Patienten mit der Chemoimmuntherapie (Pembrolizumab), verglichen mit einer alleinigen Chemotherapie als Erstlinientherapie. Während der COVID-19-Pandemie muss die Indikation für eine immunsupprimierende Chemotherapie streng gestellt werden, da eine SARS-CoV-2-Infektion bei onkologischen Patienten einen schwereren Verlauf nehmen kann. Bei einer Unverträglichkeit der Chemoimmuntherapie wird auf eine alleinige Immuntherapie gewechselt.

Die Immuntherapie wird in laufenden Studien als Kombination mit Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, antiangiogenetischer Therapie oder Bestrahlung evaluiert. Es wurde bereits gezeigt, dass die Strahlentherapie die Wirksamkeit der Immuntherapie durch mehr Tumorantigenpräsentation sehr positiv beeinflussen kann. In der CASPIAN-Studie wurden Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) mit einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie erfolgreich behandelt. Seit mehr als 20 Jahren zeigen sich Fortschritte in der Behandlung dieser Patientengruppe.

Im Gegensatz zur Chemotherapie verursachen Bestrahlungen oder zielgerichtete Behandlungen keinen schwerwiegenden Verlauf einer SARS-CoV2-Erkrankung. Die krebserkrankten Patienten sollten wegen der aktuellen Sanitärsituation nicht zu oft ins Krankenhaus kommen. Da eine klinische Studie (CheckMate 153) gezeigt hat, dass ein dauerhaftes Absetzen der Immuntherapie zu einem schlechten Verlauf der Krebserkrankung führte, wird ein Abbruch der Immuntherapie aufgrund der aktuellen COVID-19-Epidemie nicht empfohlen.

Da die Verabreichung von 400 mg Pembrolizumab alle 6 Wochen – statt der üblichen Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen – in der klinischen Studie KEYNOTE-555 zu keinem schlechteren Krebsereignisverlauf geführt hat, können daher die Intervalle zwischen zwei Immuntherapieverabreichungen bei erhöhter Dosierung verlängert werden.²⁰

Pseudoprogredienz

Bei einer Immuntherapie alleine kann allerdings bei etwa 5–10 % der Patienten eine Pseudoprogredienz – eine transitorische Anschwellung des Tumorgewebes durch einwandernde Immunzellen – auftreten. Die Unterscheidung zwischen einer raschen Tumorprogredienz und einer Pseudoprogredienz ist manchmal schwierig. Unter einer Chemoimmuntherapie wird eine Pseudoprogredienz nur sehr selten beobachtet. Nach Abklärung einer Pseudoprogredienz (z. B. mittels Biopsie) muss die Immuntherapie nicht abgesetzt werden, sondern kann bei stabilem Allgemeinzustand des Patienten weiter verabreicht werden.

Zusammenfassung und Fazit

Zusammengefasst können Hautausschläge in den ersten 4–6 Wochen nach dem Immuntherapiestart, Durchfall in den ersten 6–8 Wochen und eine Pneumonitis nach etwa 10 Wochen

auftreten. Eine Pneumonitis kann einer COVID-19-Infektion sehr ähneln. Dadurch kann die Unterscheidung zwischen den beiden Symptomatiken schwierig sein. In beiden Fällen würde die Therapie allerdings ähnlich sein (Kortison bei Pneumonitis oder Dexamethason bei der viralen Erkrankung).

In der retrospektiven INVIDIA-Studie wurden Krebspatienten dokumentiert, die unter Immuntherapie gegen Influenza geimpft worden oder an Influenza erkrankt sind. Die geimpften Patienten sowie jene, die Influenzasymptome hatten, zeigten ein besseres Überleben als die nicht geimpften oder die nicht an Influenza erkrankten Personen.²¹

Fazit: Die Immuntherapie hat eine ganz zentrale Rolle in der Behandlung von Krebserkrankungen, speziell beim Lungenkarzinom, inne. Alle Patienten, die in der Erstlinientherapie keine zielgerichtete Therapie erhalten, werden mittels Immuntherapie, kombiniert mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie, behandelt. In Zukunft wird die Immuntherapie hoffentlich zunehmend mit anderen Kombinationspartnern angeboten; dadurch werden mehr Patienten von einem Langzeitverlauf mit 5-Jahres-Überleben profitieren können. ■

Kurzvortrag von
OA Dr. Maximilian J. Hochmair



Relevanz von Nebenwirkungen immunonkologischer Therapien für die allgemeinmedizinische Praxis

