Bristol-Myers Squibb

Update Immunonkologie

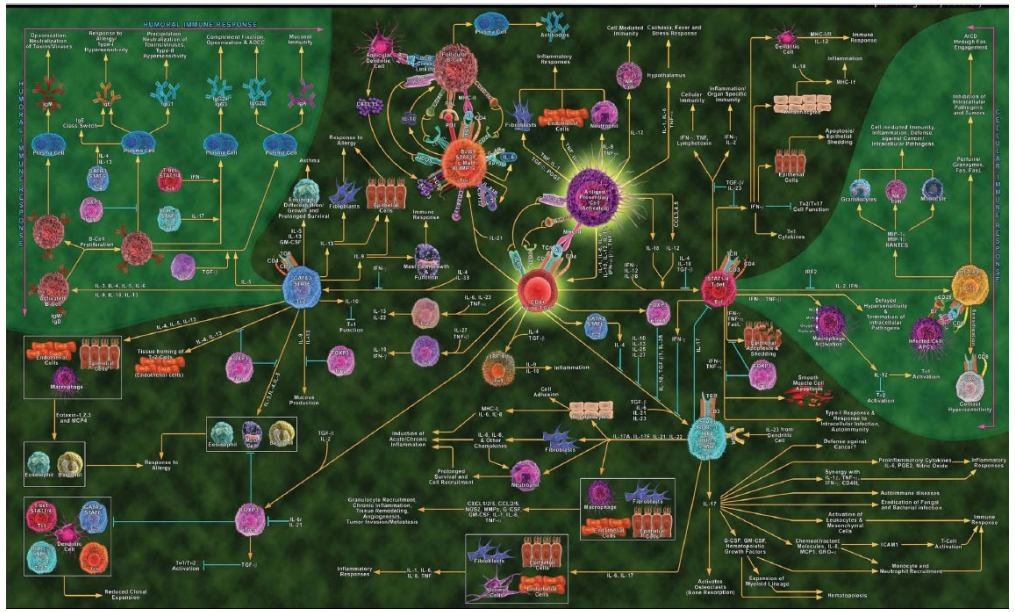
Was gibt es Neues für die Pflege?

DR. MED. FRIEDRICH OVERKAMP

ONCOCONSULT GMBH BERLIN

ONKOWISSEN.DE GMBH WÜRZBURG

Ein komplexes Spiel …



Das Immunsystem

… kann eigene von fremden Zellen unterscheiden

… erkennt Strukturen an Zelloberflächen

… lernt

… kommuniziert

… erinnert sich

Fremd oder nicht fremd?

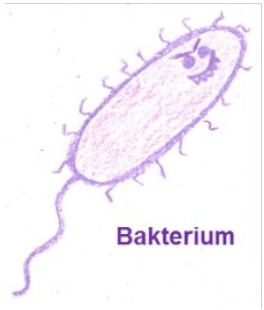
Immunzellen lernen körpereigene Strukturen kennen und tolerieren

- Alles „Fremde“ oder „Andere“ wird nicht toleriert und attackiert.

Immunzellen suchen den Körper nach Veränderungen und Anomalitäten (= „Fremd“) ab

Immunzellen erkennen dabei

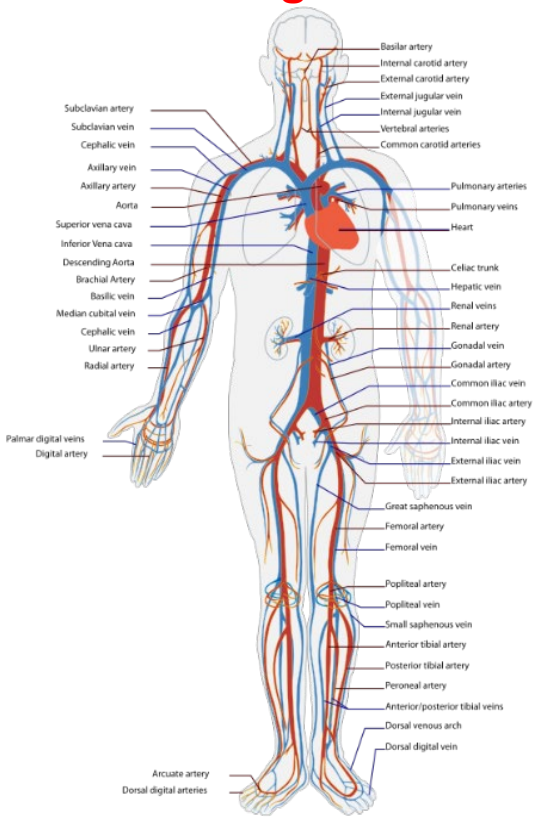
1) Oberflächen-Strukturen von Bakterien, Viren u.a.
   → mit Hilfe von Rezeptoren
2) Gefahrensignale von infizierten oder entarteten Zellen



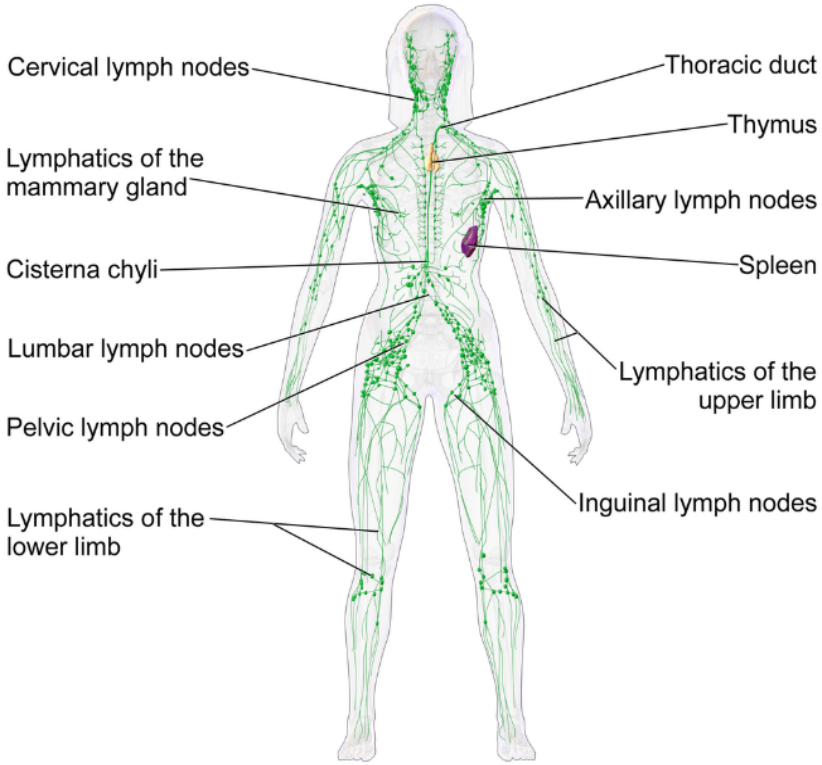
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Verena Schlaphoff

Blut und Lymphe als Transportwege

Blutgefäße



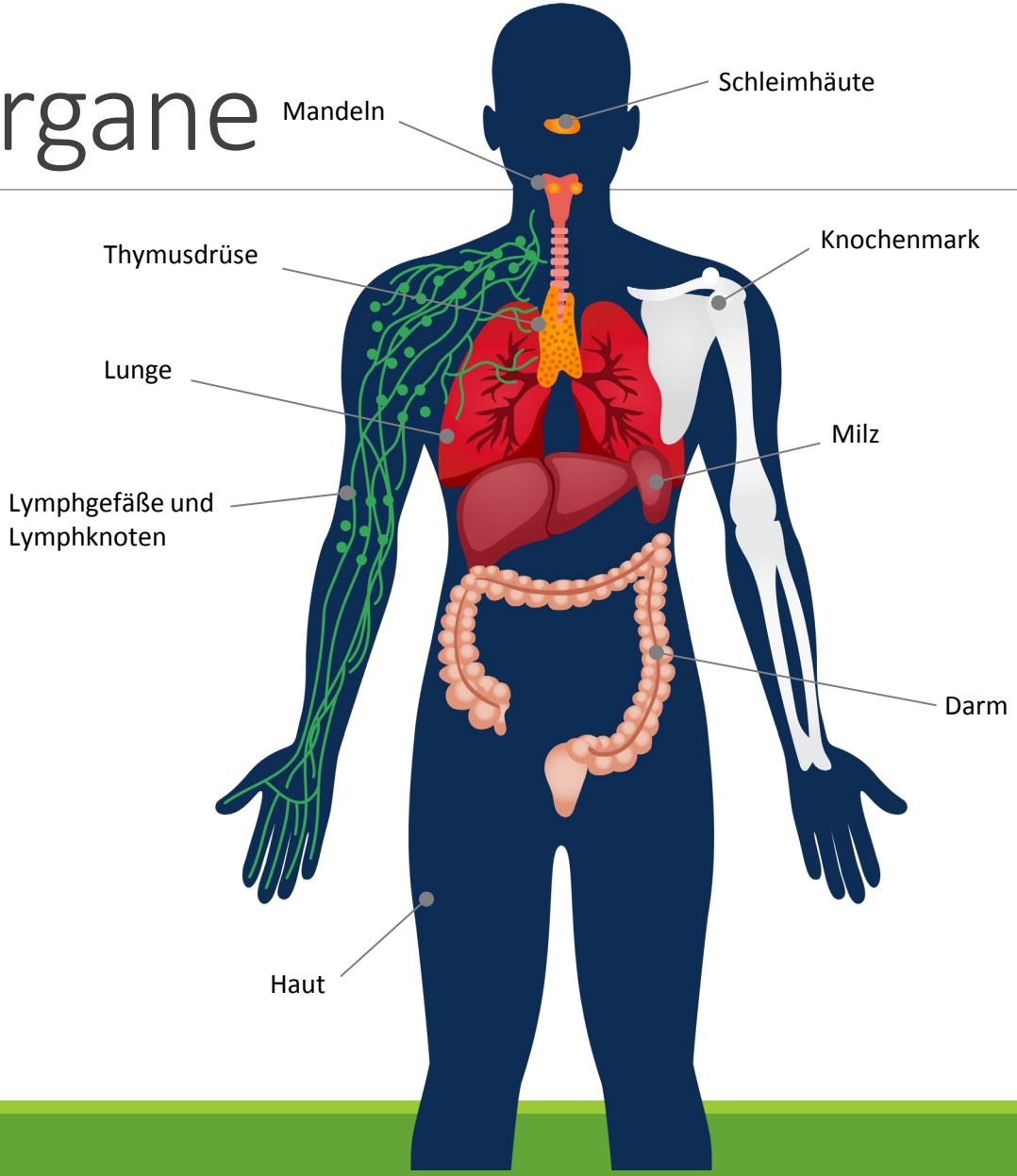
Lymphgefäße



Blutgefäßsystem; By LadyofHats, Mariana Ruiz Villarreal - Did myself based on :"gray's anatomy" thirty sixth edition by Williams & Warwick and "Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen" by Urban & Schwarzenberg, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6698231

Lymphgefäßsystem; By BruceBlaus. When using this image in external sources it can be cited as:Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762. - Own work, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28086436

