

# Nebenwirkungsmanagement einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern

## Lernziel:

Dieser DFP-Beitrag zielt darauf ab, die monoklonalen Antikörper, die von der EMA für die Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts zugelassen wurden, vorzustellen und das Nebenwirkungsprofil sowie das Nebenwirkungsmanagement dieser Substanzen zu beleuchten.

## ... beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) stellen einen unverzichtbaren Baustein in den Therapiealgorithmen multipler Tumorerkrankungen dar und haben die onkologische Welt revolutioniert. Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) werden ICI als Monotherapie, in Kombination mit Chemo- und Radiotherapie oder anderen zielgerichteten Substanzen sowie als ICI-Kombinationstherapie im fortgeschrittenen und metastasierten Tumorstadium angewandt. Sie haben maßgeblich zur signifikanten Prognoseverbesserung im letzten Jahrzehnt beigetragen.

Durch die medikamentöse Blockade inhibitorischer Immun-Checkpoints (z. B. PD-1, CTLA-4, TIGIT) oder deren Liganden (z. B. PD-L1) kommt es zu einer ungehinderten T-Zell-Aktivierung mit Tumorzell-gerichteten Effekten. Diese exzessive Immunaktivierung verursacht – zeitgleich oder mit Verzögerung – autoimmune Reaktionen in potenziell jedem Organsystem, welche zum Auftreten eines neuen, sehr heterogenen Spektrums unerwünschter Nebenwirkungen geführt hat, sogenannten *immune-related Adverse Events* (irAE).<sup>1</sup> Diese treten bei bis zu 80 % der Behandelten im Verlauf einer ICI-Therapie auf und unterscheiden sich meist wesentlich von den bekannten Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten.<sup>2</sup> Die Graduierung erfolgt anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Die Mehrheit der irAE zeigt einen milden bis moderaten Schweregrad und das Auftreten wurde mehrfach mit einer effektiveren Anti-Tumor-Immunität und einer verbesserten Prognose assoziiert.<sup>3,4</sup> Dennoch wurden schwerwiegende bis lebensbedrohliche Ereignisse beschrieben (z. B. schwere Kolitis, Pneumonitis, Enzephalitis, Myokarditis), mit einer therapieassoziierten Mortalität von 0,3–1,3 %.<sup>5</sup> Prädiktive Parameter für das Auftreten schwerer irAE gibt es bis dato



Dr. Lena Horvath



Priv.-Doz.  
Dr. Andreas Pircher

AUTOREN

Klinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie,  
Univ.-Klinik für Innere Medizin V, Medizinische Universität Innsbruck  
E: lena.horvath@i-med.ac.at  
E: andreas.pircher@i-med.ac.at

nicht und das heterogene Erscheinungsbild erschwert häufig die klinische Diagnosestellung.

Für ein optimales Management ist insbesondere das frühzeitige Erkennen durch die behandelnden Mediziner maßgeblich, um das Risiko von Therapieunterbrechungen und schwerwiegenden Verläufen zu minimieren bzw. abhängig vom irAE-Schweregrad die ICI-Therapie fortzusetzen.

Eine temporäre immunsuppressive Therapie mit Steroiden, TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil oder anderen Agenzien ist im Großteil der Fälle effektiv.<sup>6</sup> Detaillierte Therapieleitlinien werden regelmäßig von der American Society for Clinical Oncology (ASCO)<sup>7</sup>, der European Society for Medical Oncology (ESMO)<sup>8</sup>, dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>9</sup> oder der Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)<sup>6</sup> veröffentlicht. ▶

## Klinische Manifestationen und Diagnostik

Die Häufigkeit von irAE ist abhängig von den verabreichten Präparaten, der Expositionszeit, der Dosis sowie auch von einer individuellen Prädisposition.<sup>1</sup> Zudem gibt es Häufigkeitsunterschiede zwischen verschiedenen Tumorentitäten, beispielsweise wurden dermatologische irAE unter Nivolumab deutlich häufiger bei Melanom- als bei NSCLC-Erkrankten beobachtet (39,5 % vs. 17,3 %).<sup>10</sup> Das klinische Spektrum der möglichen irAE ist hingegen weitgehend vergleichbar zwischen einzelnen Tumorerkrankungen.

Der Zeitpunkt des Auftretens von irAE ist primär durch das betroffene Organsystem vorgegeben. So treten etwa gastrointestinale und dermatologische AE früher nach Therapiestart auf (ca. 0–15 Wochen) als pulmologische und renale (0–20 Wochen) oder – noch verzögerter – hepatische und endokrinologische Manifestationen (0–30 Wochen).<sup>10</sup> Kliniker sollten jedoch alert sein, dass irAE prinzipiell zu jedem Zeitpunkt unter einer ICI-Therapie sowie auch noch Monate nach deren Beendigung auftreten können und dass verschiedene irAE auch gleichzeitig auftreten können (sog. Multisystem-irAE).<sup>6</sup> Insbesondere wurde die Trias von Myokarditis, Myasthenia gravis und Myositis häufig zeitgleich beobachtet und das Auftreten einer dieser indiziert die Evaluation aller drei.<sup>6</sup> Fatale irAE treten präparatunabhängig früh nach Therapiestart auf, mit oft rapidem Verlauf (median 14,5 Tage bzw. 40 Tage unter ICI-Kombinationstherapien oder ICI-Monotherapie). Das Spektrum fataler irAE ist regimeabhängig: Am häufigsten wurden Kolitis unter CTLA-4-Inhibitor-Therapie, Pneumonitis, Hepatitis und Neurotoxizität unter PD-1/PD-L1-Inhibitor-Therapie sowie Myokarditis und Kolitis unter Kombinationstherapie beschrieben.<sup>5</sup>

Der Großteil der irAE ist reversibel, in seltenen Fällen wurden aber auch persistierende Krankheitsbilder ausgelöst (z. B. Diabetes mellitus Typ I, Schilddrüsenfunktionsstörung).<sup>6</sup> Das Risiko bzw. der Schweregrad sowie das Spektrum der irAE variieren zwischen den einzelnen ICI-Substanzen. Die Rate schwerer irAE (> Grad 3) ist bei Monotherapie mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab höher (28,6 %) als bei dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (19,8 %) oder den PD-L1-Inhibitoren Nivolumab und Atezolizumab (14 % bzw. 15,1 %) und verstärkt sich deutlich bei ICI-Kombinationen (55 %).<sup>11</sup> Neben der Kenntnis der klinischen Manifestationen möglicher irAE wird eine Labordiagnostik vor Therapiestart bzw. vor jeder ICI-Gabe (alle 2–3 Wochen) empfohlen, inklusive Blutbild/Differenzialblutbild, Nierenfunktionsparametern, Elektrolyten, Schilddrüsenparametern, Lebertransaminasen, Bilirubin, Lipase, Troponin und LDH.<sup>1,6</sup> Initial sollte ein infektiologisches Screening auf Hepatitis B/C und ggf. E sowie HIV erfolgen und ein EKG aufgezeichnet werden.<sup>1</sup>