Take-home Messages

- Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) induzieren häufig auto-immune Nebenwirkungen, die den korrespondierenden, spontan auftretenden Autoimmunerkrankungen ähneln.
- Der frühzeitige Einsatz von Glukokortikoiden kann auto-immune Nebenwirkungen verkürzen und Komplikationen vermeiden. Zum Nebenwirkungsmanagement existieren Algorithmen mit Handlungsempfehlungen.
- Patienten mit komplexen Nebenwirkungen oder relevanten Vorerkrankungen sollten in einem erfahrenen Zentrum betreut werden. Bei Glukokortikoid-refraktären Nebenwirkungen sollte die Immunsuppression weiter eskaliert werden.
- Antibiotikatherapien konnten bei zeitlich naher Verabreichung zu ICI-Therapien deren Wirksamkeit vermindern und sollten daher – sofern klinisch vertretbar – möglichst vermieden werden.
- Da Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung und gegebenenfalls auch bereits stattgefundenen Vorbehandlungen per se immungeschwächt sind, sollte nur mit Totimpfstoffen geimpft werden.



AUTORIN

Dr. Stephanie Poggenburg
Fachärztin für Allgemeinmedizin, Graz
E: stephanie.poggenburg@medunigraz.at

Die Funktionen des Hausarztes

Die hausärztliche Arbeit definiert ihre Fachspezifität durch ihre Arbeitsweise: HausärztInnen übernehmen u. a. haus- und familienärztliche Funktionen, Koordinations- und Integrationsfunktionen, die Koordinierung zwischen den Versorgungsebenen sowie die Zusammenführung und Bewertung aller Ergebnisse und deren kontinuierliche Dokumentation. Dabei stellen das Vertrauen des Patienten zum Hausarzt und die kontinuierliche Betreuung die wesentlichen Faktoren dar, die auch in ihrer Wirksamkeit hinsichtlich eines besseren und längeren Lebens für die Patienten evident sind. Die gemein- ▶

samen Ziele stationärer und ambulanter ärztlicher Betreuung sollten patientenzentriert und Ergebnis interdisziplinärer Arbeit sein, um den Patienten bestmöglich über die Therapiemöglichkeiten aufzuklären und dann mit ihm gemeinsam zu einem für ihn befriedigenden Therapieziel zu gelangen.

Herausforderungen in der Betreuung von Patienten unter ICI-Therapie

Aufgrund der Novität der Therapien und einer dementsprechend dynamischen Studienlage stellt es auch im hausärztlichen Setting eine Herausforderung dar, Patienten mit Immuncheckpoint-Inhibitoren-Therapien zu betreuen. So stellt die Kenntnis neuer Evaluierungskriterien mit atypischen Response-Mustern (iRECIST – immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) eine Voraussetzung dar, um Patienten bezüglich laufender Staging-Untersuchungen korrekt beraten zu können. Zudem stellen Patienten unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie eine Patientenpopulation dar, die sich meist aus schwer kranken, oft mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten zusammensetzt und die daher oft besonders infektgefährdet ist. Aufgrund der Multimorbidität und der daraus resultierenden Polypharmazie vieler Patienten in der Hausarztpraxis stellt die Beurteilung von neu aufgetretenen Symptomen häufig eine Herausforderung dar.

Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE)

Einige onkologische Fachgesellschaften (ASCO, ESMO, NCCN, SITC) haben eigene Leitlinien für irAEs publiziert.²² Die ESMO hat zudem eine eigene Patientenleitlinie entwickelt. Die neuen immunonkologischen Therapien unterscheiden sich im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien im Spektrum und Schweregrad der Nebenwirkungen. Etwa 20 % der mittels ICI (PD-1/PD-L1, CTLA-4) therapierten Patienten weisen Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 (schwer) oder 4 (schwerwiegend) nach den klinischen Toxizitätskriterien auf. Das Nebenwirkungsprofil ist wirkstoff- und dosisabhängig und nimmt bei Kombinationstherapien zu. Entscheidend für das rasche und erfolgreiche Management von irAE ist die Früherkennung durch eine engmaschige Überwachung; daher werden die Laborparameter des Patienten vor jedem Therapiezyklus bzw. gegebenenfalls wöchentlich mit seinen Ausgangswerten verglichen.²³

Zu den Baseline-Parametern gehören: Differenzial-BB, Na, K, Kreatinin, CK, Glukose, Troponin, Bilirubin, LDH, Amylase, Lipase, GOT, GPT, GGT, TSH, fT4, ggf. CRP, Harnstoff, HIV, Hep A, B, C, CMV, EBV, Quantiferon, Cortisol.