Immunorgane



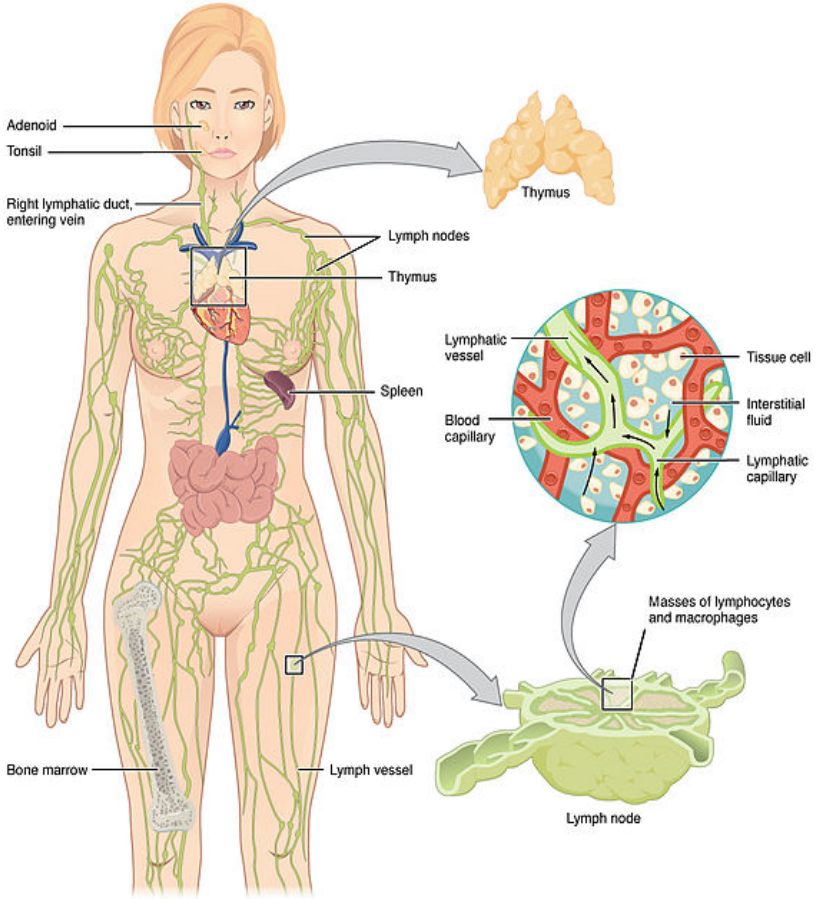
Blut, Lymphe, Lymphknoten, Proteine

Immunzellen

patroullieren kontinuierlich durch den gesamten Körper

unterstützt durch

Proteine (z.B. Interferon, Interleukine)



Lymphsysteme des Körpers; By OpenStax College [CC BY 3.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0)], via Wikimedia Commons

Dendritische Retikulumzelle

Wächterzelle

Funktion ähnelt der Security am Flughafen

Kreist über Blut und Lymphe durch alle Organe

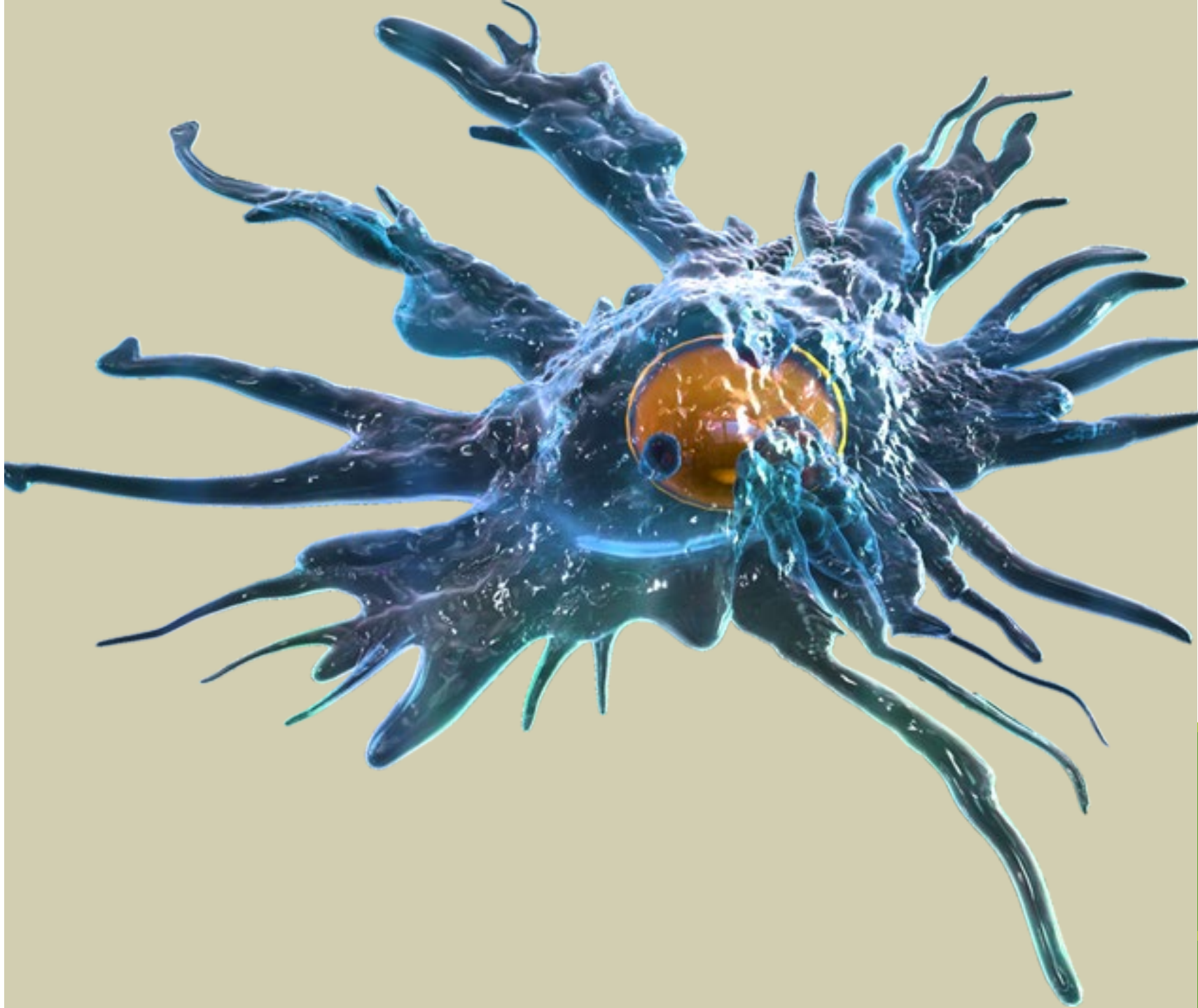
Patrouillendienst

“tasten, checken, melden”

In der Fachsprache:

Antigen präsentierende Zelle = engl.

Antigen presenting cell (APC)



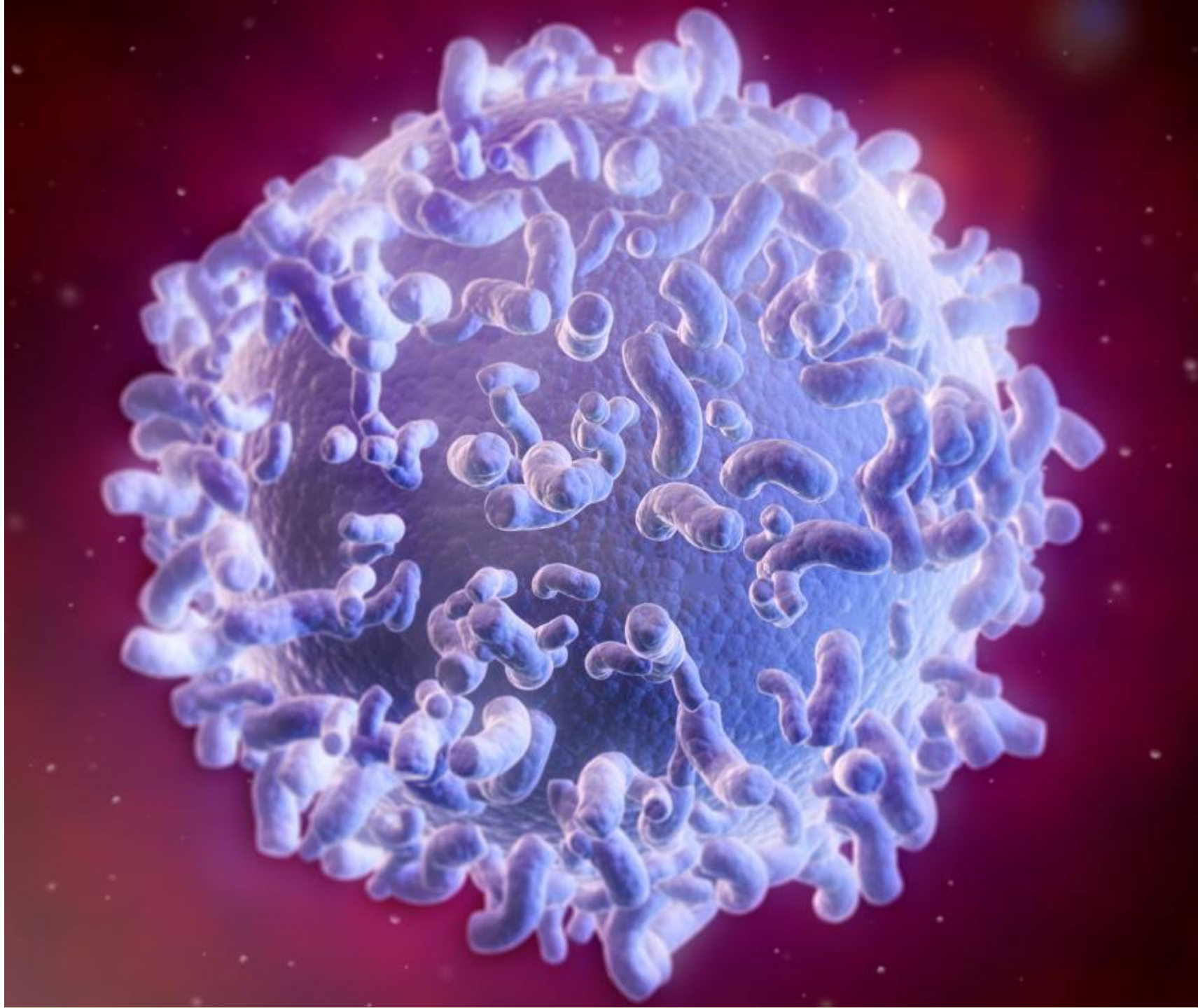
T-Lymphozyt

Abwehrzelle

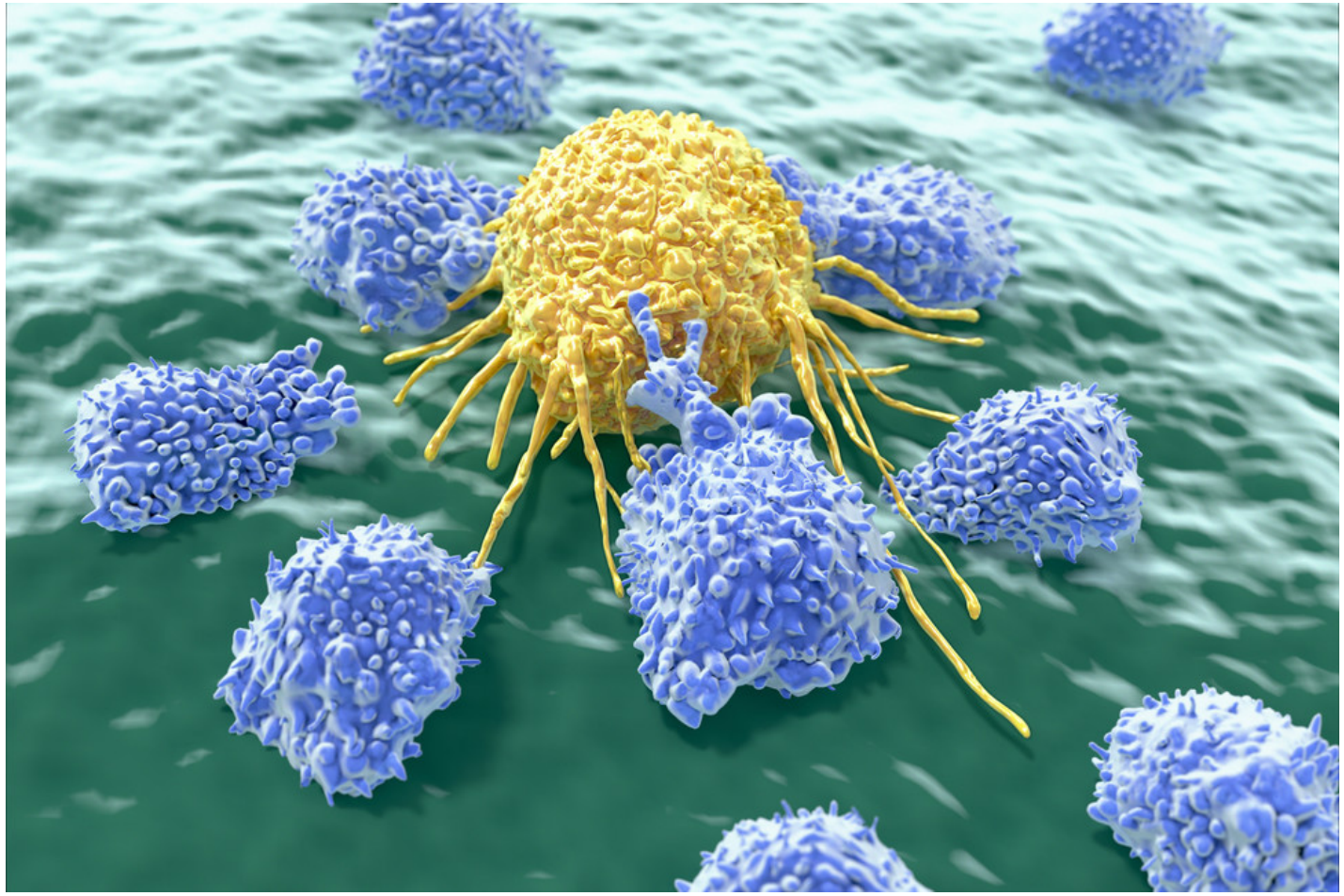
Nimmt Befehle der Wächterzellen an und führt sie aus