## Management

Bei Grad-1-Toxizitäten kann die ICI-Therapie in der Regel unter engmaschigem Monitoring fortgeführt werden. Ab Grad-2-Toxizität sollte die Therapie pausiert werden (tempo-

rär oder permanent, je nach Schweregrad). Neben der symptomatischen Behandlung ist eine systemische Steroidgabe generell die Erstlinientherapie für irAE. Das Steroid-Tapering kann etwa 48 Stunden nach Symptombesserung begonnen werden und sollte über mindestens 4–6 Wochen erfolgen, um neuerliche *Flare-ups* aufgrund der langen ICI-Halbwertszeit zu vermeiden.<sup>1</sup> Bei Steroid-refraktären Verläufen (keine Besserung nach 48–72 Stunden Hochdosis-Steroid) kommen alternative immunsuppressive Substanzen, wie z. B. TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid, infrage, wobei dies abhängig von der Organmanifestation ist (z. B. kein Infliximab bei Hepatitis). Bei einer längerfristigen Immunsuppression (> 4 Wochen) sollte eine Pneumocystis-Prophylaxe verabreicht werden sowie bei Steroidtherapie zusätzlich eine Kalzium/Vitamin-D-Substitution.<sup>8</sup> Im Gegensatz zu Chemotherapeutika oder Tyrosinkinase-Inhibitoren spielt eine ICI-Dosisreduktion im Nebenwirkungsmanagement keine Rolle. Für die spezifischen Therapieempfehlungen sei auf die Guidelines der Fachgesellschaften verwiesen.<sup>6–9</sup>

## Re-Challenge

Ein Wiederbeginn (*Re-Challenge*) der ICI-Therapie kann nach Abklingen der Symptome (unter Grad 1 oder Bedarf von < 10 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) insbesondere bei Grad-1/2-Toxizität diskutiert werden. Die Entscheidung sollte unter strenger Abwägung des individuellen Risiko-Nutzen-Profiles getroffen werden, u. a. Schweregrad und Art des irAE, Dauer der notwendigen immunsuppressiven Therapie, Dauer der bisherigen ICI-Therapie sowie klinischer Benefit durch die ICI-Therapie.<sup>6</sup> Ein permanentes Absetzen ist bei höhergradigen okulären, hepatischen, pankreatischen und/oder pulmonalen irAE indiziert. Bei neurologischen (auch milden) irAE ist besondere Zurückhaltung geboten.<sup>6</sup>

## Immune-related Adverse Events bei NSCLC

Orientiert an den klinischen Stadien des NSCLC und den entsprechenden Therapieschemata werden die häufigsten irAE im Folgenden diskutiert.

### Spätstadium (UICC IV): ICI-Monotherapie

**PD-L1-Inhibitor Atezolizumab** sowie **PD-1-Inhibitoren Cemiplimab und Pembrolizumab** sind als Monotherapie in der Erstlinie bei einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 50$  % zugelassen.

Das Nebenwirkungsspektrum von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren ist in etwa vergleichbar, doch gibt es Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen irAE. So kommt es unter Atezolizumab (dem ICI mit der geringsten Toxizitätsrate) oftmals zu Hypothyreose, während unter Pembrolizumab insbesondere Pneumonitis, Hepatitis und Arthralgien hervorzuheben sind.<sup>1</sup> Die Pneumonitis als häufig schwerwiegende irAE ist insbesondere bei Patienten mit NSCLC aufgrund der überlappenden respiratorischen Symptomatik (Dyspnoe, Reizhusten) erschwert zu erkennen und bedarf bereits bei Grad 1 einer ICI-Unterbrechung bzw. einer frühzeitigen Steroidtherapie. Alternative Diagnosen wie infektiöse Pneumonie (inkl.

atypisch, Pneumocystis, Tuberkulose), Tumorprogression, Lungenembolie oder Pleurakarzinose sollten ausgeschlossen werden. Vorbestehende Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose erhöhen das Risiko deutlich, ebenso vorausgehende Chemo- und Radiotherapien oder Nikotinabusus.<sup>1,6</sup> In diesem Zusammenhang ist interessant, dass das Risiko sowie der Schweregrad einer Pneumonitis unter PD-1-Inhibition signifikant höher zu sein scheinen als unter PD-L1-Inhibition, sodass Letztere in einem Risikokollektiv gegebenenfalls vorgezogen werden sollte.<sup>1</sup> Die radiologischen Pneumonitis-Zeichen sind divers. Bei NSCLC ist das Bild einer kryptogenen organisierenden Pneumonie (COP) am häufigsten, welche als Prädiktor eines frühzeitigen Bedarfs einer immunsuppressiven Therapie gilt.<sup>12</sup>

### Spätstadium (UICC IV): ICI + Chemotherapie

**Pembrolizumab und Atezolizumab sind in Kombination mit Chemotherapie** als Erstlinientherapie unabhängig von der PD-L1-Expression zugelassen. Die angewandten Platin-basierten Chemotherapie-Regime sind abhängig von der Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom). Analog zur IMpower150-Studie ist Atezolizumab plus Chemotherapie auch in Kombination mit dem monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab bei nicht-plattenepithelialer Histologie zugelassen, wobei hier das Nebenwirkungsprofil weitgehend dem Profil der Einzelsubstanzen als Monotherapie entspricht (z. B. Hypertonie oder Blutungen bei Bevacizumab).<sup>13</sup> Durch die Kombination mit Chemotherapie scheint sich das irAE-Risiko von ICI nicht zu erhöhen.<sup>1,6</sup>

### Spätstadium (UICC IV): ICI-Kombinationen

Infolge der positiven CheckMate-9LA-Studie<sup>14</sup> wurde die duale ICI-Therapie aus dem CTLA-4-Inhibitor **Ipilimumab** und dem PD-1-Inhibitor **Nivolumab** mit 2 Zyklen Chemotherapie (vs. 4 Zyklen Chemotherapie) 2020 von der EMA als Erstlinientherapie im NSCLC-Stadium IV zugelassen. Die gesicherte Effektivität der Kombinationstherapie geht mit erhöhter Toxizität einher, denn die Rate therapieassoziiertes AE, insbesondere schwerer irAE, war in der ICI-Kohorte signifikant höher. Die häufigsten irAE waren dermatologischer, gastrointestinaler und hepatologischer Natur, mehrheitlich niedrigen Grades und mittels Standardmaßnahmen behandelbar. Auch kam es häufiger zu AE-bedingten Therapieabbrüchen in der Interventionsgruppe (19 % vs. 7 %). Typische Chemotherapie-assoziierte AE (Nausea, Neutropenie, Anämie) waren in der Interventionsgruppe seltener.<sup>14, 15</sup> Interessant ist, dass eine ICI-Kombinationstherapie auch Jahre nach einem irAE-bedingten Therapieabbruch mit einem andauernden Therapieansprechen einhergehen kann, wie eine Analyse der CheckMate-227-Studie (in Europa nicht zugelassen) am ASCO 2021 zeigen konnte.<sup>16</sup>

### Fortgeschrittenes Stadium (UICC III): ICI + Radiotherapie

Bei PD-L1-positivem NSCLC im fortgeschrittenen, nicht resektablen Stadium III ist die kombinierte definitive Radiochemotherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Immun-

therapie mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab, der Therapiestandard. Wenngleich die Zulassungsstudie (PACIFIC Trial) keine erhöhte Toxizitätsrate durch Durvalumab festgestellt hat,<sup>17</sup> gibt es insbesondere bezüglich des Pneumonitis-Risikos widersprüchliche Daten in Nicht-Studien-Populationen, wo das Risiko einer ICI-assoziierten Pneumonitis erhöht zu sein scheint.<sup>18, 19</sup> Eine thorakale Radiotherapie (RT) birgt an sich die Gefahr einer RT-Pneumonitis, sodass es hier generell einer erhöhten klinischen Aufmerksamkeit bedarf.