Vor jedem Zyklus bzw. ggf. wöchentlich sollten folgende Parameter untersucht werden: Differenzial-BB, Na, K, Kreatinin, CK, Glukose, Bilirubin, LDH, Amylase, Lipase, GOT, GPT, GGT, TSH, fT4.

Auf die Empfehlungen der behandelnden Spezialabteilung sollte selbstverständlich vorrangig eingegangen werden.

Nebenwirkungen können innerhalb von Wochen bis Monaten nach der letzten Gabe eines ICI, aber auch bis ein Jahr nach Absetzen der Therapie auftreten.

Management immunvermittelter Nebenwirkungen

Die häufigsten irAE und ihr Management betreffen die Haut, den Gastrointestinaltrakt, die Leber, das Endokrinium sowie rheumatologische, neurologische, renale und pulmonale Nebenwirkungen (siehe Tabellen).

Antibiotikatherapien

Kleine Studien weisen darauf hin, dass eine zeitnah zur ICI-Therapie durchgeführte Antibiotikatherapie das Ansprechen der Immuntherapie vermindert, das progressionsfreie Überleben verkürzt und eine höhere Primärresistenz verursachen kann (abhängig von Tumortyp, Wirksamkeitssendepunkt und Zeitraum des Einsatzes von Antibiotika). Daher sollte eine Antibiotikatherapie während einer ICI-Behandlung möglichst vermieden werden, außer es handelt sich um eine Notwendigkeit. Allerdings kam es in der Therapie von NSCLC mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab bei fast jedem fünften Patienten zu einer therapiebedürftigen Infektion (bakteriell 78,1 %, Mykosen 6,3 %, virale Infektionen 18,8 %).²⁹

Andere Studien konnten zeigen, dass es durch den Verzicht auf Antibiotika zu mehr Grad-3/4-Nebenwirkungen kam. Wichtig ist aber, zu betonen, dass – vor allem, da es sich meist um eine aufgrund der Vortherapien und der Grunderkrankungen infektgefährdete Patientenpopulation handelt – gegebenenfalls notwendige Antibiotikatherapien nach sorgfältiger Differenzialdiagnostik, sofern indiziert, durchgeführt werden sollten.

Haut

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Symptomatik	Pruritus, makulopapulöse Exantheme	Blasenbildung, feuchte Desquamation, Ulzeration	exfoliative Dermatitis, nekrotische Veränderungen, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen	
Therapie	Antihistaminika, Pflegecremen, milde Kortikoidcreme	Antihistaminika, Pflegecremen, potente Kortikosteroidcreme	i.v. Kortikosteroidgabe (1–2 mg/kg KG)	
Prozedere	ICI-Therapie mind. 1 Woche fortsetzen unter Observanz der Symptome; falls pausiert, Wiederaufnahme der Therapie bei Schweregrad ≤ 1	Pausieren der ICI-Therapie	Therapie dauerhaft beenden; Dermatologen hinzuziehen	

Gastrointestinaltrakt

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Symptomatik	leichte Übelkeit, Nahrungsaufnahme wenig beeinträchtigt; 1–2x Erbrechen/Tag, 2–3 Durchfälle/Tag	mäßige Übelkeit, Nahrungsaufnahme eingeschränkt; 2–5x Erbrechen/Tag, 3–6 Durchfälle/Tag; ggf. krampfartige Schmerzen	starke Übelkeit, keine Nahrungsaufnahme; ≥ 6x Erbrechen/Tag; 7–9x Durchfälle/Tag oder schwere Krämpfe, Inkontinenz	lebensbedrohlich; massives Erbrechen und Durchfall; auch blutige Diarrhöen
Therapie	ggf. Antiemetika, Loperamid	Budesonid oder orale Kortikosteroide 1 mg/kg KG; bei Kolitis Infliximab 5 mg/kg KG	Methylprednison i.v. 2 mg/kg KG; Zugabe von MMF (Mycophenolat-Mofetil) bei unzureichender Besserung nach 3 Tagen, ggf. ATG, Tacrolimus	
Prozedere	ICI-Therapie fortsetzen	ICI-Therapie pausieren; je nach Schweregrad ggf. Koloskopie	ICI-Therapie dauerhaft absetzen, Spitalseinweisung, Gastroenterologen hinzuziehen, in einem erfahrenen Zentrum therapieren; 6 Wochen Ausschleichphase	