Bekämpft eingedrungene Mikroorganismen (z.B. Viren) und entartete, bösartige Zellen

Wird durch Wächterzellen an- und abgeschaltet

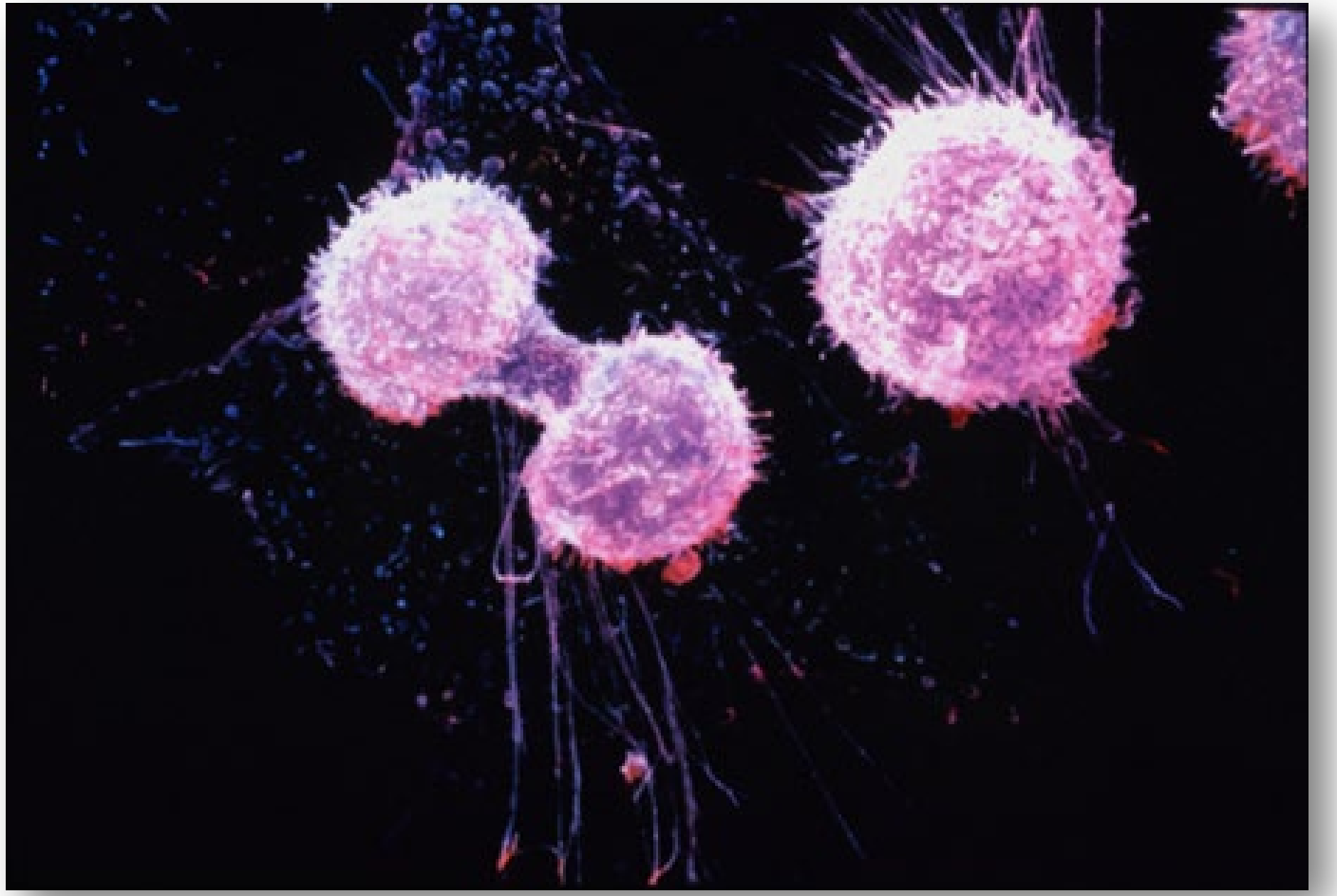


Kommunikation an Checkpunkten (Checkpoints)



Dendritische Retikulumzellen (= Antigenpräsentierende Zellen = APC) und T-Lymphozyten

Kommunikation über Rezeptoren

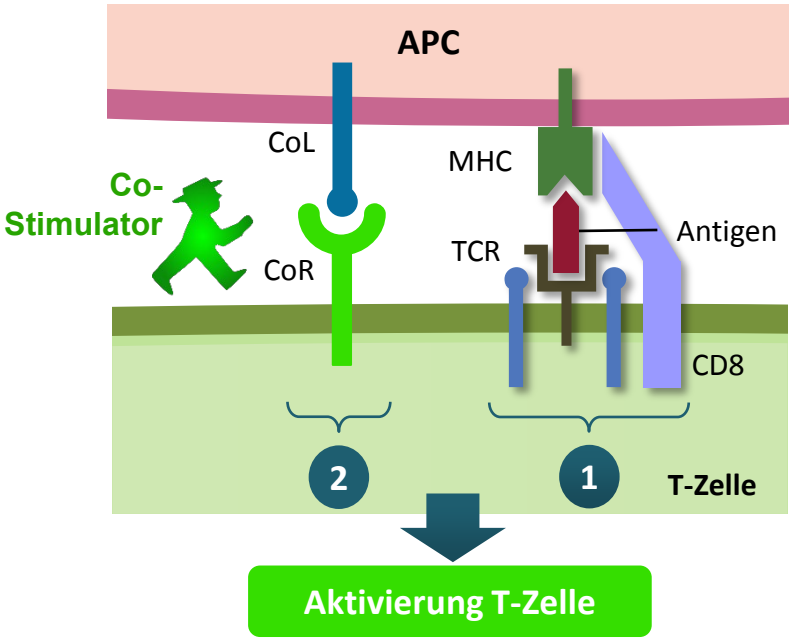


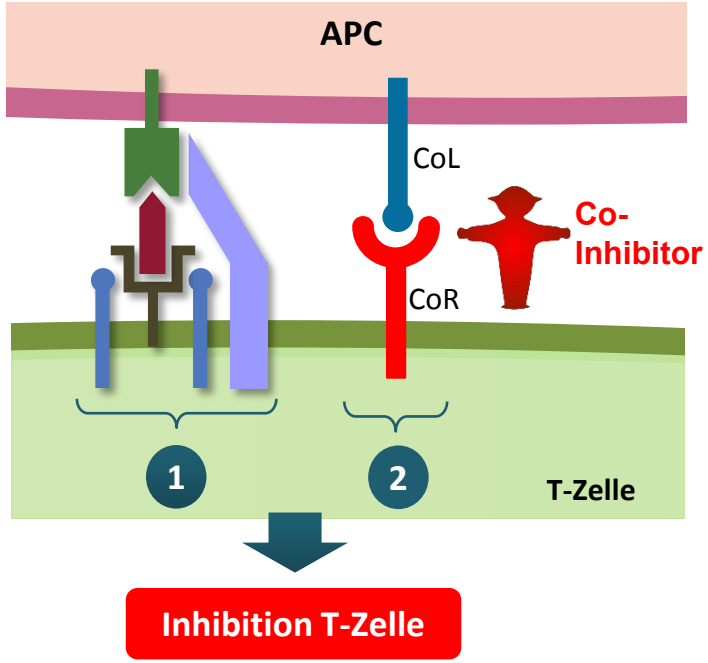
aktivierende und bremsende Rezeptoren

Was ist eigentlich ein Checkpunkt?

Kontrollpunkt für die Balance zwischen **co-stimulatorischen** und **co-inhibitorischen** Signalen und wichtig für die Unterscheidung des Immunsystems zwischen „Fremd“ und „Selbst“.

T-Zell-Aktivierung und Erkennung von „Fremd“ & „Selbst“



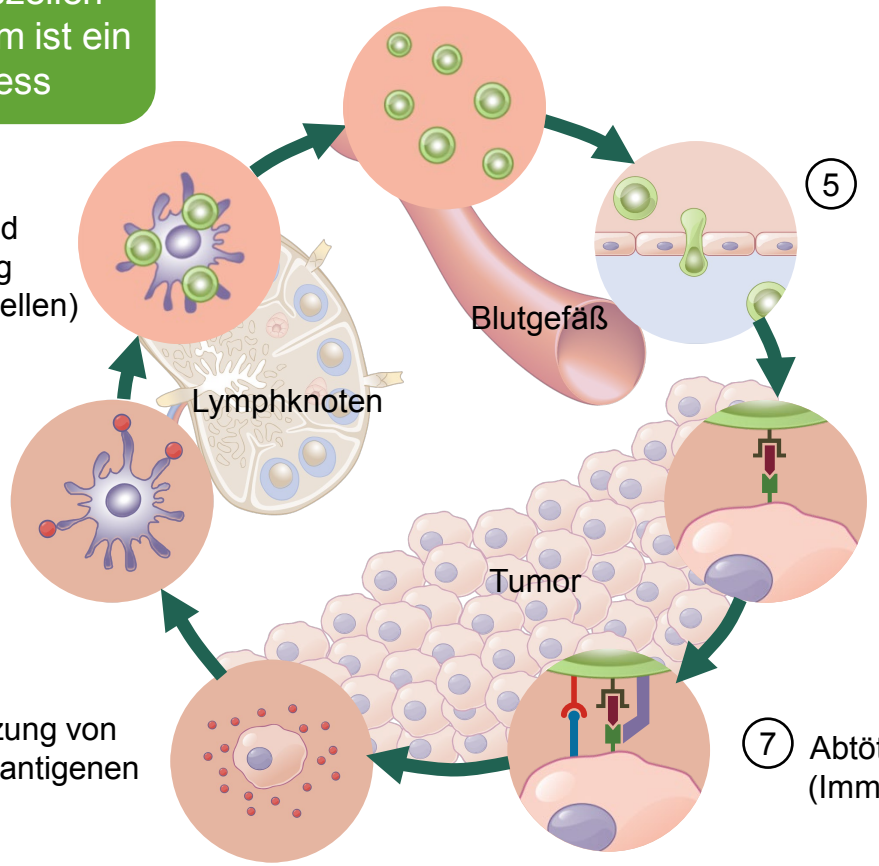


Diese Interaktionen verhindern, dass das Immunsystem gesundes, eigenes Gewebe angreift

Pardoll et al. 2013

Krebs-Immunitäts-Zyklus

Erkennung, Angriff und Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem ist ein mehrstufiger Prozess