### Spezielle Indikationen: Autoimmunerkrankungen

Eine Therapie mit ICI kann aufgrund der induzierten generalisierten Immunaktivierung zu *Flare-ups* von Symptomen einer präexistenten Autoimmunerkrankung führen. Dies wurde in ca. 50 % der Behandelten mit bekannter Autoimmunerkrankung berichtet, mit höherer Rate unter PD-1/PD-L1- als unter CTLA-4-Inhibitoren. Die Rate an De-novo-irAE scheint in dieser Patientengruppe nicht erhöht zu sein. Mehrheitlich konnten die Symptome ohne ICI-Unterbrechung mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt werden, jedoch wurden auch schwere und sogar tödliche Manifestationen (2,4 %) beschrieben. Somit scheinen irAE in dieser Patientengruppe zwar nicht häufiger, jedoch womöglich schwerwiegender zu sein und die Entscheidung einer ICI-Behandlung in dieser Kohorte sollte a priori sehr sorgfältig gefällt werden.<sup>6, 20</sup>

### Zusammenfassung

Die zunehmende Integration verschiedener ICI in die Therapiealgorithmen des NSCLC wird von einer wachsenden Notwendigkeit der raschen Diagnostik und Behandlung von ICI-Toxizität begleitet. Aktuell gibt es (noch) keine validierten Biomarker oder patientenspezifischen Risikoprofile als Prädiktoren von irAE, sodass das klinische Augenmerk für die heterogenen Manifestationen sowie ein engmaschiges Monitoring die wichtigste Voraussetzung für ein suffizientes und multidisziplinäres Management darstellen. Die Kenntnis der Toxizitätsprofile der einzelnen Substanzen unterstützt eine fokussierte Diagnostik unabhängig von der Tumorentität. ■

<sup>1</sup> Martins F et al., Nat Rev Clin Oncol 2019; 16(9):563–80

<sup>2</sup> Bertrand A et al., BMC Med 2015; 13:211

<sup>3</sup> Cortellini A et al., Clin Lung Cancer 2020; 21(6):498–508

<sup>4</sup> Shankar B et al., JAMA Oncol 2020; 6(12):1952–56

<sup>5</sup> Wang DY et al., JAMA Oncol 2018; 4(12):1721–28

<sup>6</sup> Brahmer JR et al., J Immunother Cancer Jun 2021; 9:e002435

<sup>7</sup> Brahmer JR et al., JCO 2018; 36(17):1714–68

<sup>8</sup> Haanen JBAG et al., Ann Oncol 2017; 28(Suppl. 4):iv119–iv142

<sup>9</sup> Thompson JA et al., J Natl Compr Canc Netw 2020; 18(3):230–41

<sup>10</sup> Eigentler TK et al., Cancer Treat Rev 2016; 45:7–18

<sup>11</sup> Arnaud-Coffin P et al., Int J Cancer 2019; 145(3):639–48

<sup>12</sup> Naidoo J et al., JCO 2017; 35(7):709–17

<sup>13</sup> Socinski MA et al., NEJM 2018; 378(24):2288–301

<sup>14</sup> Paz-Ares L et al., Lancet Oncol 2021; 22(2):198–211

<sup>15</sup> Hellmann MD et al., NEJM 2019; 381(21):2020–31

<sup>16</sup> Paz-Ares LG et al., JCO 2021; 39(Suppl. 15):9016

<sup>17</sup> Antonia SJ et al., NEJM 2017; 377(20):1919–29

<sup>18</sup> Jie Y et al., JCO 2020; 38(Suppl. 15):e15099

<sup>19</sup> Montenegro GB et al., Journal of Thoracic Oncology 2021; 16(3):S366

<sup>20</sup> Abdel-Wahab N et al., Ann Intern Med 2018; 168(2):121–30

## ... beim hepatozellulären Karzinom (HCC)

Die systemische Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) begann erst im Jahr 2006 mit der Vorstellung der positiven Phase-III-Daten aus den Registrierungsstudien von Sorafenib. Seither gab es stets Bemühungen, neue Therapien in den verschiedenen Linien der Therapie des fortgeschrittenen HCC zu etablieren, welche inzwischen auch mehrfach erfolgreich waren. Heute steht uns eine ganze Reihe an Substanzen von der ersten bis zur dritten Linie der systemischen Therapie für den klinischen Routineeinsatz zur Verfügung.

Diese teilen sich in **2 große Substanzklassen**:

- **Tyrosinkinase-Inhibitoren**, die Multikinase-Inhibitoren sind und synthetische Moleküle darstellen. Dazu gehören Sorafenib und Lenvatinib in der Erstlinientherapie sowie Regorafenib und Cabozantinib in der Zweitlinientherapie, wobei einzig Cabozantinib in namhaften Algorithmen auch als Drittlinien-Medikament aufgelistet wird.
- **Monoklonale Antikörper (mAB)**, die entweder antiangiogenetische Aktivität (Ramucirumab, Bevacizumab) oder immunmodulierende Wirkung (Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab) als Checkpoint-Inhibitoren aufweisen. Während Ramucirumab eine zugelassene und bewährte Medikation in der Zweitlinientherapie von Patienten mit erhöhtem AFP (> 400 ng/mL) nach Sorafenib-Versagen darstellt und die Atezolizumab/Bevacizumab-Therapie die aktuelle Standard-Erstlinientherapie beim HCC ist, waren Pembrolizumab und Nivolumab nur in den USA und auch nur konditional zur Zweitlinientherapie nach Sorafenib-Versagen auf der Basis von interessanten unkontrollierten Phase-II-Daten zugelassen. Nachdem beide Substanzen in den Phase-III-Studien gegen Placebo nicht erfolgreich waren, werden sie hier auch keine Zulassung erhalten, wurden und werden aber immer noch vereinzelt in dieser Indikation auch bei uns eingesetzt.

Jede dieser Therapien hat ein charakteristisches Nebenwirkungsprofil, welche einander teilweise auch überlappen. Allerdings gibt es auch deutliche Unterschiede: Diese können einerseits für die Wahl des Therapeutikums in speziellen Situationen richtungsweisend sein und andererseits die Therapieadhärenz und damit die Wirksamkeit der Therapie entscheidend mitbeeinflussen. Insbesondere bei Substanzen mit ähnlicher Wirksamkeit wird die Auswahl des Therapeutikums häufig von der Toxizität beeinflusst. Mitentscheidend kann hier wiederum neben der Art der Toxizität auch die Möglichkeit des Managements der Nebenwirkung sein.



AUTOR

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic**  
Abteilungsvorstand Innere Medizin & Gastroenterologie (IMuG), Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie & Nephrologie mit Zentraler Aufnahme- & Erstversorgung (ZAE), Klinikum Klagenfurt am Wörthersee  
E: markus@peck.at

In dieser Übersicht sollen nun die Toxizitäten der mAB-basierten Therapien für das HCC beleuchtet und deren Management besprochen werden.

### Toxizität durch monoklonale Antikörpertherapie beim HCC

Derzeit sind in Europa 3 monoklonale Antikörper zur Therapie des fortgeschrittenen HCC zugelassen:

- die Anti-VEGF-Therapeutika Ramucirumab und Bevacizumab
- der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab

#### Ramucirumab (RAM)

Ramucirumab ist ein monoklonaler, gegen den VEGF-Rezeptor 2 gerichteter Antikörper, der die Bindung von VEGF an diesen Rezeptor verhindert und so dessen Aktivierung blockiert. RAM wurde in zwei größeren Phase-III-Studien als Zweitlinientherapie des HCC in einer Dosierung von 8 mg/kg KG gegen Placebo untersucht, wobei in der ersten Studie (REACH) nur post hoc eine signifikante Überlebensverbesserung für Patienten mit einem Baseline-AFP > 400 ng/mL gezeigt werden konnte. Deshalb wurde konsekutiv eine zweite, vom Design idente Phase-III-Studie durchgeführt (REACH-2), in die nur Patienten mit einem Baseline-AFP von > 400 ng/mL eingeschlossen wurden und in der die Ergebnisse von REACH-1 dann auch prospektiv bestätigt werden konnten. Die Nebenwirkungen konnten so aber kumulativ ausgewertet werden.

Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem Spektrum einer VEGF-Blockade, wobei dieses durch die selektivere Inhibierung des VEGFR-2 im Vergleich zu einer kompletten VEGF-Blockade etwas geringer ausfällt. Therapieassoziierte Nebenwirkungen jeglichen Grades mit größerer Häufigkeit in der Ramucirumab- verglichen mit der Placebo-Gruppe waren Müdigkeit (13 % vs. 5 %), Appetitverlust (11 % vs. 4 %) und Übelkeit (12 % vs. 2 %). Bei den Anti-VEGF-spezifischeren Nebenwirkungen waren es Blutungsereignisse (10 % vs. 4 %), Bluthochdruck (9 % vs. 4 %) und Proteinurie (12 % vs. 3 %). Höhergradige (Grad 3 oder höher) Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr waren lediglich arterielle Hypertonie (13 % vs. 4 %) und Hyponatriämie (5 % vs. 2 %).<sup>1</sup>



Das Management besteht in erster Linie bereits in einer entsprechenden Prophylaxe der typischen Nebenwirkungen vor Beginn der Therapie. So soll die Therapie nicht kürzer als vier Wochen nach einem chirurgischen oder schweren interventionellen Eingriff mit höherem Blutungsrisiko erfolgen, um das Auftreten von Blutungsereignissen im Rahmen der Wundheilung zu vermeiden. Patienten mit Leberzirrhose (80–90 % der Patienten mit HCC haben eine zugrunde liegende Leberzirrhose, welche eine präkanzeröse Kondition für das HCC darstellt) haben auch ohne operativen Eingriff ein zumindest mäßiggradig erhöhtes Blutungsrisiko: Einerseits weisen sie oft eine Thrombozytopenie oder eine Störung der plasmatischen Gerinnung auf und andererseits führt das Vorliegen einer portalen Hypertension zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen um die Leber, welche als Ösophagus-/Magenvarizen, Rektumvarizen oder als Kollateralen in der Bauchdecke immer wieder zu spontanen oder durch Minimaltraumata induzierten Blutungsepisoden führen können. Deshalb wurden in den Registrierungsstudien Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörung von der Therapie ausgeschlossen und Patienten mit großen Ösophagus- oder Magenvarizen mussten sich vor dem Beginn der RAM-Therapie einer endoskopischen Varizentherapie unterziehen. Außerdem sollten diese Patienten gemäß den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften eine entsprechende medikamentöse Therapie der portalen Hypertension mit einem nicht-selektiven Betablocker bzw. Alpha<sub>1</sub>-Betablocker erhalten. In der Praxis in Österreich ist das zumeist eine Prophylaxe mit Carvedilol 12,5 mg/Tag.

Die Vorbereitung für Patienten mit bereits bestehender arterieller Hypertonie bzw. grenzwertig hohem Blutdruck besteht ebenfalls in einer medikamentösen Senkung des arteriellen Blutdrucks schon vor Verabreichung der ersten Dosis von Ramucirumab. Arterielle Hypertonie kommt bei Leberzirrhose eher selten als Begleiterkrankung vor, weshalb dies bisher nicht einen größeren Teil der Patienten betrifft. Mit Zunahme der Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD, metabolische Fettlebererkrankung), die etwas häufiger ein HCC auch ohne Zirrhose und zudem oft auch noch mehrere andere Komponenten des metabolischen Syndroms als Komorbiditäten aufweisen, könnte die Einstellung der arteriellen Hypertonie aber an Bedeutung gewinnen. Zumeist erfolgt hier die Drucksenkung mit antihypertensiven Medikamenten, die zugleich auch einen positiven Einfluss auf die portale Hypertension haben: Neben Carvedilol kommen hier daher Diuretika (insbesondere Aldosteron-Antagonisten), ACE-Hemmer und Nitrate in Betracht. Zu beachten wäre hier die oben erwähnte Hyponatriämie, die durch den Einsatz von Aldosteron-Antagonisten oft aggraviert werden kann.

Sollte es zu Blutungsereignissen kommen, erfolgt das Management nach der klinischen Situation: Varizenblutungen werden entsprechend den gültigen Leitlinien primär medikamentös (Antibiotika, Terlipressin, Somatostatin) und endoskopisch behandelt, Blutungen an anderen Stellen werden entsprechend der Schwere entweder konservativ, interventionell oder chirurgisch therapiert. Nach einer schwereren Blutungsepisode muss

kritisch evaluiert werden, ob nach einer vierwöchigen Pause die Therapie fortgesetzt kann oder auf ein anderes Therapieprinzip gewechselt werden muss.

Insbesondere im Rahmen der Erstverabreichung muss der Patient engmaschig observiert werden: Neben Hypersensibilitätsreaktionen kann es zum Auftreten hypertensiver Krisen kommen, die rasch und konsequent antihypertensiv behandelt werden müssen. In weiterer Folge ist damit zu rechnen, dass ähnliche Episoden auch im Rahmen der Folgeverabreichungen auftreten, weshalb der Patient schon entsprechend prämediziert werden sollte.

Die übrigen häufiger auftretenden Nebenwirkungen wie Proteinurie, Müdigkeit oder Appetitverlust werden zumeist nur observiert, eine spezifische Therapie dafür besteht nicht. Hier muss dann im Falle höhergradiger Ausprägungen ebenfalls der Wechsel auf ein anderes Therapieprinzip erwogen werden.

### Bevacizumab

Das Nebenwirkungsprofil von Bevacizumab in der Therapie des HCC dürfte durchaus ähnlich jenem von Ramucirumab sein, da dies sowohl das Wirkprinzip als auch die Daten der Anwendungen in anderen Tumorindikationen annehmen lassen würden. Eine genaue Aussage dazu ist allerdings nicht möglich, da es keine aussagekräftige Monotherapie-Studie von Bevacizumab beim HCC gibt. Die Phase-III-Zulassungsstudie IMbrave150 war eine Kombinationsstudie von Atezolizumab mit Bevacizumab, sodass sich hier die nicht-typischen Nebenwirkungen nicht eindeutig zuordnen lassen.<sup>2</sup> Das Management sowohl in der Prophylaxe als auch der Therapie entspricht jenem von RAM.

### Atezolizumab

Beim HCC wird der PD-L1-Antikörper in Kombination mit Bevacizumab (Atezo/Bev) eingesetzt, wo die Kombination in der IMbrave150-Studie zu einer signifikanten Überlebensverlängerung von 13,4 Monaten unter Sorafenib auf im Mittel 19,2 Monate unter Atezo/Bev geführt hatte. Neben den oben beschriebenen typischen Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Proteinurie, Müdigkeit und Appetitverlust kam es öfter zu einer relevanten Transaminasenerhöhung: 19,5 % AST-Erhöhungen (7 % ≥ Grad 3), 14 % ALT-Erhöhungen (3,6 % ≥ Grad 3).<sup>2</sup> Diese könnten zwar zum Teil durch den erhöhten Tumorzellzerfall durch die effektive Therapie erklärt werden, was keine besondere Therapie erfordert. Zum Teil dürfte es sich dabei aber sicherlich auch um eine therapieassoziierte autoimmune Hepatopathie gehandelt haben, welche je nach Schweregrad therapiert werden sollte.