Leber

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Symptomatik	Bilirubin- und Transaminasenerhöhung bis 2,5-Fache der Norm	Bilirubin- und Transaminasenerhöhung 2,6- bis 5-Fache der Norm	Bilirubin- und Transaminasenerhöhung 5,1- bis 20-Fache der Norm	Bilirubin- und Transaminasenerhöhung über 20-Fache der Norm
Therapie		Methylprednisolon 0,5–1 mg/kg KG; über mehrere Wochen ausschleichen	Methylprednisolon 1–2 mg/kg KG; bei unzureichender Besserung nach 3 Tagen zusätzlich MMF	Methylprednisolon 2 mg/kg KG i.v.; zusätzlich MMF bei fehlender Besserung; ggf. Verdoppelung Immunsuppression; Alternativen ATG/Tacrolimus
Prozedere	Observanz/Kontrolle, ICI-Therapie fortsetzen	ICI-Therapie pausieren; Kontrolle Transaminasen und Bilirubin 2x/Woche	ICI-Therapie absetzen; Ausschleichen der Immunsuppression über 4–6 Wochen	ICI-Therapie dauerhaft absetzen, Spitalseinweisung, Hepatologen hinzuziehen, im Zentrum behandeln; 6 Wochen ausschleichen

Endokrinium²⁴

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Symptomatik	Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hypo- oder Hyperthyreose), symptomatisch seltener: Hypophysitis mit den typischen Symptomen: ausgeprägte Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Adynamie, Kopfschmerzen, Hypotonie, abdominale Beschwerden und Gewichtsverlust			
Monitoring	Schilddrüse: TSH, fT4, TPO-AK, TRAK, ggf. Bildgebung Hypophysitis: TSH, fT4, ACTH, LH, FSH, Prolaktin, IGF-I, Östradiol, Testosteron, SHBG, Morgenkortisol, ggf. MRT-Sella-Bildgebung (bei Sehstörungen)			
Therapie	bei symptomatischer Hyperthyreose Betablockertherapie (z. B. Propranolol) bei Hypothyreose Thyroxin bis Normalisierung TSH bei Thyreoiditis Prednisolon 1 mg/kg KG bei V.a. Hypophysitis: umgehend Prednisolon 1 mg/kg KG. Nach Sicherung einer Hypophysitis (MRT, Labor) Umstellung auf Hydrokortison (20/10/0 mg). Substitution anderer Hormone je nach Beteiligung Hormonachse (Levothyroxin, Hydrokortison, Testosteron)			
Prozedere	Pausieren ICI-Therapie ggf. bei Hypothyreose und Thyreoiditis ; unbedingt bei symptomatischer Hyperthyreose Wiederaufnahme der Therapie bei Sistieren der Symptome unter Therapie			

Ursächlich für den Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und dem verminderten Ansprechen der ICI-Therapie könnte das veränderte Mikrobiom sein. Bei mittels PD-1-Inhibitoren behandelten Melanompatienten zeigten sich signifikante Unterschiede in der Diversität und Zusammensetzung des Mikrobioms bei Therapie-Respondern und Nicht-Respondern. Wesentlich sind anscheinend die Diversität des

Mikrobioms und das Vorhandensein bestimmter Bakterienstämme.^{30, 31}

Impfungen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von ICI-Therapie und Impfungen gibt es divergente Studienergebnisse aus aller- ▶

dings oft kleinen, meist nur Beobachtungsstudien mit zum Teil fraglichem Studiendesign. Die Ergebnisse reichten von weniger irAEs nach Influenza-Impfung bis hin zu einem gehäuftem Auftreten von irAEs und Grippe-symptomen unter ICI-Therapie bei geimpften versus ungeimpften Patienten.³²⁻³⁴ Die Studienlage ist daher nicht ausreichend, um daraus eine Bewertung ableiten zu können.

Gefolgt werden sollte der Leitlinienempfehlung der Arbeitsgemeinschaft „Infektionen in der Hämatologie und Onkologie“ (AGIHO): „Da die Patienten, die eine Immuntherapie erhalten, ein

erhöhtes Infektionsrisiko haben, sollten sie sobald wie möglich **alle geeigneten Impfstoffe** bekommen, um infektiöse Komplikationen oder Verzögerungen bei der Krebstherapie zu vermeiden“.³⁵

Fazit für die Praxis

Die Immuntherapien mit ICI werden in den kommenden Jahren deutlich zunehmen und folglich auch die mit ihnen verbundenen spezifischen immunologischen Nebenwirkungen. Hausärztliche Kenntnisse über die Charakteristika