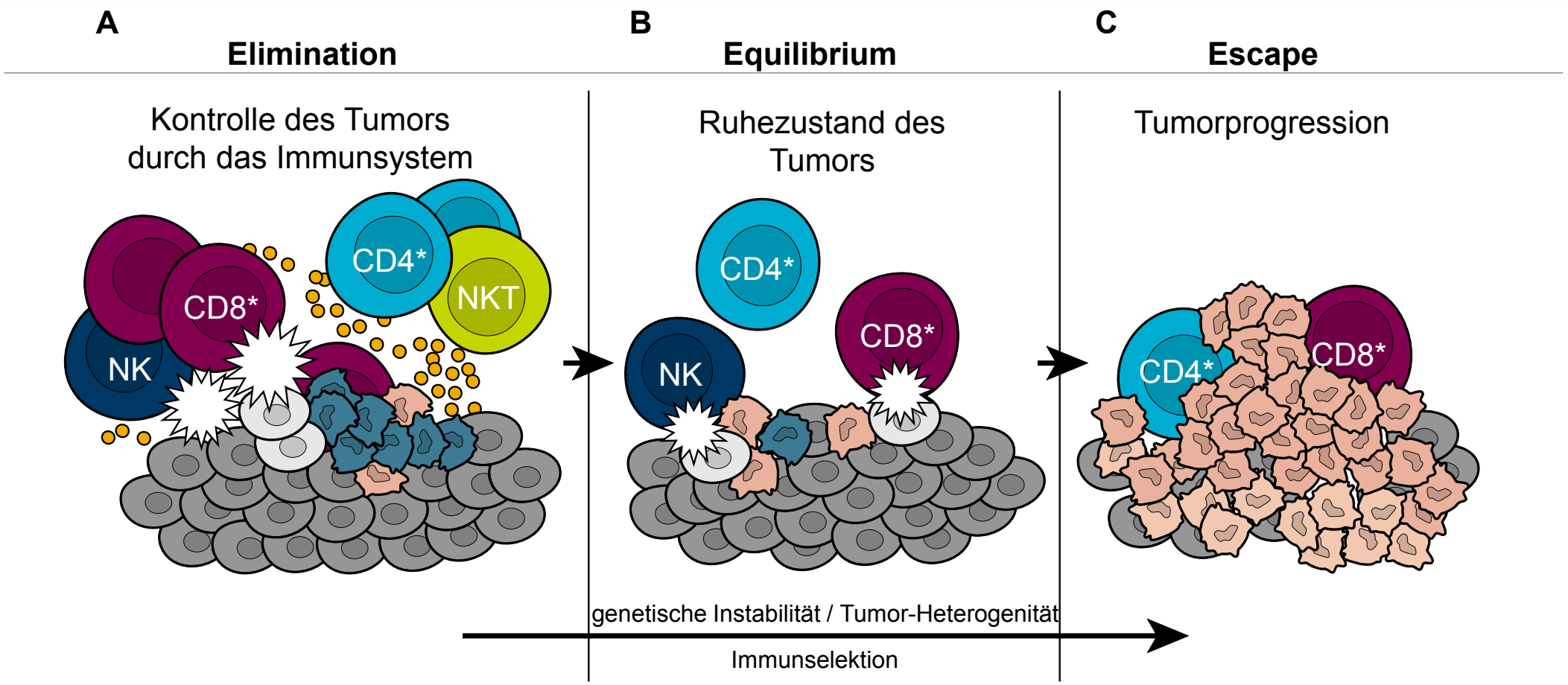
1. Freisetzung von Krebszellantigenen
2. Erkennung und Präsentation von Krebszellantigenen (dendritische Zellen/APCs)
3. Priming und Aktivierung (APCs und T-Zellen)
5. Infiltration von T-Zellen in Tumoren (CTLs, Endothelzellen)
6. Erkennung von Krebszellen durch T-Zellen (CTLs, Krebszellen)
7. Abtötung von Krebszellen (Immun- und Krebszellen)

Bei der Krebsimmunität spielt die Regulation zytotoxischer T-Zellen durch co-stimulatorische und co-inhibitorische Moleküle eine entscheidende Rolle

Chen and Mellman, 2013

APC: Antigenpräsentierende Zelle; CTL: Zytotoxische T-Zelle

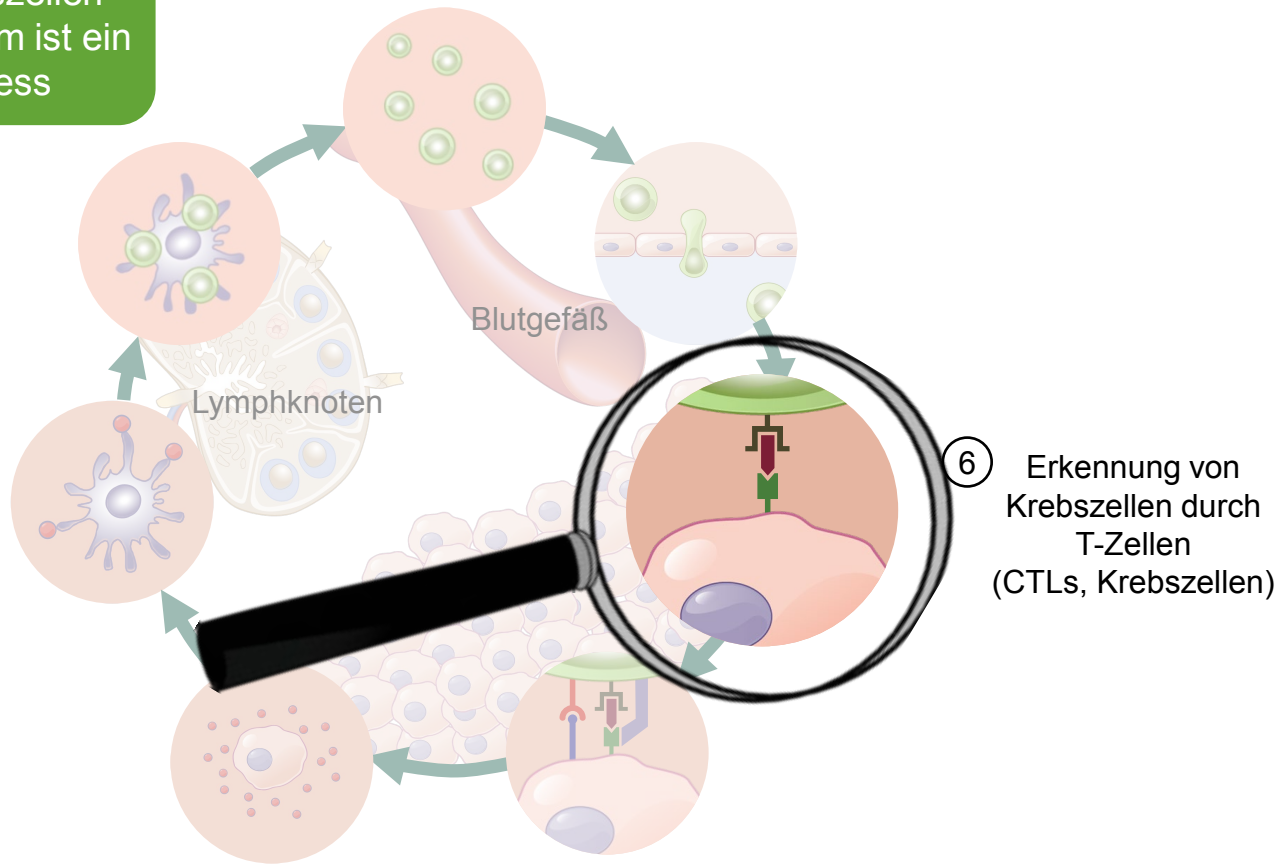
Von der Elimination zum Escape



nach Dunn et al. Nat Immunol. 2002 Nov;3(11):991-8.

Krebs-Immunitäts-Zyklus

Erkennung, Angriff und Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem ist ein mehrstufiger Prozess



An einzelnen Stufen sind „Checkpoints“ eingebaut.

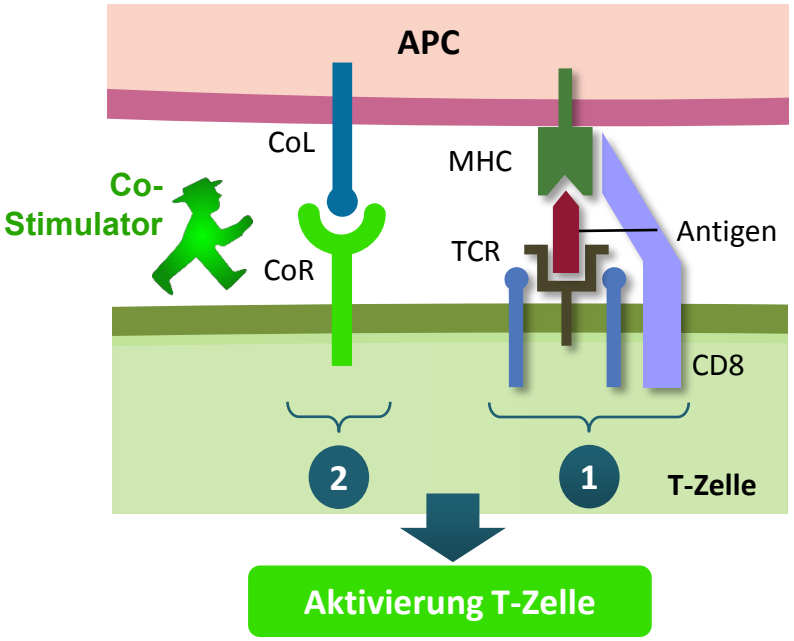
Chen and Mellman, 2013

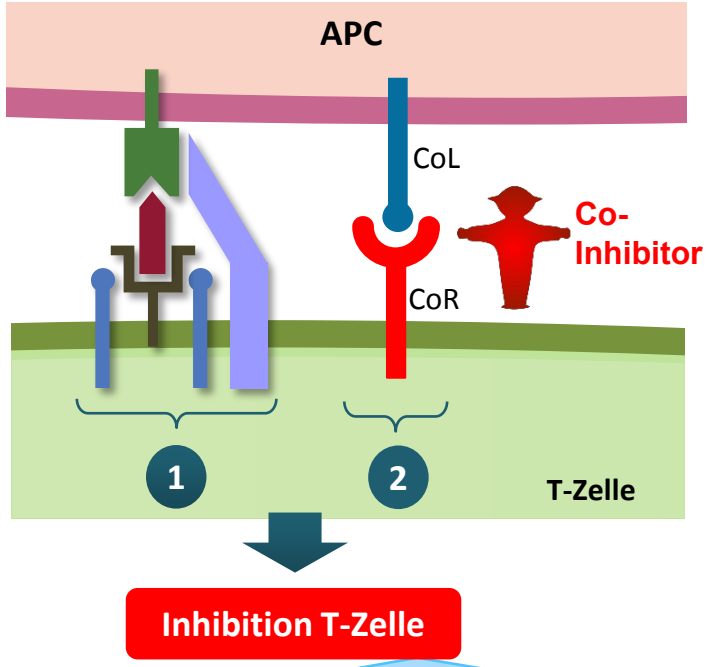
APC: Antigenpräsentierende Zelle; CTL: Zytotoxische T-Zelle

Was ist eigentlich ein Checkpunkt?

Kontrollpunkt für die Balance zwischen **co-stimulatorischen** und **co-inhibitorischen** Signalen und wichtig für die Unterscheidung des Immunsystems zwischen „Fremd“ und „Selbst“.