Details zu den immunmedierten Nebenwirkungen der IMbrave150-Studie wurden bisher nicht veröffentlicht. Es ist zu erwarten, dass sich diese nicht vom Profil von Atezolizumab in anderen Indikationen unterscheiden dürften.<sup>3,4</sup>

Dem Management der immunmedierten Hepatopathie kommt eine spezielle Bedeutung zu, da diese einerseits aufgrund der schon oft vor Therapiebeginn vorliegenden pathologischen Leberwerte und andererseits durch den mit der Therapie ▶

assoziierten Tumorzellzerfall eine diagnostische Herausforderung darstellen kann. Andererseits muss eine Verschlechterung der Leberfunktion der meist ohnehin schon zirrhotisch veränderten Leber verhindert werden, da auch schon relativ akute Verläufe der Hepatopathie beschrieben wurden.<sup>5</sup> Das Management der extrahepatischen immunmedierten Nebenwirkungen unter Atezolizumab unterscheidet sich kaum vom Management dieser Nebenwirkungen in anderen Tumorindikationen, wie schon in den Abschnitten weiter oben dargestellt. Das Management der immunmedierten Hepatopathie variiert je nach Schweregrad und reicht von engmaschiger Beobachtung ohne Therapieunterbrechung und immunsuppressive Zusatztherapie über Immunsuppression bis hin zu Therapieunterbrechung/Abbruch mit konventioneller und intensivierter Immunsuppression.<sup>6</sup> Eine Fortsetzung der Therapie ohne oder mit Unterbrechung ist in der Mehrzahl der Fälle unter intensiver Observation möglich.

<sup>1</sup> Zhu AX et al., The Lancet Oncology 2019; 20:282–96

<sup>2</sup> Finn RS et al., NEJM 2020; 382:1894–905

<sup>3</sup> Hsu C et al., Ther Adv Med Oncol 2021; 13:17588359211031141

## Zusammenfassung

Antikörper-basierte Therapien stellen heute den Therapiestandard in der Erstlinientherapie und eine wichtige Therapie(-komponente) in allen weiteren Linien der Therapie des HCC dar. Trotz ihrer generell sehr guten Verträglichkeit sind sie mit typischen Nebenwirkungen assoziiert. Das konsequente und frühzeitige Erkennen und die Behandlung dieser Nebenwirkungen führen einerseits zu weniger Toxizität und andererseits zur möglichen längeren Anwendung, welche wiederum mit der Progression des HCC und am Ende mit dem Überleben der Patienten korreliert. Das Wissen um das fachgerechte Management der Nebenwirkungen dieser Therapien ist daher unerlässlich für die verantwortungsvolle und erfolgreiche Durchführung der systemischen Therapie beim HCC. ■

<sup>4</sup> Kichenadasse G et al., J Natl Compr Canc Netw 2020; 18:1191–99

<sup>5</sup> Honma Y et al., Intern Med 2021; 60:1847–53

<sup>6</sup> Peeraphatdit TB et al., Hepatology 2020; 72:315–29

## ... bei oberen gastrointestinalen Tumoren

**M**it Stand August 2021 gibt es vier monoklonale Antikörper, die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung von Patienten mit oberen gastrointestinalen Tumoren zugelassen sind. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser neuen Medikamente, die das Überleben der Patienten verbessern, wurden in Phase-III-Studien nachgewiesen. Das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente kann sich jedoch von dem traditioneller Chemotherapien unterscheiden und erfordert mehr Vorsicht bei Klinikern.

Dieser Beitrag zielt darauf ab, die monoklonalen Antikörper, die von der EMA für die Behandlung von Patienten mit oberen gastrointestinalen Tumoren zugelassen wurden, vorzustellen und das Nebenwirkungsprofil sowie das Nebenwirkungsmanagement dieser neuen Medikamente zu beleuchten.

### Trastuzumab

**Zulassungsstudie:** Die ToGA-Studie war die erste randomisierte, prospektive Phase-III-Studie, die den Anti-Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2(HER2)-Antikörper Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem, fortgeschrittenem Adenokarzinom (AC) des Magens oder des gastroösophagealen

Übergangs (GEJ) untersucht hat. Die Patienten erhielten entweder Trastuzumab plus Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin) oder alleinige Chemotherapie. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (OS) bei zusätzlicher Trastuzumab-Gabe bei HER2-positiven Patienten (13,8 bzw. 11 Monate; HR = 0,74; p = 0,046).

Das Nebenwirkungsprofil der ToGA-Studie ist in **Tabelle 1** aufgeführt. 4 (1 %) Patienten in der Gruppe mit Trastuzumab plus Chemotherapie im Vergleich zu 9 (3 %) Patienten in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie entwickelten kardiale Ereignisse unterschiedlicher Genese. Die absolute Zahl der Patienten mit kardialer Dysfunktion (definiert als  $\geq 10$  %



ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med.

Aysegül İlhan-Mutlu

Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien  
E: aysegul.ilhan@meduniwien.ac.at

AUTORIN

Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion [LVEF] auf einen absoluten Wert < 50 %) war im Trastuzumab-Arm (11 [5 %] von 237) vs. Chemotherapie-Arm (2 [1 %] von 187) größer.

**Nebenwirkungsmanagement**

**Kardiologische Ereignisse:** Alle Kandidaten für eine Behandlung mit Trastuzumab sollten sich einer kardialen Ausgangsuntersuchung einschließlich Anamnese und körperlicher Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm unterziehen, die während der Behandlung alle drei Monate wiederholt werden sollte.

Wenn die LVEF um  $\geq 10$  Punkte vom Ausgangswert auf unter 50 % sinkt, sollte die Behandlung unterbrochen und innerhalb von etwa drei Wochen eine erneute LVEF-Bestimmung durchgeführt werden. Wenn sich die LVEF nicht verbessert oder weiter zurückgeht oder sich eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (CHF) entwickelt, sollte ein Absetzen von Trastuzumab dringend erwogen werden. Wenn

während der Therapie mit Trastuzumab eine symptomatische Herzinsuffizienz auftritt, sollte diese mit Standardarzneimitteln für CHF behandelt werden. Die meisten Patienten, die in zulassungsrelevanten Studien eine CHF oder eine asymptomatische kardiale Dysfunktion entwickelten, verbesserten sich mit einer Standard-CHF-Behandlung.

**Infusionsbedingte Reaktionen (IRR):** Bei metastasierendem Magenkrebs wird Trastuzumab mit 8 mg/kg KG als 90-minütige Infusion eingeleitet und mit anschließenden Dosen von 6 mg/kg KG alle drei Wochen infundiert. Je nach Verträglichkeit der Anfangsdosis kann die Dauer der Infusion auf 30 Minuten verkürzt werden. Es wurde über schwerwiegende IRR der Trastuzumab-Infusion einschließlich Dyspnoe, Hypotonie, Hypertonie, Anaphylaxie, Urtikaria und Angioödem berichtet. Eine Prämedikation kann verwendet werden, um das Risiko des Auftretens dieser Ereignisse zu verringern. Die meisten dieser Ereignisse treten während oder innerhalb von 2–5 Stunden nach Beginn der ersten Infusion auf. Sollte eine Infusionsreaktion auftreten, sollte die Infu- ▶