Rheumatologische Nebenwirkungen²⁵

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Schweregrad Myalgie/Arthralgie	keine Beeinträchtigung	Bewegungseinschränkung	Arbeitsunfähigkeit	
Symptomatik	Arthralgien/Arthritiden (Poly-, Oligo- und Monoarthritis), Polymyalgia-rheumatica(PMR)-ähnliche Krankheitsbilder, Myalgien, Kollagenosen (v. a. Sicca-Syndrom und Myositiden), Vaskulitiden			
Monitoring	klinisch-rheumatologische Untersuchung, Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper, CCP, Inflammationsparameter			
Therapie	Metamizol, Paracetamol oder nicht-steroidale Anti-rheumatika (NSAR)	Prednisolon 5–10 mg/Tag +/- NSAR	Prednisolon-Therapie 1 mg/kg KG	Prednisolon-Therapie 2 mg/kg KG
Prozedere	ICI-Therapie fortführen	ICI-Therapie fortführen	ICI-Therapie pausieren	ICI-Therapie abbrechen
	bei unzureichender Effektivität oder schweren KH-Bildern MTX, TNF-Blocker (i. d. R. Infliximab), IL-6-Rezeptor-Blocker Tocilizumab			

Neurologische Nebenwirkungen²⁶

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Symptomatik	häufig Schwindel, selten: Nervus-opticus-Neuritis, Neuropathien und demyelinisierende Erkrankungen, Myasthenia gravis sowie Guillain-Barré-Syndrom			
Monitoring	klinisch-neurologische Untersuchung, Liquor, Bildgebung, EEG, Elektrophysiologie			
Therapie			Methylprednisolon 1–2 mg/kg KG p.o. oder i.v. bei Myasthenia gravis sowie Guillain-Barré-Syndrom Plasma-pherese oder i.v. Gabe von Immunglobulinen	
Prozedere	ICI-Therapie pausieren Diagnostik: MR, Lumbalpunktion		Spitalseinweisung	

Renale Nebenwirkungen (selten)²⁷

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Symptomatik				
Kreatininerhöhung	1–1,5-fach	1,6–3	3,1–6	> 6
Proteinurie	< 3	3–10	> 10	nephrotisches Syndrom
Harnstoffserhöhung (mg%)	21–30	31–50	> 50	–
Histologische Formen	granulomatöse interstitielle Nephritis, Tubulusepithelschädigung, akute interstitielle Nephritis			
Monitoring	Kreatinin, GFR, U-Status, nephrologisches Harnsediment, Proteinquantifizierung, ggf. Biopsie			
Therapie	Methylprednisolon 1–2 mg/kg KG p.o. oder i.v.			
Prozedere	bei Nephritis andere Ursachen ausschließen ICI-Therapie je nach Schweregrad pausieren oder absetzen andere nephrotoxische Medikamente absetzen			

Pulmonale Nebenwirkungen (selten)²⁸

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Pneumonitis	Röntgenzeichen ohne Symptome	geringe Symptome Steroide nötig	starke Symptome Sauerstoff nötig	lebensbedrohlich assistierte Beatmung nötig
Symptomatik	neu auftretender Husten, Kurzatmigkeit bei Belastung und generelle Dyspnoe			
Monitoring	Thorax-CT, Lungenfunktion mit DLCO, ggf. Bronchoskopie (inkl. BAL und/oder Biopsie)			
Therapie	Methylprednisolon 1–2 mg/kg KG		Infliximab 5 mg/kg i.v. oder Mycophenolat-Mofetil 1–2 g/d oder Cyclosporin A	
Prozedere	Pausieren oder Beenden der ICI-Therapie; bei Abklingen der Symptome ggf. Wiedereinleiten der ICI-Therapie			

wichtiger irAE sind für deren Erkennung und die richtige Therapie essenziell. Die Diagnostik und das Management der irAE erfordern häufig eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologen, Patienten und gegebenenfalls Spezialisten für das jeweilige Organsystem. Glukokortikoide stellen eine wichtige Therapie von irAE da, sollten jedoch in ihrer Dosierung möglichst gering gehalten werden (< 10 mg). Zeitnahe Antibiotikatherapien scheinen die ICI-Therapie

negativ zu beeinflussen. Die Impfung mit Totimpfstoffen sollte bei Indikation erfolgen. ■