T-Zell-Aktivierung und Erkennung von „Fremd“ & „Selbst“





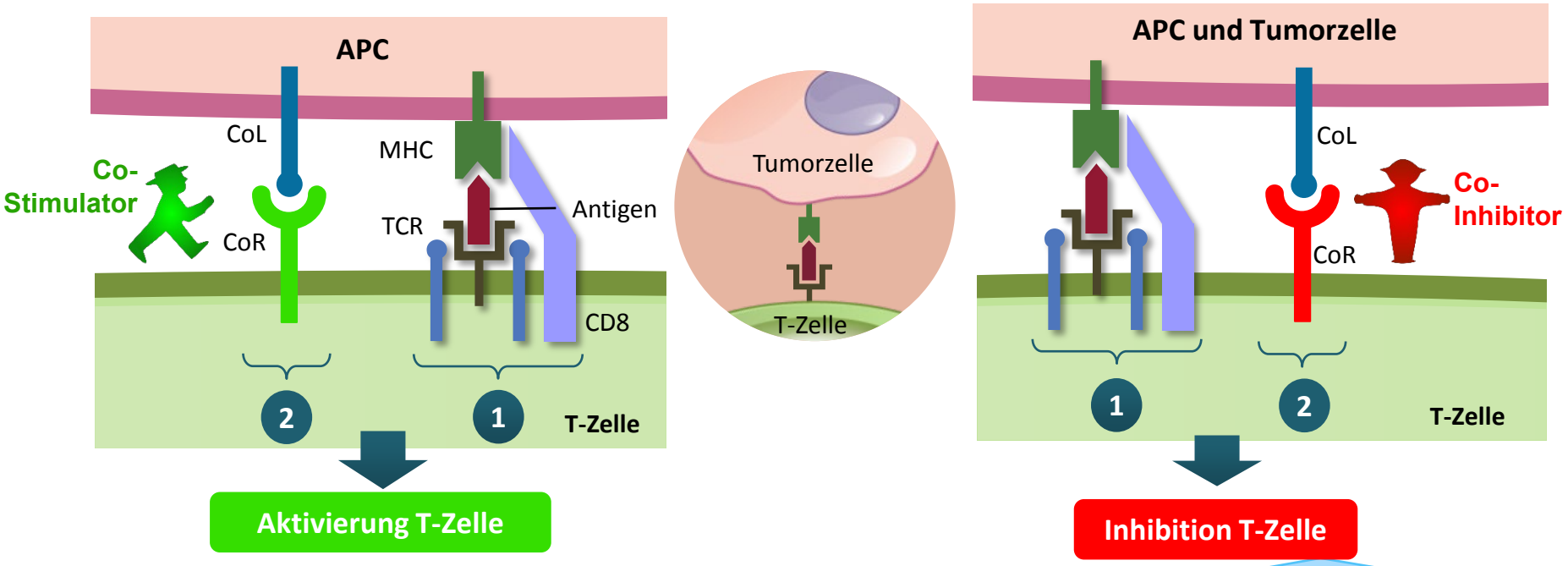
Diese Interaktionen verhindern, dass das Immunsystem gesundes, eigenes Gewebe angreift, sie können aber auch von Tumorzellen dazu genutzt werden, ihre Zerstörung zu verhindern

Pardoll et al. 2013

Was ist eigentlich ein Checkpunkt?

Kontrollpunkt für die Balance zwischen **co-stimulatorischen** und **co-inhibitorischen** Signalen und wichtig für die Unterscheidung des Immunsystems zwischen „Fremd“ und „Selbst“.

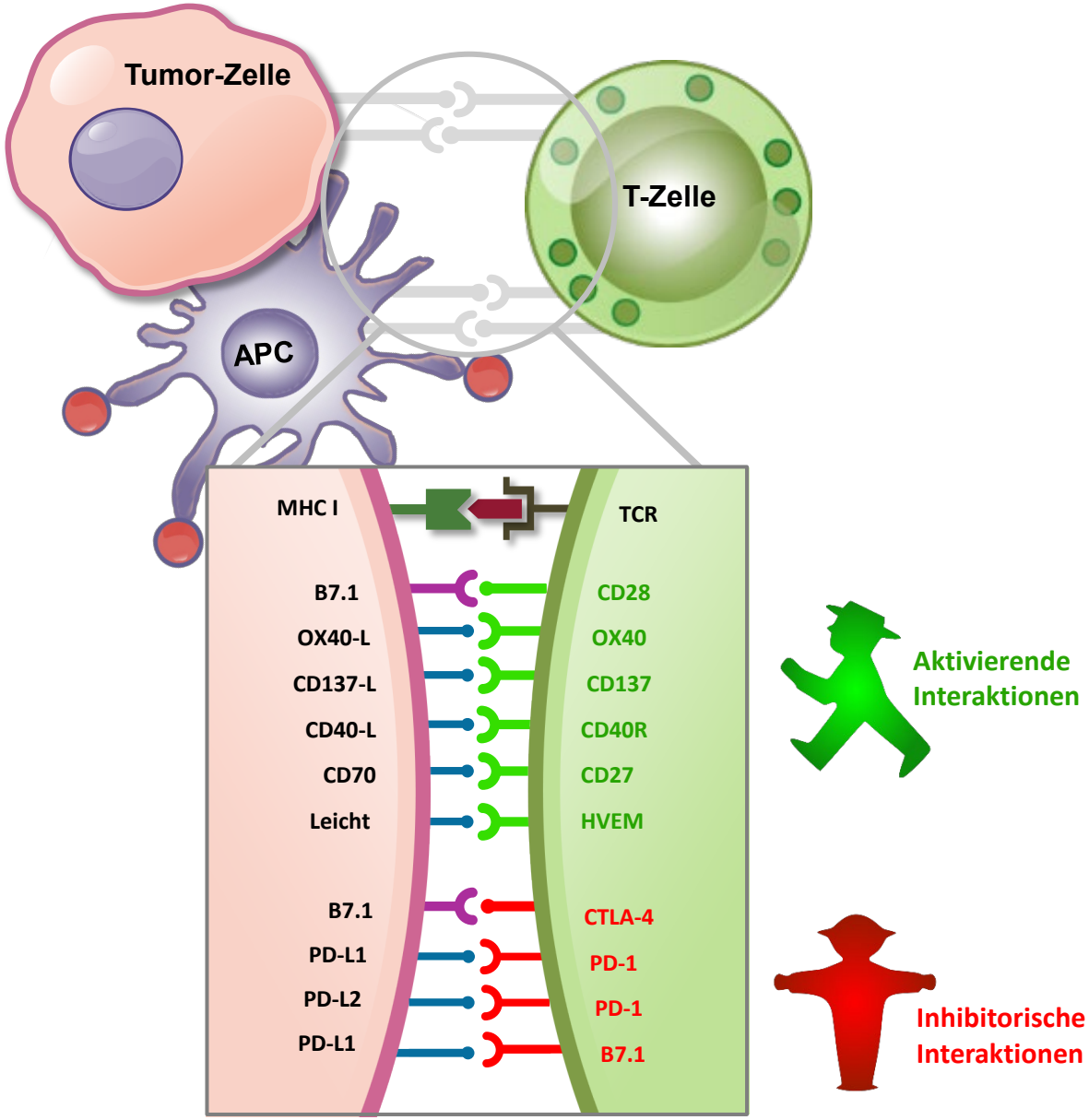
T-Zell-Aktivierung und Erkennung von „Fremd“ & „Selbst“



Diese Interaktionen verhindern, dass das Immunsystem gesundes, eigenes Gewebe angreift, sie können aber auch von Tumorzellen dazu genutzt werden, ihre Zerstörung zu verhindern

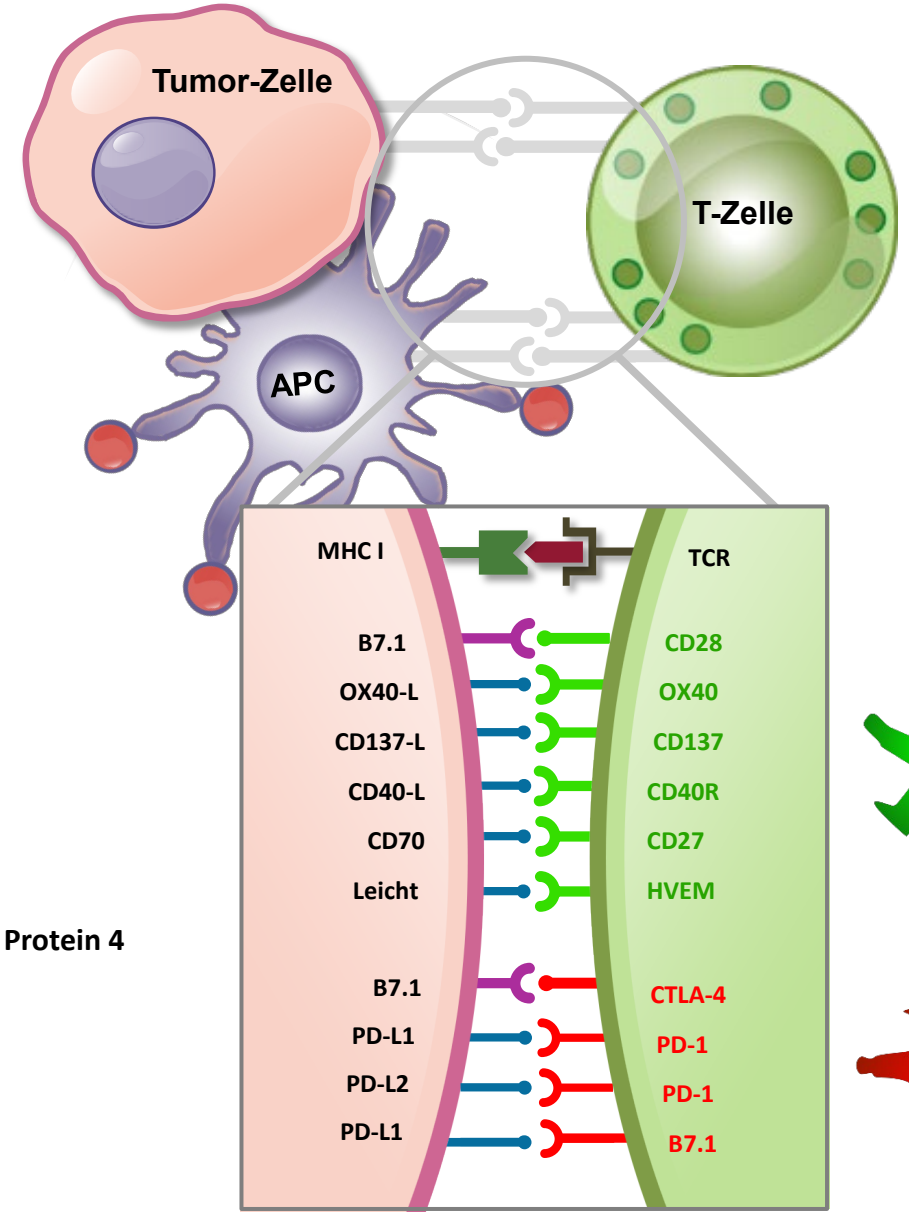
Pardoll et al. 2013

Immunologische Synapse



mod. nach Mellman et al. Nature. 2011 480(7378):480-489.
mod. nach Abbas AK et al. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. 4th edition; 2012.

Immunologische Synapse



Aktivierende Interaktionen

Inhibitorische Interaktionen

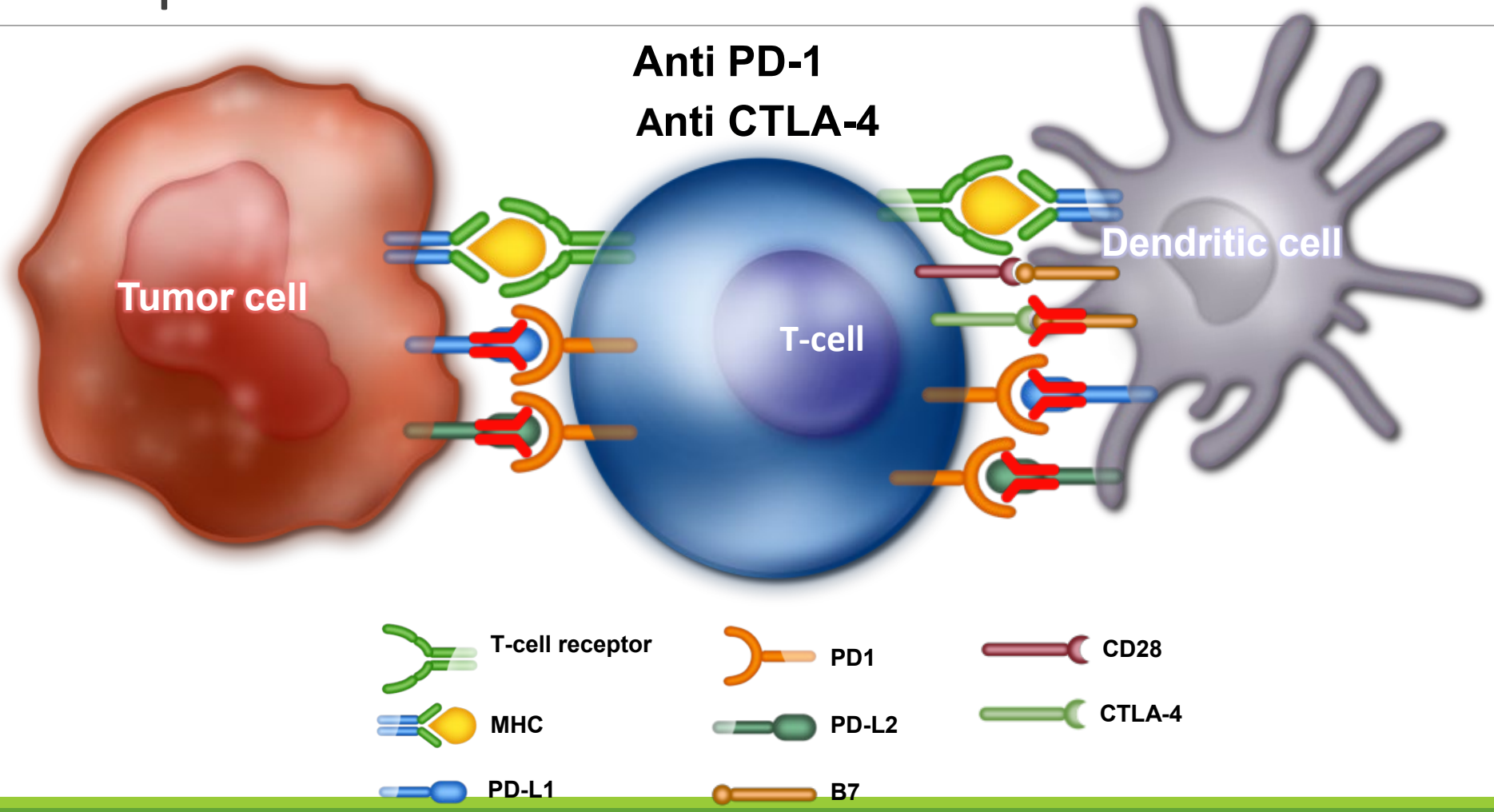
CTLA-4
= cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4