**Tab. 1: Nebenwirkungsprofil der ToGA-Studie**

	Trastuzumab plus Chemotherapie (n = 294)		Trastuzumab plus Chemotherapie (n = 294)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
<b>Jedwede Nebenwirkung</b>	292 (99 %)	201 (68 %)	284 (98 %)	198 (68 %)
<b>Gastrointestinale Beschwerden</b>				
Nausea	197 (67 %)	22 (7 %)	184 (63 %)	21 (7 %)
Erbrechen	147 (50 %)	18 (6 %)	134 (46 %)	22 (8 %)
Diarrhö	109 (37 %)	27 (9 %)	80 (28 %)	11 (4 %)
Konstipation	75 (26 %)	2 (1 %)	93 (32 %)	5 (2 %)
Stomatitis	72 (24 %)	2 (1 %)	43 (15 %)	6 (2 %)
Bauchschmerzen	66 (22 %)	7 (2 %)	56 (19 %)	5 (2 %)
Dysphagie	19 (6 %)	7 (2 %)	10 (3 %)	1 (< 1 %)
<b>Störungen des Blut- und lymphatischen Systems</b>				
Neutropenie	157 (53 %)	79 (27 %)	165 (57 %)	88 (30 %)
Anämie	81 (28 %)	36 (12 %)	61 (21 %)	30 (10 %)
Thrombozytopenie	47 (16 %)	14 (5 %)	33 (11 %)	8 (3 %)
Febrile Neutropnie	15 (5 %)	15 (5 %)	8 (3 %)	8 (3 %)
<b>Andere ausgewählte Störungen (<math>\geq 10</math> %)</b>				
Anorexie	135 (46 %)	19 (6 %)	133 (46 %)	18 (6 %)
Fatigue	102 (35 %)	12 (4 %)	82 (28 %)	7 (2 %)
Hand-Fuß-Syndrom	75 (26 %)	4 (1 %)	64 (22 %)	5 (2 %)
Gewichtsverlust	69 (23 %)	6 (2 %)	40 (14 %)	7 (2 %)
Fieber	55 (19 %)	14 (5 %)	53 (18 %)	10 (3 %)
Pyrexie	54 (18 %)	3 (1 %)	36 (12 %)	0
Niereninsuffizienz	47 (16 %)	2 (1 %)	9 (3 %)	3 (1 %)
Schleimhautentzündung	37 (13 %)	6 (2 %)	18 (6 %)	2 (1 %)
Nasopharyngitis	37 (13 %)	0	17 (6 %)	0

modifiziert nach: Bang Y-J et al., Lancet 2010; 376:687–97

sion abgebrochen oder die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt und der Patient bis zum Abklingen aller beobachteten Symptome überwacht werden. Diese Symptome können mit einem Analgetikum/Antipyretikum wie Paracetamol oder einem Antihistaminikum wie Diphenhydramin behandelt werden.

## Ramucirumab

**Zulassungsstudie:** Ramucirumab, ein monoklonaler Anti-VEGFR-2-Antikörper, wurde in zwei klinischen Phase-III-Studien getestet. Eine internationale randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie (REGARD) zeigte einen Überlebensvorteil durch Ramucirumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Magen- oder GEJ-AC, die nach einer Erstlinien-Chemotherapie fortschreiten und für eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommen. Das mediane OS betrug 5,2 Monate im Ramucirumab-Arm im Vergleich zu 3,8 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR = 0,77; p = 0,047).

Die RAINBOW-Studie randomisierte Patienten mit metastasiertem Magen- oder GEJ-AC, die unter einer Erstlinien-Chemotherapie fortschreiten, zu Paclitaxel mit oder ohne Ramucirumab (n = 665). Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm hatten ein signifikant längeres medianes OS (9,63 Monate) im Vergleich zu Patienten, die Paclitaxel alleine erhielten (7,36 Monate; HR = 0,80; p = 0,01). Basierend auf diesen Ergebnissen von zwei Phase-III-Studien wurde Ramucirumab (als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel) für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magen- oder GEJ-AC als Zweitlinientherapie zugelassen.

In der RAINBOW-Studie war die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe höher (inkl. Neutropenie Grad 3 oder 4, Leukopenie und Hypertonie Grad 3, Bauchschmerzen und Müdigkeit). Nebenwirkungen Grad 3–5, die potenziell mit dem VEGF-Signalweg in Verbindung gebracht wurden, traten in der Gruppe mit Ramucirumab plus Paclitaxel häufiger auf (Tab. 2).

## Nebenwirkungsmanagement

**Infusionsbedingte Reaktionen (IRR):** Die meisten IRR traten während oder nach der ersten oder zweiten Ramucirumab-Infusion auf. Die Patienten sollten während der Infusion überwacht werden. Die Infusionsrate von Ramucirumab sollte für die Dauer der Infusion und aller nachfolgenden Infusionen um 50 % reduziert werden, wenn bei dem Patienten eine IRR Grad 1 oder 2 auftritt. Ramucirumab sollte bei IRR Grad 3 oder 4 sofort und dauerhaft abgesetzt werden.

**Hypertonie:** In den meisten Fällen wurde die Hypertonie mit einer blutdrucksenkenden Standardbehandlung behandelt. Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck wurden von den Studien ausgeschlossen: Die Behandlung mit Ramucirumab sollte bei diesen Patienten nicht begonnen werden, bis die vorbestehende Hypertonie unter Kontrolle ist. Der Blutdruck der Patienten sollte vor jeder Anwendung von Ramucirumab überwacht und wie klinisch indiziert behandelt werden. Ramucirumab sollte bei schwerer Hypertonie vorübergehend pausiert werden, bis diese durch ärztliche Behandlung kontrolliert wird. Ramucirumab sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine medizinisch signifikante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht kontrolliert werden kann.

**Proteinurie:** Die Patienten sollten während der Behandlung mit Ramucirumab hinsichtlich der Entwicklung oder Verschlechterung einer Proteinurie überwacht werden. Wenn das Urinprotein auf einem Harnstix  $\geq 2+$  ist, sollte eine 24-Stunden-Urinsammlung durchgeführt werden. Die Behandlung mit Ramucirumab sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Proteinspiegel im Urin  $\geq 2$  g/24 Stunden beträgt. Sobald der Proteinspiegel im Urin wieder auf  $< 2$  g/24 Stunden gesunken ist, sollte die Behandlung mit einer wiederhergestellten Dosis erneut aufgenommen werden. Die Behandlung mit Ramucirumab sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn

Tab. 2: Unerwünschte Nebenwirkungen in der RAINBOW-Studie

	Ramucirumab plus Paclitaxel (n = 327)		Placebo plus Paclitaxel (n = 329)	
	Alle Grade	Grad 3–5	Alle Grade	Grad 3–5
Blutung oder Hämorrhagie	137 (41 %)	14 (4 %)	59 (18 %)	8 (2 %)
Proteinurie	55 (17 %)	4 (1 %)	20 (6 %)	0
Hypertonie	82 (25 %)	48 (15 %)	19 (6 %)	9 (3 %)
GI Hämorrhagie	33 (10 %)	12 (4 %)	20 (6 %)	5 (2 %)
Infusionsbezogene Reaktionen	19 (6 %)	2 (< 1 %)	12 (4 %)	0
Venöse thromboembolische Ereignisse	13 (4 %)	8 (2 %)	18 (5 %)	11 (3 %)
Arterielle thromboembolische Ereignisse	6 (2 %)	3 (1 %)	5 (2 %)	3 (1 %)
GI Perforation	4 (1 %)	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0



Tab. 3: Behandlungsbedingte Nebenwirkungen in der ATTRACTION-3-Studie

	Nivolumab-Gruppe (n = 209)		Chemotherapie-Gruppe (n = 208)	
	Alle Grade	Grad 3–5	Alle Grade	Grad 3–5
<b>Alle Ereignisse</b>	137 (65 %)	38 (18 %)	198 (95 %)	133 (64 %)
<b>Schwere Ereignisse</b>	33 (16 %)	20 (10 %)	47 (23 %)	41 (20 %)
<b>Zum Therapieabbruch führende Ereignisse</b>	18 (9 %)	8 (4 %)	18 (9 %)	19 (9 %)
<b>Zum Tod führende Ereignisse</b>	2 (1 %)	2 (1 %)	3 (2 %)	3 (2 %)
<b>Ausgewählte Ereignisse</b>				
<b>endokrin</b>	23 (11 %)	0	1 (< 1 %)	0
<b>gastrointestinal</b>	22 (11 %)	2 (1 %)	20 (10 %)	2 (1 %)
<b>hepatisch</b>	14 (7 %)	1 (< 1 %)	8 (4 %)	4 (2 %)
<b>pulmonal</b>	12 (6 %)	2 (1 %)	9 (4 %)	4 (2 %)
<b>Haut</b>	44 (21 %)	4 (2 %)	43 (21 %)	2 (1 %)

modifiziert nach: Cho BJ, ESMO 2019, Abstract #2389, und Kato K, Lancet Oncol 2019; 20:1506–17

der Proteinspiegel im Urin > 3 g/h beträgt oder ein nephrotisches Syndrom vorliegt.