Kurzvortrag von
Dr. Stephanie Poggenburg



- ¹ Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2000; 100(1):57–70
- ² Coico R, Sunshine G. Book. 7th Edition, Edition John Wiley & Sons Ltd 2015; 1–432
- ³ Mellman I et al., Nature 2011; 480(7378):480–89
- ⁴ Prendergast GC, Jaffee EM. Book. 2th Edition, Elsevier 2013; 111–14
- ⁵ Anagnostou VK, Brahmer JR. Clin Cancer Res 2015; 21(5):976–84
- ⁶ Ribas A, Wolchok JD. Science 2018; 359(6382):1350–55
- ⁷ Chen G et al., Nature 2018; 560:382–86
- ⁸ Schumacher TN, Schreiber RD. Science 2015; 348(6230):69–74
- ⁹ McGranahan N et al., Science 2016; 351(6280):1463–69
- ¹⁰ Benitez JC et al., Clin Cancer Res 2020 [ePub ahead of print]
- ¹¹ Huang AC et al., Nat Med 2019 Mar; 25(3):454–61
- ¹² O'Donnell JS et al., Clin Cancer Res 2019; 25(19):5743–51
- ¹³ Gandhi L et al., N Engl J Med 2018; 378(22):2078–92
- ¹⁴ Pinato DJ et al., JAMA Oncol 2019; 5(12):1774–78
- ¹⁵ Routy B et al., Science 2018; 359(6371):91–97
- ¹⁶ Bersanelli M et al., Immunotherapy 2018; 10(14):1229–39
- ¹⁷ Wijn DH et al., Eur J Cancer 2018; 104:182–87

- ¹⁸ Lechner AJ. Book. McGraw-Hill Medical Books (eds.), 2011
- ¹⁹ Howlader N et al., NEJM 2020; 383(7):640–49
- ²⁰ Lala M et al., AACR 2020, oral presentation
- ²¹ Bersanelli M. Immunotherapy 2020; 12(5):269–73
- ²² Braun GS et al., Nephrologie 2020; 15: 191–204
- ²³ Heinzerling L et al., Dtsch Arztebl Int 2019; 116:119–26
- ²⁴ Ruggeri RM et al., J Endocrinol Invest 2019; 42(7):745–56
- ²⁵ Benesova K, Leipe J., Z Rheum 2020; 6
- ²⁶ Haanen JBAG et al., Ann Oncol 2017; 28(Suppl. 4):iv119–iv142
- ²⁷ Anker S et al., Der Nephrologe 2020; 15:20–29
- ²⁸ Heinzerling L et al., Dtsch Arztebl Int 2019; 116(8):119–26
- ²⁹ Fujita K et al., Resp Med 2019; 146:66–70
- ³⁰ Gopalakrishnan V et al., Science 2018; 359(6371):97–103
- ³¹ Derosa L et al., Ann Oncol 2018; 29(6):1437–44
- ³² Läubli H et al., J Immunother Cancer 2018; 6(1):40
- ³³ Failing JJ et al., JCO Oncol Pract 2020; 16(7):e573–e80
- ³⁴ Chong CR et al., Clin Infect Dis 2020; 70(2):193–99
- ³⁵ Rieger CT et al., Ann Oncol 2018; 29(6):1354–65

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER/
WISSENSCHAFTLICHER KOOPERATIONSPARTNER:

Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Onconovum.academy – OeGHO Akademie für Aus- und Fortbildung GmbH

LECTURE BOARD:

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gudrun Absenger
Univ.-Prof. Dr. Michael Micksche



Impressum

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Produktion:** Mag. Doris Harreither. **Redaktion:** Dr. Florence Boulmé. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Grafik:** katharina.blieberger.at. **Coverfoto:** Lightspring – shutterstock.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 8.680. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind selbstverständlich gleichwertig auf alle Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

Der Druck dieser Ausgabe und die Programmierung des E-Learnings wurden durch einen finanziellen Beitrag der Firma MSD unterstützt. Auf die Inhalte hat die genannte Firma keinerlei Einfluss genommen.

die FRAGEN

Die neue Ära der Immuntherapie bei Krebs:
die Rolle der praktischen Ärzte

2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: Februar 2023
Einsendeschluss: 15. Februar 2023

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **5 von 8 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/oaall oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. Doris Harreither, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43/1/522 52 70
- **Einsendeschluss:** 15. Februar 2023 (für Post und Fax)

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter www.medmedia.at/home/datenschutz/, wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;">1</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">9</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Geburtsdatum</p>					1	9				<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;">-</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">ÖÄK-Arztnummer</p>							-			
				1	9															
						-														
<p>Name</p>																				
<p>Telefon oder E-Mail</p>																				
<p>Ordinationsstempel</p>																				
<p>Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.</p>																				

1. Welche Zelltypen sind unmittelbar und essenziell am „Anti-Cancer-Immune-Cycle“ beteiligt? (2 richtige Antworten)

- a) zytotoxische T-Zellen
- b) Neutrophile
- c) Antigen-präsentierende dendritische Zellen
- d) Fibroblasten
- e) Plasmazellen

2. Folgende Proteine sind an Immuncheckpoints beteiligt und Angriffspunkte von Immuncheckpoint-Inhibitoren: (2 richtige Antworten)