PD-1
= Programmed cell death protein 1

PD-L1
= Programmed cell death ligand 1

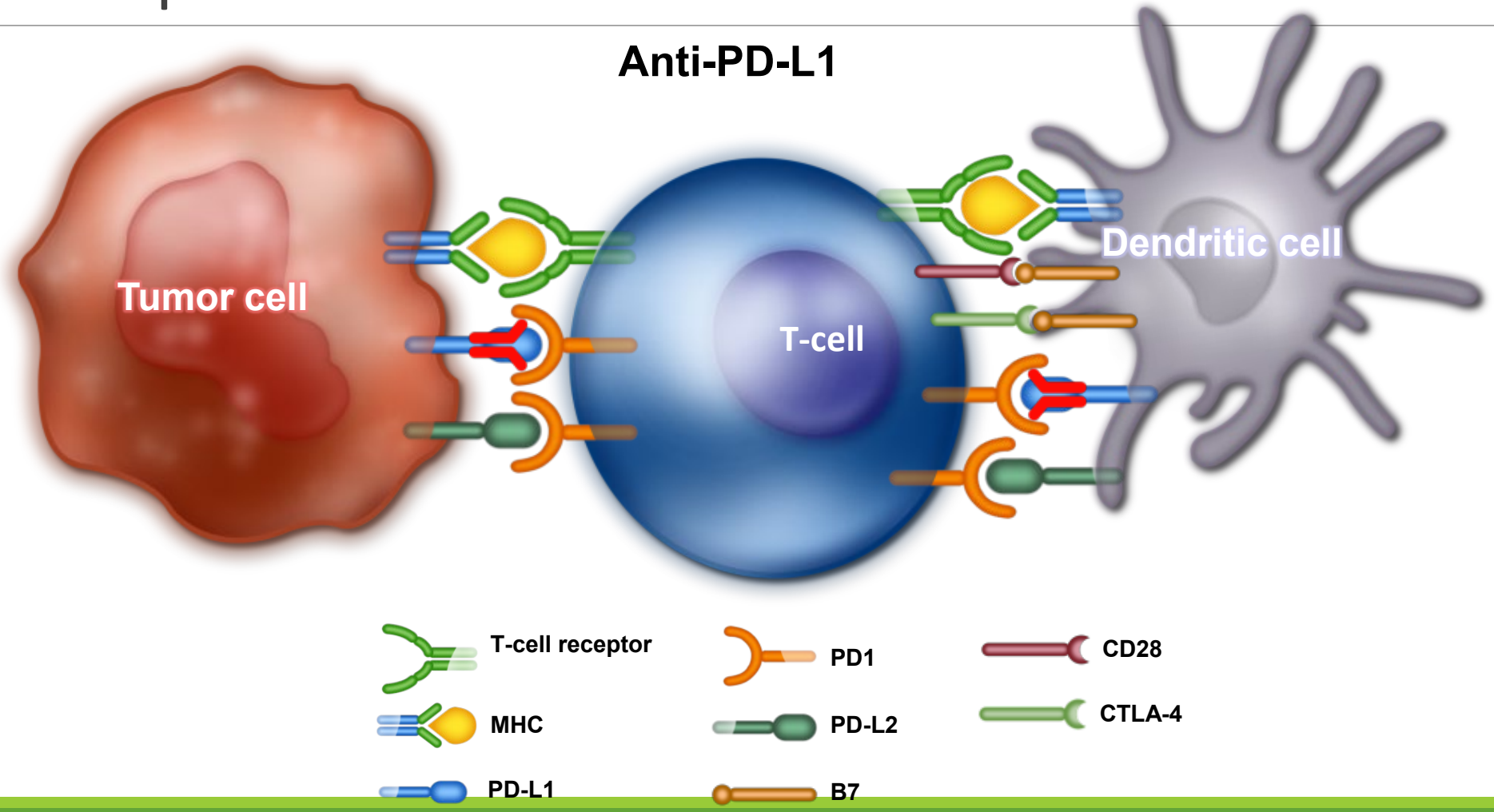
mod. nach Mellman et al. Nature. 2011 480(7378):480-489.
mod. nach Abbas AK et al. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. 4th edition; 2012.

Checkpoint-Blockade



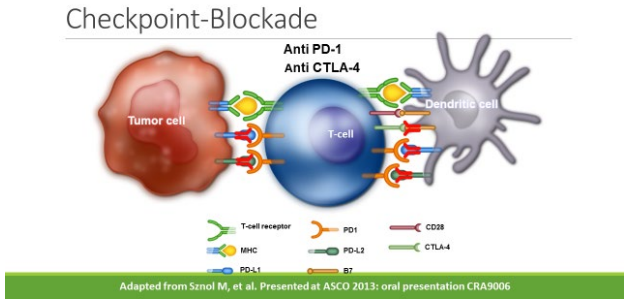
Adapted from Sznol M, et al. Presented at ASCO 2013: oral presentation CRA9006

Checkpoint-Blockade



Adapted from Sznol M, et al. Presented at ASCO 2013: oral presentation CRA9006

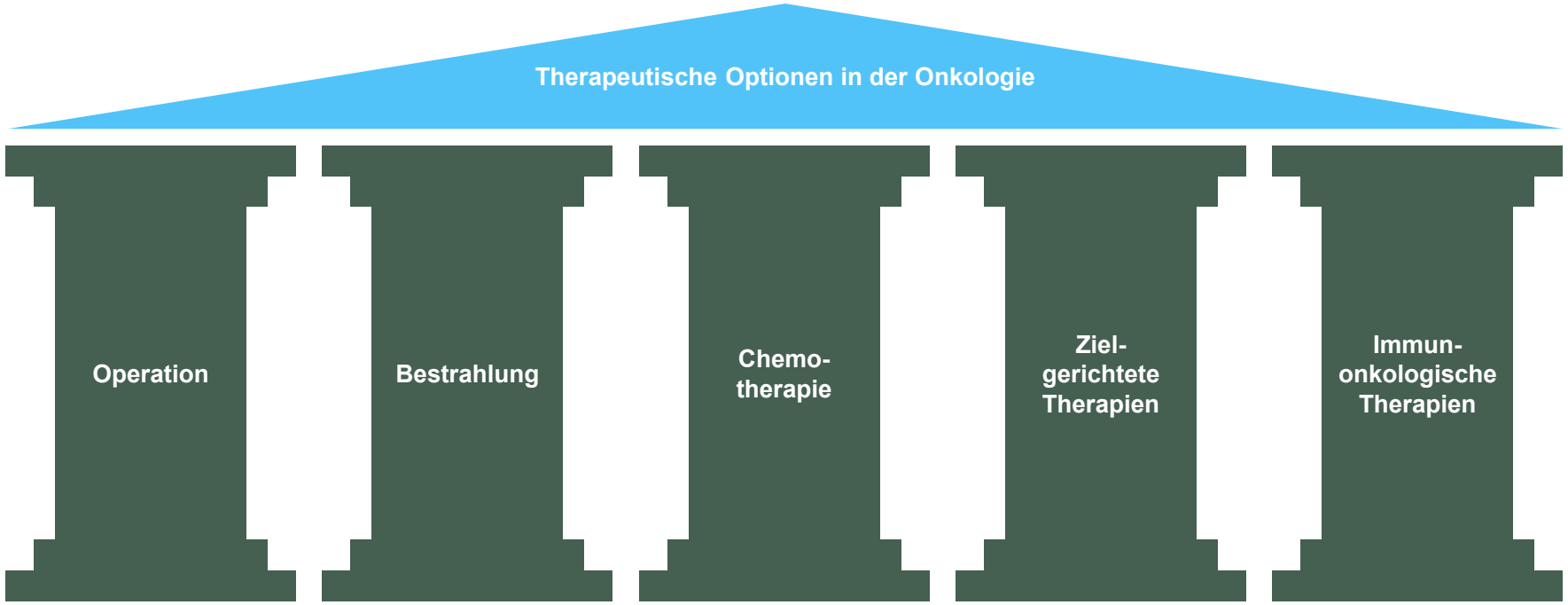
Checkpointinhibitoren



Seit 2011:	**8 Jahre**	**7 Substanzen**	**10 Indikationen**
Ipilimumab		Melanom, RCC	
Nivolumab		Melanom, NSCLC, UC, RCC, M. Hodgkin, SCCHN	
Pembrolizumab		Melanom, NSCLC, UC, RCC, M. Hodgkin, SCCHN	
Atezolizumab		NSCLC, UC, TNBC, SCLC	
Avelumab		Merkelzellkarzinom, RCC	
Durvalumab		NSCLC	
Cemiplimab		Plattenepithelkarzinom der Haut	

In der Reihenfolge der Zulassung I Stand Januar 2020

5. Säule der Tumortherapie



Adaptiert nach 12. Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland: Biopharmazeutika: Neue Therapiekonzepte in der Onkologie, BCG und vfa bio 2017 (BCG-Analyse).

Science
20 December 2013 | $10
Breakthrough of the Year
Cancer Immunotherapy
T cells on the attack
AAAS

OUTLOOK
Haemophilia
nature
THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE
Antitumour immunity enhanced by inhibiting PD-L1/PD-1 and identifying mutant neo-antigens
PAGES 496, 558, 563, 566, 572 & 577
IMMUNE-CHECKPOINT BLOCKADE IN
CANCER
PEER REVIEW
ACCEPT YOUR OWN PAPER
How some scientists are duping the system
PAGE 480
MICROSCOPY
THE CASE FOR AIMING HIGHER
Atomic resolution is there for the taking
PAGE 487
ENERGY
'NIGHT-TIME' COOLING BY DAY
New materials enable radiative cooling in sunlight
PAGE 540
NATURE.COM/NATURE
27 November 2014 £10
Vol. 515, No. 7528

Nobelpreis für Medizin 1. Oktober 2018

Tasuku Honjo, Kyoto

James P. Allison, Houston/Texas

Rapid Eradication of a Bulky Melanoma Mass with One Dose of Immunotherapy

TO THE EDITOR: Both ipilimumab[1] (anti–cytotoxic T-lymphocyte–associated antigen 4 monoclonal antibody) and nivolumab[2] (anti–programmed death 1 monoclonal antibody) have been approved by