**Elektive Operationen oder Wundheilungsstörungen:** Die Behandlung mit Ramucirumab sollte mindestens vier Wochen vor einer elektiven Operation vorübergehend unterbrochen werden. Bei Komplikationen bei der Wundheilung sollte Ramucirumab vorübergehend pausiert werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist. Ramucirumab sollte bei Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen (inkl. gastrointestinale Perforationen, arterielle thromboembolische Ereignisse und Blutungen Grad 3–4) auftreten, dauerhaft abgesetzt werden.

## Immun-Checkpoint-Inhibitoren

### Nivolumab

**Zulassungsstudie:** Nivolumab, ein humaner monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, wurde in der ATTRACTION-3-Studie bei Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ESCC) als Zweitlinientherapie getestet. Das OS war in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Chemotherapie-Gruppe signifikant verbessert (medianes OS 10,9 vs. 8,4 Monate; HR = 0,77; p = 0,019). Diese positiven Ergebnisse führten zur Zulassung von Nivolumab als Zweitlinientherapie von Patienten mit ESCC. Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

CheckMate 577 ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Bewertung von Nivolumab als adjuvante Therapie bei Patienten mit resezierten Ösophagus- oder GEJ-Tumoren, die eine neoadjuvante Chemoradiotherapie erhalten und kein pathologisches komplettes Ansprechen erreicht haben. Das mediane krankheitsfreie Überleben wurde mit adjuvantischem Nivolumab im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert (22,4 vs. 11,0 Monate; HR = 0,69; p <

0,001). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Nivolumab von der EMA zugelassen.

Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen mit potenzieller immunologischer Ätiologie sind in **Tabelle 4** zusammengefasst. Immunbedingte endokrine Ereignisse und Hauterkrankungen Grad 3–5 waren im Nivolumab-Arm im Vergleich zu Placebo deutlich höher.

### Pembrolizumab

**Zulassungsstudie:** Pembrolizumab ist ein weiterer humaner monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, der im Rahmen der KEYNOTE-590-Studie getestet wurde. Die Studie randomisierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. inoperablem oder metastasiertem AC des Ösophagus, ESCC oder Siewert-Typ-I-GEJ auf Pembrolizumab plus Chemotherapie vs. Chemotherapie alleine (Cisplatin + 5-FU). 749 Patienten (83 % männlich, 73 % ESCC) waren inkludiert.

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab plus Chemotherapie vs. Chemotherapie war bei ESCC-Patienten mit positiver PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) am meisten ausgeprägt (medianes OS 13,9 vs. 8,8 Monate; HR = 0,57; p < 0,0001). Dies führte vor Kurzem zur Zulassung von Pembrolizumab zusammen mit einer Chemotherapie (auf Platin- und Fluoropyrimidin-Basis) als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC und AC des Ösophagus und Siewert-I-Lokation, wenn CPS ≥ 10.

Die KEYNOTE-590-Studie ist noch nicht veröffentlicht, daher extrahieren wir das Nebenwirkungsprofil aus Kongressberichten (**Abb.**).

### Nebenwirkungsmanagement von Immun-Checkpoint-Inhibitoren

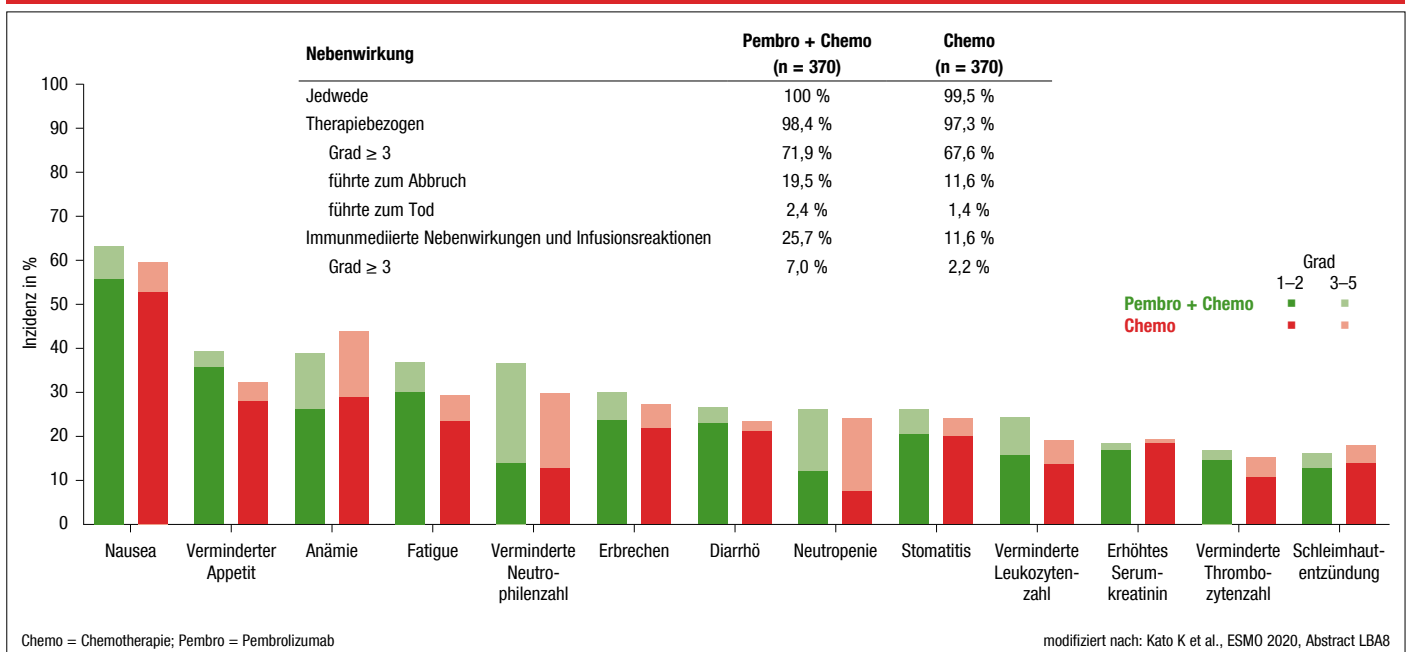
Wie in den Nebenwirkungsprofilen angegeben, können Immuntherapeutika mit sogenannten *immune-related* Neben-