- a) p53
- b) KRAS
- c) CTLA-4
- d) EGFR
- e) PD-L1

3. Welche Behandlung kann die Wirksamkeit der Immuntherapie gegen Krebs mit Checkpoint-Inhibitoren negativ beeinflussen? (1 richtige Antwort)

- a) Mundhygiene
- b) Influenza-Impfung
- c) Antibiotika
- d) Fußpflege
- e) Homöopathie

4. Bei welchen Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom ist eine Immuntherapie als Erstlinienbehandlung NICHT die erste Wahl? (1 richtige Antwort)

- a) Patienten mit Hirnmetastasen
- b) Patienten mit einer identifizierten Treibermutation
- c) Patienten, bei denen eine Chemotherapie kontraindiziert ist
- d) Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC)
- e) bei keiner der genannten Patientengruppen

5. Bei 5–10 % der Patienten tritt im Rahmen einer Monoimmuntherapie eine Pseudoprogression auf. Welche der folgenden Aussagen ist in diesem Zusammenhang NICHT zutreffend? (1 richtige Antwort)

- a) Eine Rebiopsie ist empfohlen.
- b) Bei klinisch stabilem Allgemeinzustand kann die Therapie fortgeführt werden.
- c) Die Therapie sollte/muss sofort auf eine andere Immuntherapie geändert werden.
- d) Der Therapieverlauf muss individuell abgestimmt werden.
- e) Patienten sind unter einer Pseudoprogression häufig asymptomatisch.

die FRAGEN

Die neue Ära der Immuntherapie bei Krebs:
die Rolle der praktischen Ärzte

2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: Februar 2023
Einsendeschluss: 15. Februar 2023

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen.
Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **5 von 8 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig** beantwortet, wenn **alle** möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/foall oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. Doris Harreither, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43/1/522 52 70
- **Einsendeschluss:** 15. Februar 2023 (für Post und Fax)

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter www.medmedia.at/home/datenschutz/, wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

				1	9				
--	--	--	--	---	---	--	--	--	--

Geburtsdatum

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ÖÄK-Arztnummer

Name

Telefon oder E-Mail

Ordinationsstempel

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

6. Bei immunonkologischen Therapien können spezielle autoimmune Nebenwirkungen auftreten. Welche Aussage ist richtig?

(1 richtige Antwort)

- a) Die Nebenwirkungen treten häufiger bei Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren auf als bei Monotherapien.
- b) Die Nebenwirkungen betreffen meistens die Lunge und das Herz.
- c) Die Nebenwirkungen unterscheiden sich in wesentlichen Punkten von den autoimmunologischen Erkrankungen.
- d) Nebenwirkungen erfordern in jedem Fall eine sofortige Unterbrechung der Therapie.

8. Bei Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ... (1 richtige Antwort)

- a) sollte eine als Nebenwirkung auftretende Hyperthyreose immer thyreostatisch therapiert werden.
- b) können Antibiotika, die zeitnah zur Immuncheckpoint-Inhibitor-Gabe gegeben werden, die Wirkung dieser vermindern.
- c) sollten (Tot-)Impfungen aufgrund der Infektgefährdung der Patienten unterlassen werden.
- d) sollten Nebenwirkungen ausschließlich durch einen Spezialisten therapiert werden.
- e) sollte die Immunbehandlung bei Auftreten von irAE immer fortgesetzt werden.

7. Bei der Therapie von Nebenwirkungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren gilt Folgendes: (2 richtige Antworten)