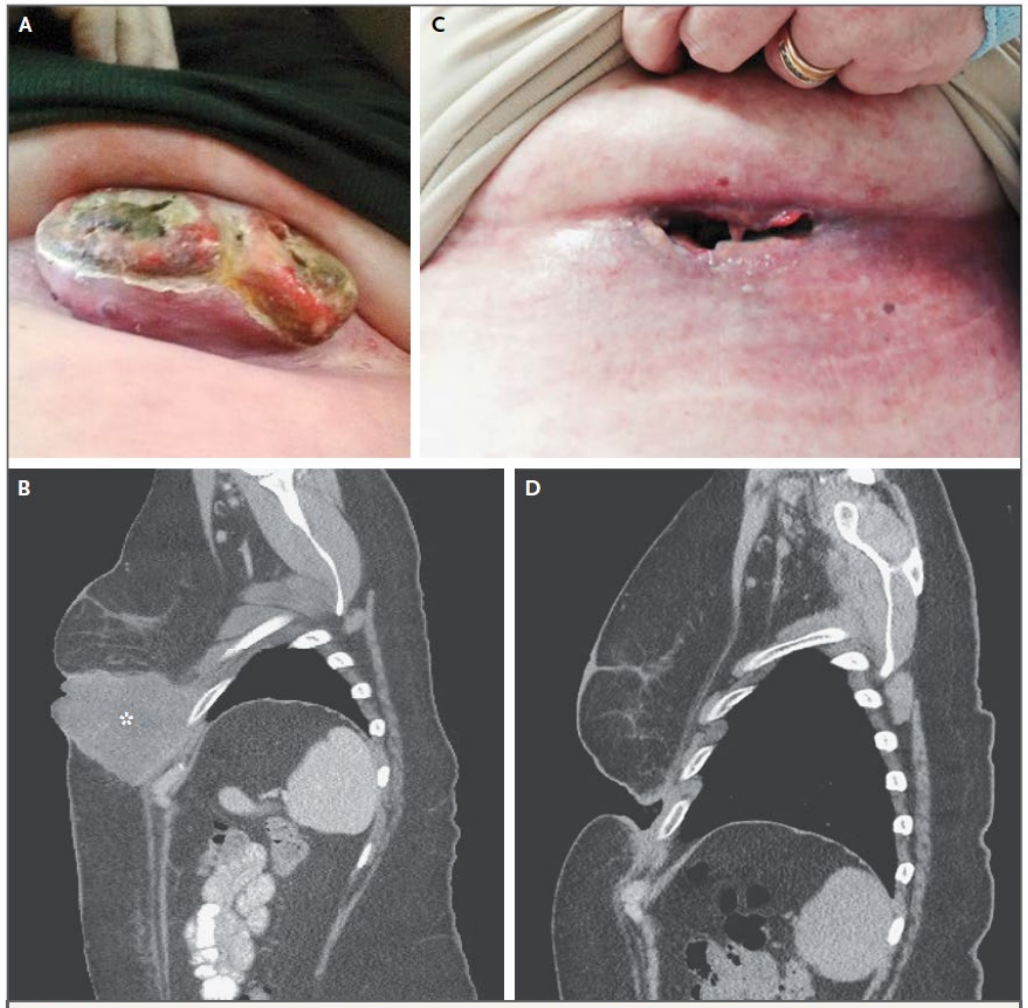
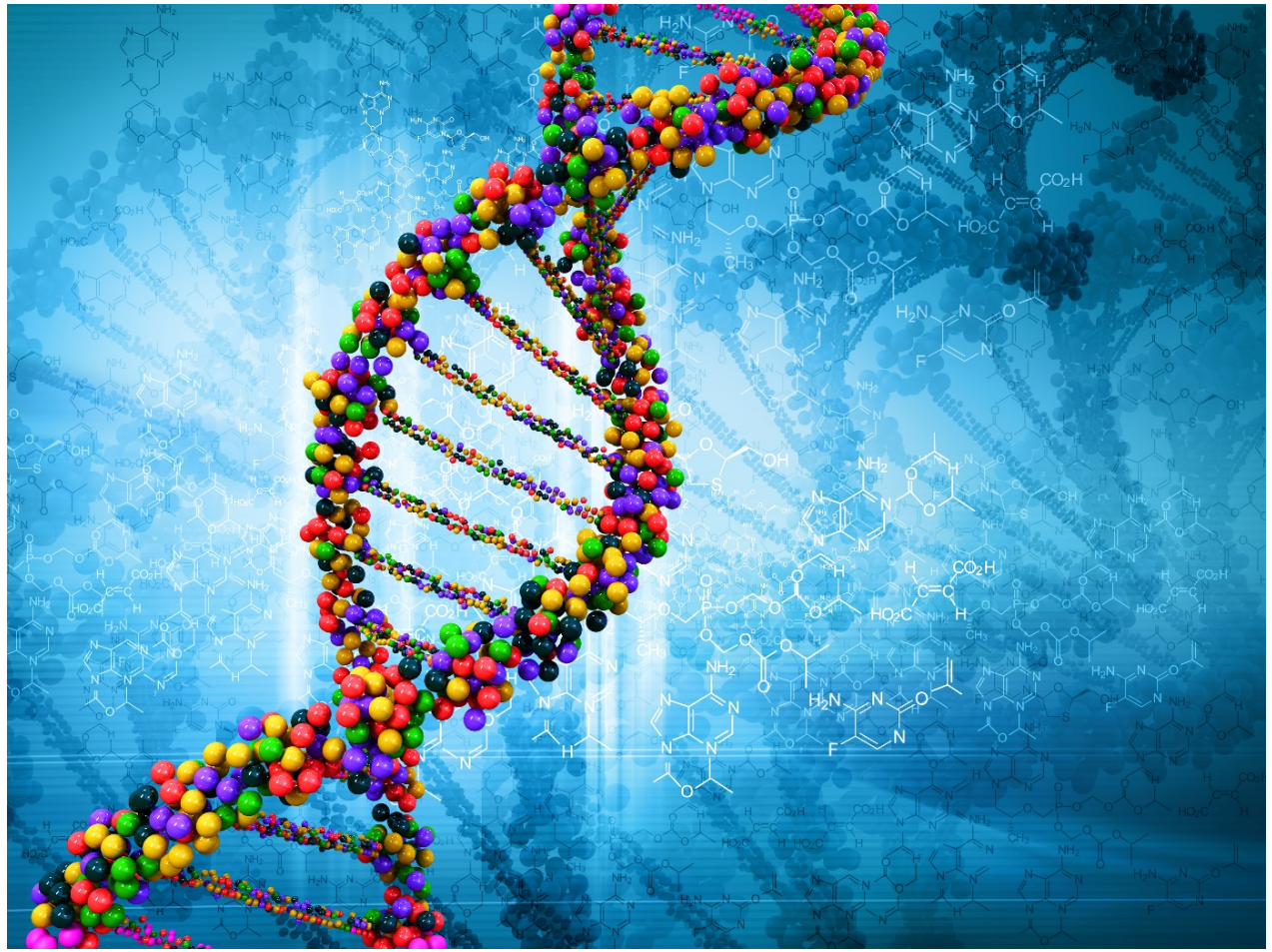


Figure 1. Response of a Large Chest-Wall Melanoma Metastasis to One Dose of Ipilimumab plus Nivolumab.
A pretreatment photograph (with the camera pointing upward from the patient's waist) (Panel A) and a pretreatment CT scan with soft-tissue windows (Panel B) show the chest-wall mass (asterisk). Three weeks after the first treatment, the tumor resolved, leaving a cavity (Panel C). Six weeks after the first treatment, a CT scan showed resolution of the chest-wall mass (Panel D).

Chapman et al, NEJM, April 2015

Biomarker

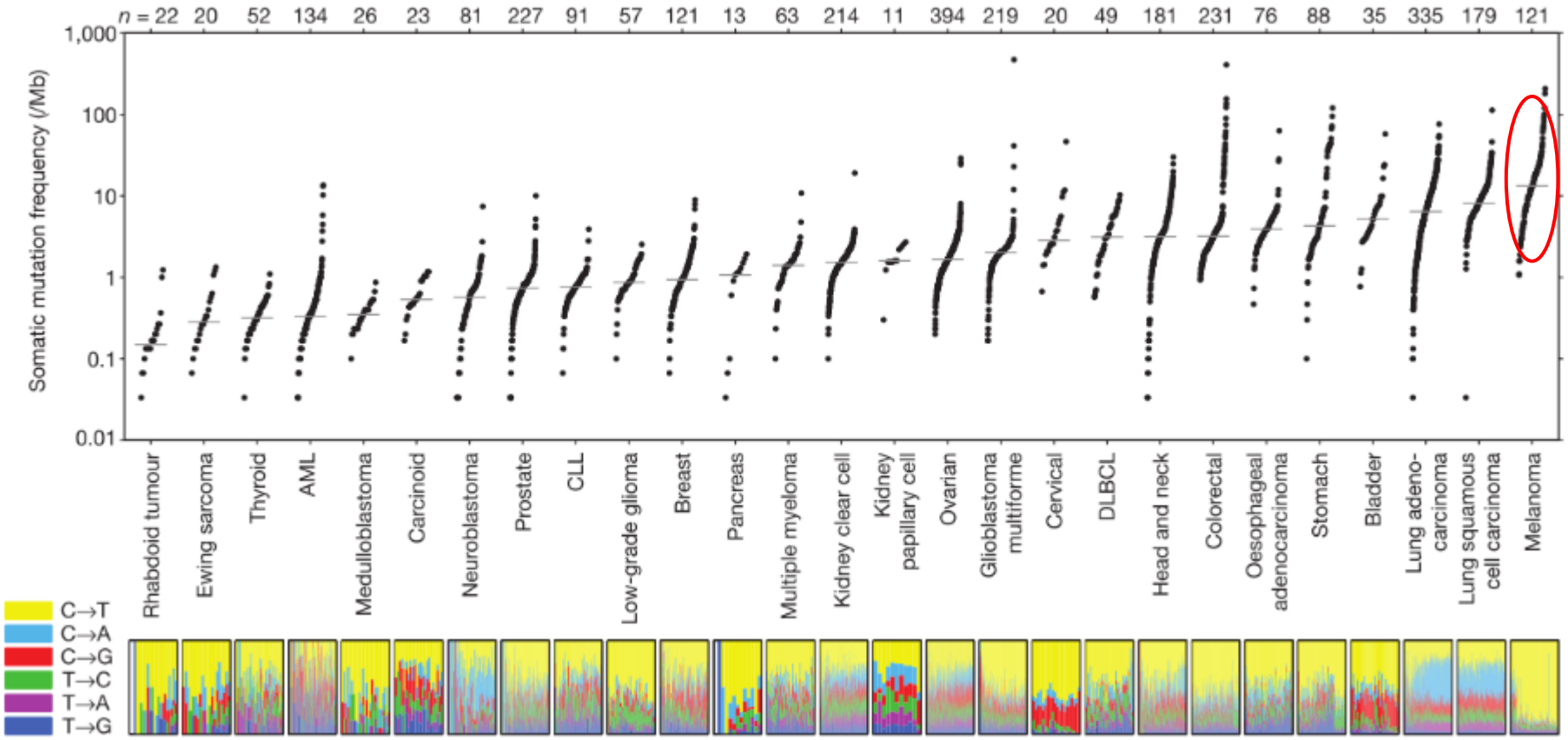
DNA



Genmutation

LepoRello CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=25850558

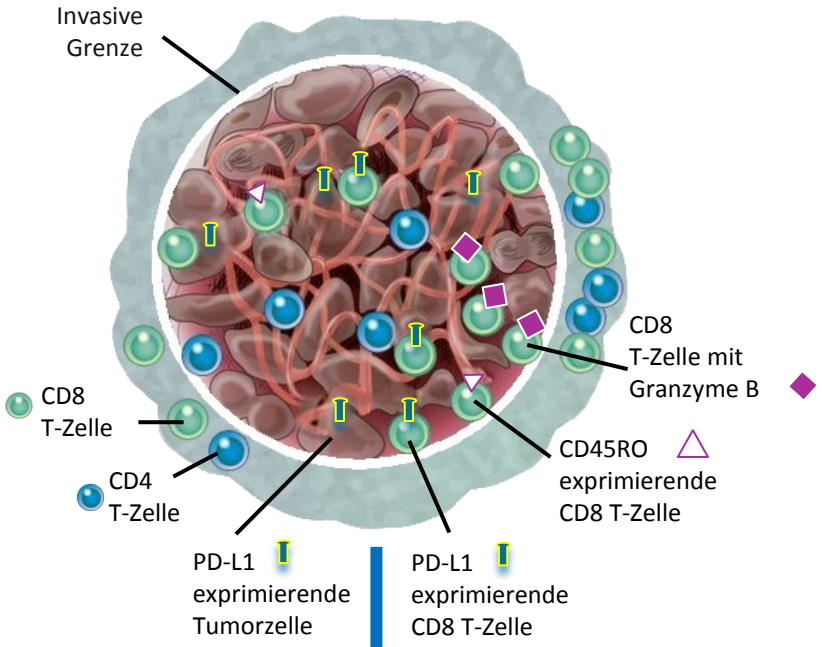
Häufigkeit von Genmutationen



Lawrence et al. 2013 Nature

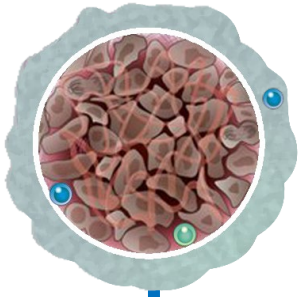
Mutationslast / Neoantigene

Immunogenes Tumor-Microenvironment

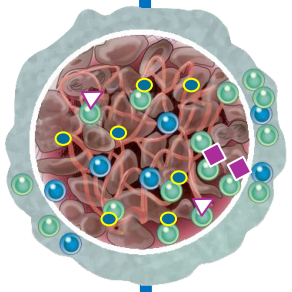


Immun-Checkpoint-Therapie und andauernder klinischer Benefit

Nicht-immunogenes Tumor-Microenvironment

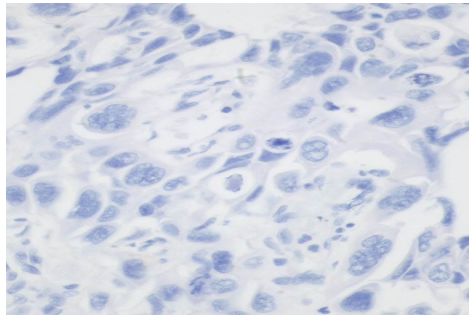


Kombinationstherapie aus Substanzen, die zu einem immunogenem Tumor-Microenvironment führen, und Immun-Checkpoint-Therapie