Tab. 4: Behandlungsbedingte Nebenwirkungen in CheckMate 577

	Nivolumab (n = 532)		Placebo (n = 260)	
	Alle Grade	Grad 3–4	Alle Grade	Grad 3–4
<b>Jedwede Nebenwirkung</b>	510 (96 %)	183 (34 %)	243 (93 %)	84 (32 %)
<b>Schwere Nebenwirkungen</b>	158 (30 %)	107 (20 %)	78 (30 %)	53 (20 %)
<b>Zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen</b>	68 (13 %)	38 (7 %)	20 (8 %)	16 (6 %)
<b>Alle behandlungsbezogenen Nebenwirkungen (TRAE)</b>	376 (71 %)	71 (13 %)	119 (46 %)	15 (6 %)
<b>Schwere TRAE</b>	40 (8 %)	29 (5 %)	7 (3 %)	3 (1 %)
<b>Zum Therapieabbruch führende TRAE</b>	48 (9 %)	26 (5 %)	8 (3 %)	7 (3 %)
<b>TRAE in ≥ 10 % der behandelten Patienten in beiden Armen</b>				
<b>Fatigue</b>	90 (17 %)	6 (1 %)	29 (11 %)	1 (< 1 %)
<b>Diarrhö</b>	88 (17 %)	2 (< 1 %)	39 (15 %)	2 (< 1 %)
<b>Pruritus</b>	53 (10 %)	2 (< 1 %)	9 (3 %)	0
<b>Rash</b>	52 (10 %)	4 (< 1 %)	10 (4 %)	1 (< 1 %)
<b>Ausgewählte potenziell immunbezogene TRAE</b>				
<b>endokrin</b>	93 (17 %)	5 (< 1 %)	6 (2 %)	0
<b>gastrointestinal</b>	91 (17 %)	4 (< 1 %)	40 (15 %)	3 (1 %)
<b>hepatisch</b>	49 (9 %)	6 (1 %)	18 (7 %)	4 (2 %)
<b>pulmonal</b>	23 (4 %)	6 (1 %)	4 (2 %)	1 (< 1 %)
<b>renal</b>	7 (1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
<b>Haut</b>	130 (24 %)	7 (1 %)	28 (11 %)	1 (< 1 %)

modifiziert nach: Kelly R. ASCO 2021, Abstract 4003

Abb.: KEYNOTE-590: Nebenwirkungen bei allen behandelten Patienten



wirkungen in Verbindung gebracht werden, was eine sorgfältige Überwachung der klinischen, radiomorphologischen und Laborparameter der Patienten erfordert. Die meisten dieser unerwünschten Ereignisse können mit geeigneten immunsuppressiven Mitteln behandelt werden, wobei eine Fortsetzung der Immuntherapie nach Abklingen der Symptome möglich ist, wenn der Patient einen klinischen Nutzen aus der Behandlung zieht.

Sowohl amerikanische als auch europäische medizinische Gesellschaften haben Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen er-

stellt, die normalerweise keinen Unterschied zwischen dem Ursprung der onkologischen Erkrankung vorsehen. Da die Behandlung immunbedingter unerwünschter Ereignisse in diesem DFP-Beitrag ausführlich erläutert und diskutiert wird, wird der Leser auf diese Abschnitte verwiesen, um Redundanzen zu vermeiden. ■

Literatur bei der Verfasserin

#### ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER/ WISSENSCHAFTLICHER KOOPERATIONSPARTNER:

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

#### LECTURE BOARD:

OA Dr. Maximilian J. Hochmair  
ap. Prof. PD Dr. Matthias Pinter, PhD  
Priv.-Doz. OA Dr. Lukas Weiss, PhD



#### Fachkurzinformation Cyramza 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Kurzfachinformation 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Cyramza 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab. Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält 100 mg (500 mg) Ramucirumab. Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NS0-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper. Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält etwa 17 mg (85 mg) Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. 4.1 Anwendungsgebiete Magenkarzinom Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). Kolorektalkarzinom Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRR) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen (siehe Abschnitt 5.1). Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von  $\geq 400$  ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. 4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke 7. INHABER DER ZULASSUNG Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Dezember 2014 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. September 2019 NR, Apothekenpflichtig Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Januar 2020

## die FRAGEN

Nebenwirkungsmanagement einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern

3 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: März 2024  
Einsendeschluss: 25. Februar 2024

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **3 DFP-Punkten** müssen **6 von 9 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/moak](http://www.diepunkteon.at/moak) oder [www.meindfp.at](http://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:** 25. Februar 2024 (für Post und Fax)

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

<input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 15px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
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.	

### 1. In welchem Bereich liegt die ICI-Therapie-assoziierte Mortalität?

(1 richtige Antwort)

- a) 0–2 %
- b) 2–4 %
- c) 4–6 %
- d) 6–8 %

### 2. Welche Antworten sind richtig? (2 richtige Antworten)

- a) PD-1-Inhibitoren sind toxischer als CTLA-4-Inhibitoren.
- b) Das Pneumonitis-Risiko ist unter PD-1-Inhibition höher als unter PD-L1-Inhibition.
- c) Das Auftreten von irAE ist mit einem besseren Therapieansprechen und einer besseren Prognose assoziiert.
- d) Bekannte Autoimmunerkrankungen stellen eine absolute Kontraindikation einer ICI-Therapie dar.

### 3. Im Management von irAE ist ... (1 richtige Antwort)

- a) eine ICI-Dosisreduktion im weiteren Verlauf notwendig.
- b) das Pausieren des ICI ab CTCAE Grad 2 immer der erste Schritt.
- c) ein rasches Steroid-Tapering wichtig, um den ICI-Effekt nicht zu unterbinden.

### 4. Welche Nebenwirkung ist nicht typisch für Anti-VEGF(R)-spezifische Antikörpertherapien beim HCC? (1 richtige Antwort)

- a) Proteinurie
- b) Appetitverlust
- c) erhöhte Blutungsneigung
- d) Hand-Fuß-Hautreaktion
- e) arterielle Hypertonie

### 5. Welche prophylaktische Maßnahme sollte vor jeder Anti-VEGF(R)-spezifischen Antikörpertherapie beim HCC durchgeführt werden? (1 richtige Antwort)

- a) Koloskopie
- b) ACE-Hemmer-Einstellung zur Reduktion einer potenziellen Proteinurie
- c) Gastroskopie mit prophylaktischer Varizen-therapie bei großen Varizen
- d) prophylaktische Blutdrucksenkung auf < 110/80 mmHg
- e) Fußpflege und 2x/Tag prophylaktische Pflege mit Feuchtigkeitscreme

### 6. Welche Differenzialdiagnose ist bei Auftreten einer deutlichen Transaminasenerhöhung unter der aktuellen Erstlinientherapie eines HCV-induzierten HCC mit Atezolizumab/Bevacizumab nicht primär in Betracht zu ziehen? (1 richtige Antwort)

- a) akuter Flare der Hepatitis C
- b) T-Zell-mediierter Tumorzellerfall
- c) immunedierte Hepatopathie
- d) ischämiebedingter Tumorzellerfall
- e) akute idiosynkratische Arzneimitteltoxizität

### 7. Welche der angeführten Antikörpertherapien ist nicht zur Behandlung von oberen gastrointestinalen Tumoren zugelassen? (1 richtige Antwort)

- a) Cetuximab
- b) Trastuzumab
- c) Ramucirumab
- d) Nivolumab

### 8. Welche der angeführten Nebenwirkungen können im Rahmen einer Antiangiogenese-Therapie (wie z. B. Ramucirumab) bei der Behandlung von oberen gastrointestinalen Tumoren am ehesten auftreten? (2 richtige Antworten)

- a) Proteinurie
- b) autoimmune Gastritis
- c) Bluthochdruck
- d) Herzinsuffizienz

### 9. Welche der angeführten Immuntherapie-assoziierten Nebenwirkungen tritt bei Patienten mit oberen gastrointestinalen Tumoren am häufigsten auf? (1 richtige Antwort)

- a) autoimmune Gastritis
- b) autoimmune Kolitis
- c) autoimmune Hepatitis
- d) Hautausschlag