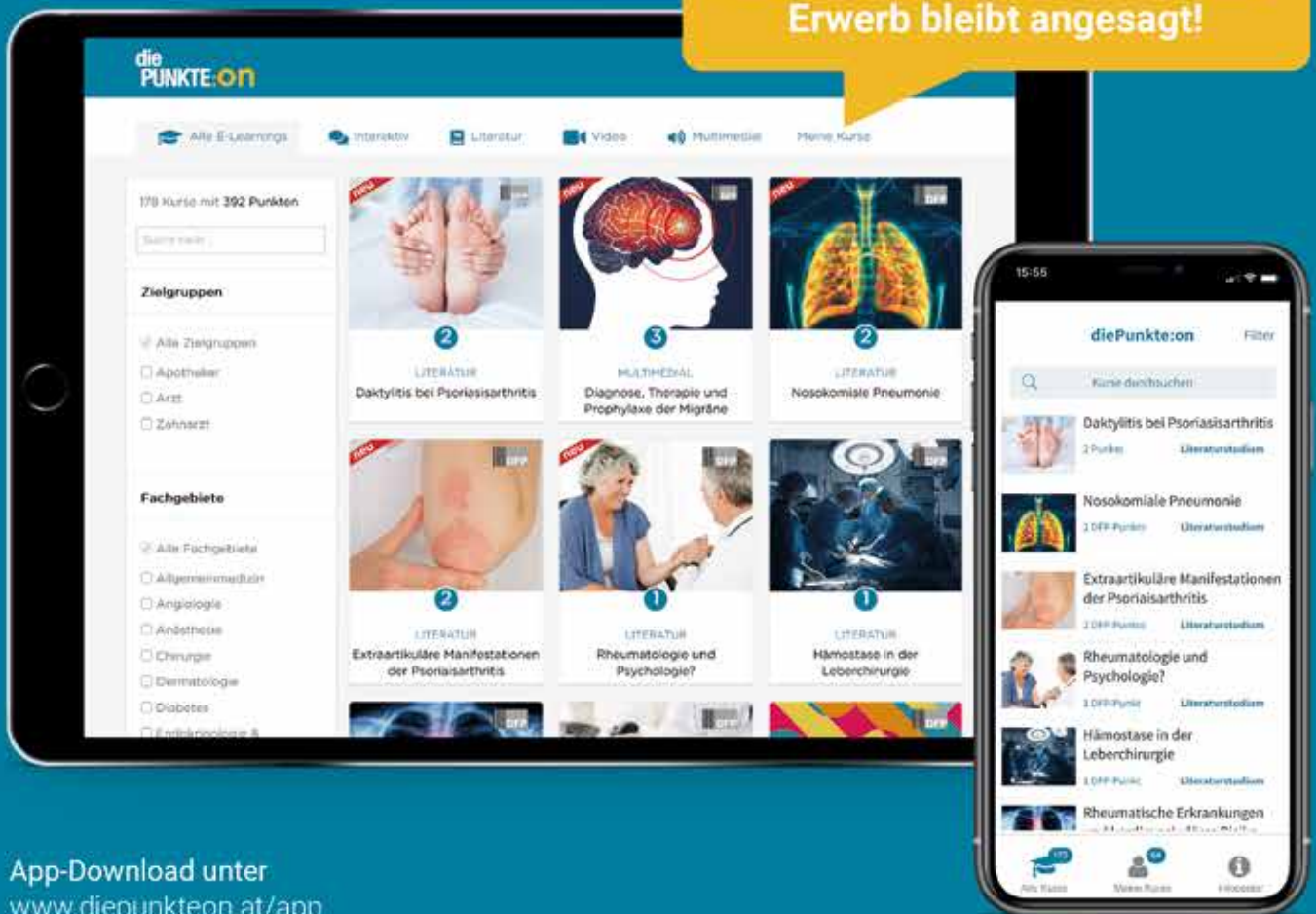
- a) Aufgrund der Novität der Therapie gibt es bislang nur Therapieempfehlungen aus Studien.
- b) Die meisten Nebenwirkungen erfordern eine antiinfektiöse Therapie.
- c) Bei dermatologischen Nebenwirkungen kann bei Grad-1- und -2-Nebenwirkungen ein lokaler Therapieversuch unternommen werden.
- d) Bei schweren Verlaufsformen einer Kolitis unter ICI-Therapie kann die zusätzliche Gabe von MMF (Mycophenolat-Mofetil) erforderlich sein.

Wenn Fortbildung punktet ...

- ✓ Mehr als 178 Kurse
- ✓ Mehr als 392 DFP-Punkte
- ✓ Mehr als praktisch

www.diepunkteon.at

Trotz abgesagter Kongresse und
Veranstaltungen – DFP-Punkte-
Erwerb bleibt angesagt!



diePunkte:ON

Alle E-Learnings Interaktiv Literatur Video Multimediale Meine Kurse

178 Kurse mit 392 Punkten

Zielgruppen

- Alle Zielgruppen
- Apotheker
- Arzt
- Zahnarzt

Fachgebiete

- Alle Fachgebiete
- Allgemeinmedizin
- Angiologie
- Anästhesie
- Chirurgie
- Dermatologie
- Diabetes
- Endokrinologie

Kurse durchsuchen

- Daktylitis bei Psoriasisarthritis (2 Punkte) Literaturstudium
- Nosokomiale Pneumonie (1 DFP-Punkte) Literaturstudium
- Extraartikuläre Manifestationen der Psoriasisarthritis (2 DFP-Punkte) Literaturstudium
- Rheumatologie und Psychologie? (1 DFP-Punkte) Literaturstudium
- Hämostase in der Leberchirurgie (1 DFP-Punkte) Literaturstudium
- Rheumatische Erkrankungen

Alle Kurse Meiner Kurse Info

App-Download unter
www.diepunkteon.at/app