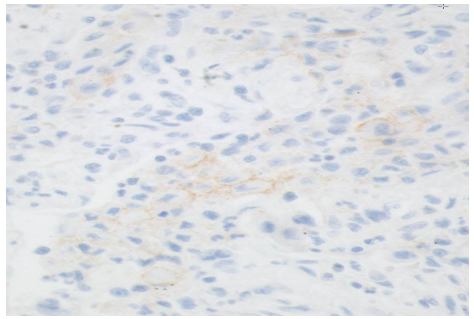


Andauernder klinischer Benefit

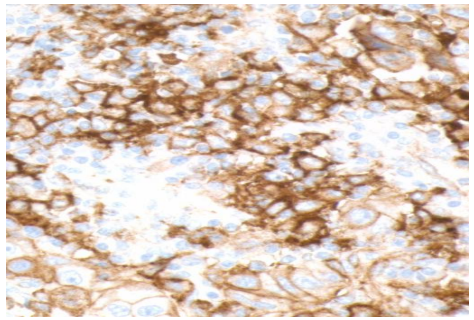
Sharma und Allison Science 2015



Negativ



Positiv (1%-49%)



Stark positiv (≥50%-100%)

PD-L1-negativ

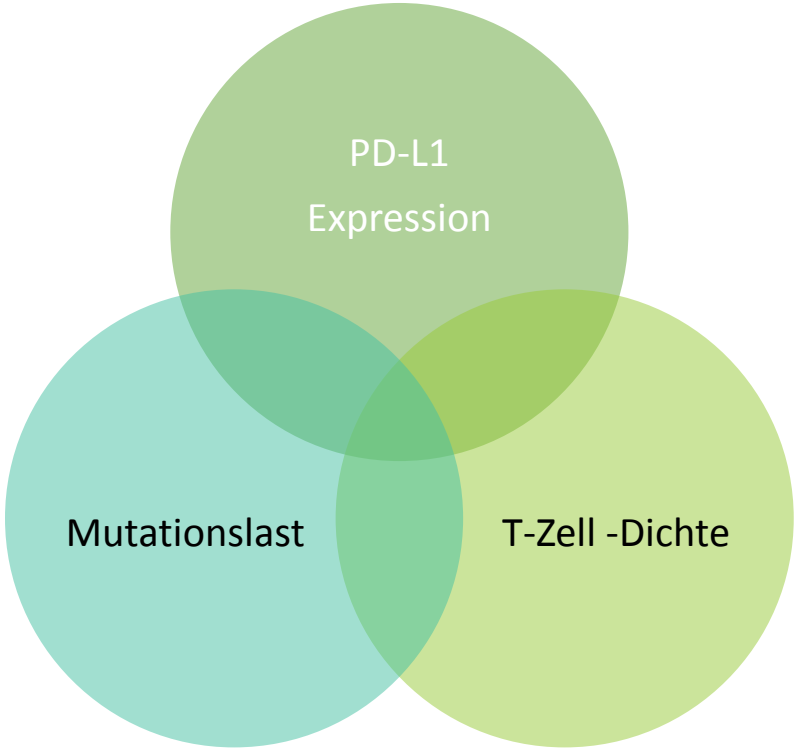
PD-L1-positiv

Biomarker PD L-1

Garon et al. 2015

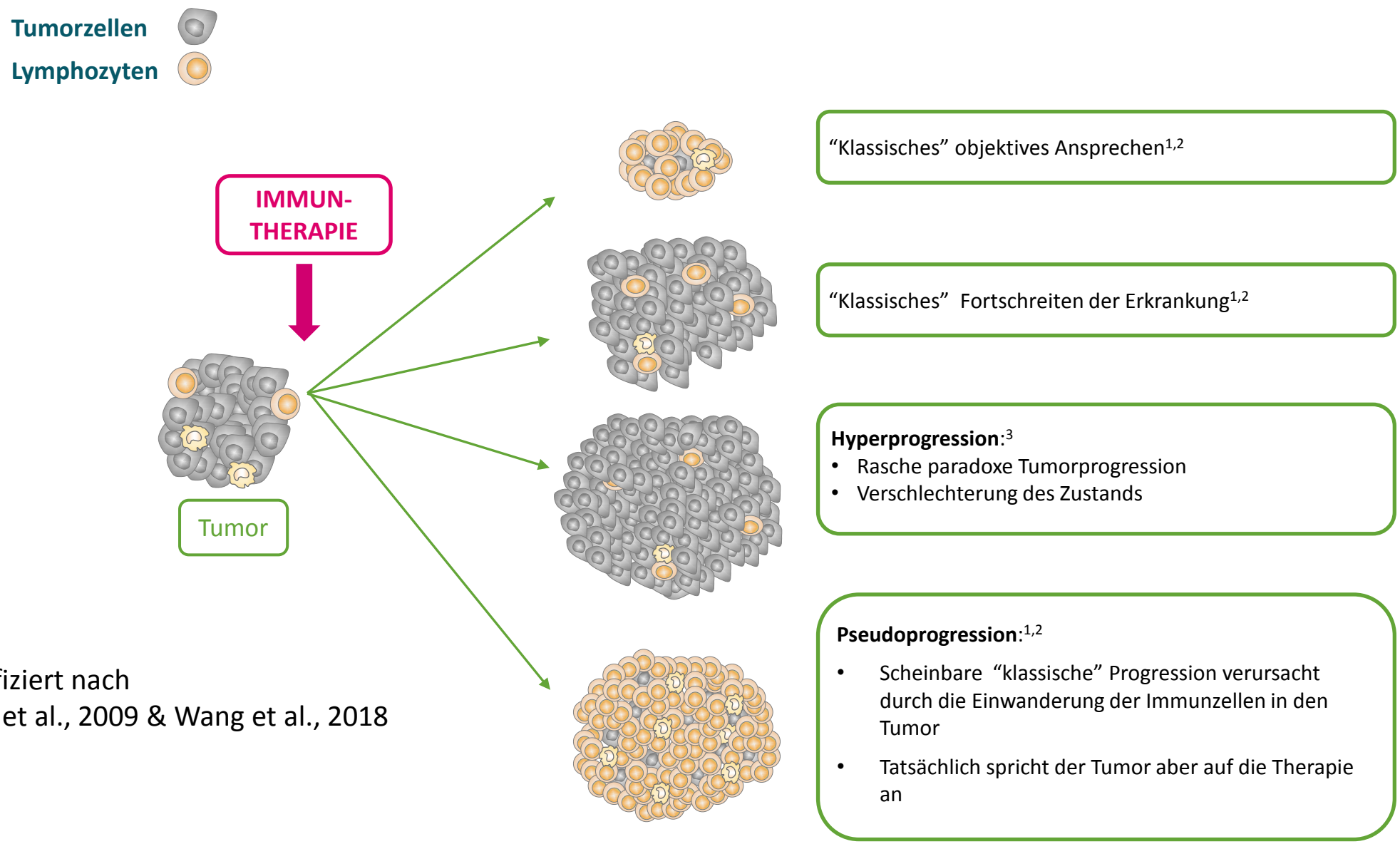
Biomarker

- Die folgenden Biomarker werden für klinisches Ansprechen auf eine anti-PD-1/PD-L1 Therapie diskutiert:
  - Tumor PD-L1-Expression
  - Tumor-Mutationslast
  - Dichte von intratumoralen T-Zell Infiltraten
- Diese Faktoren sind mechanistisch miteinander verbunden und werden häufig zusammen in Tumorproben nachgewiesen
- Multifaktorielle Biomarkersets mit diesen oder anderen Biomarkern könnten einen höheren prädiktiven Wert als einzelne Biomarker aufweisen



mod. nach Topalian et al., Nat Rev Cancer. 2016;16(5):275-87

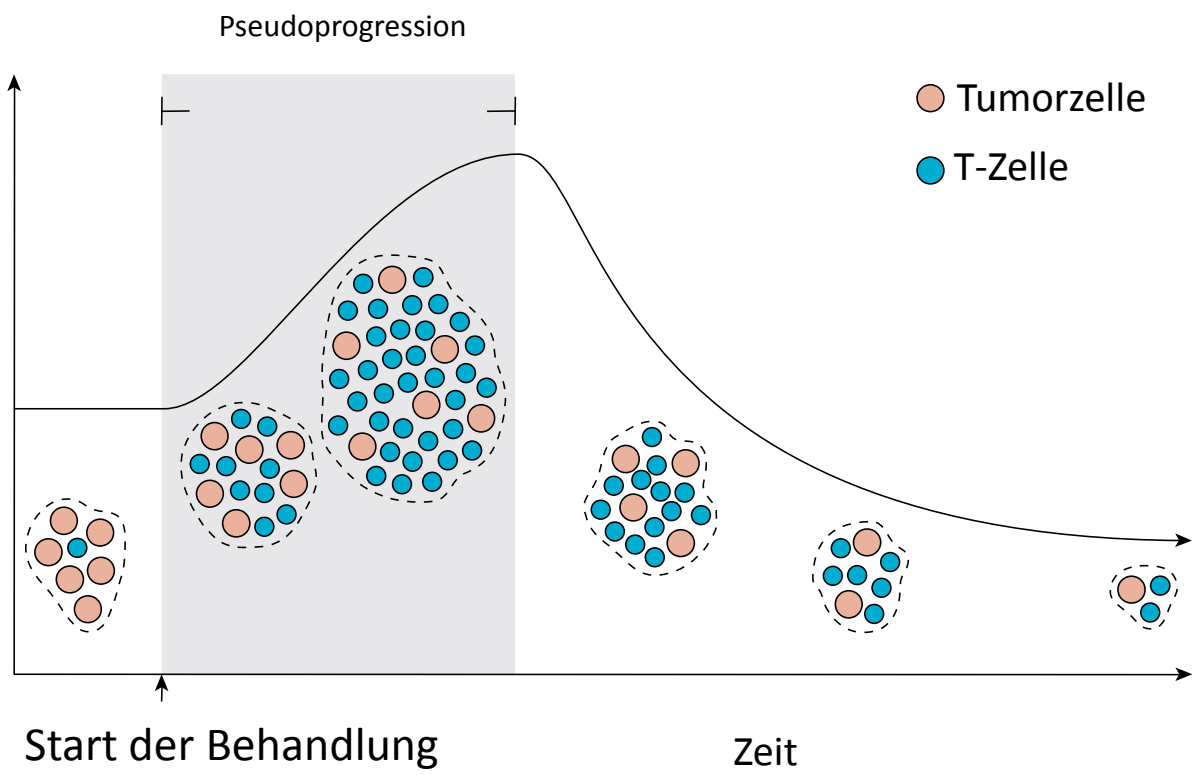
Pseudo-/Hyperprogression

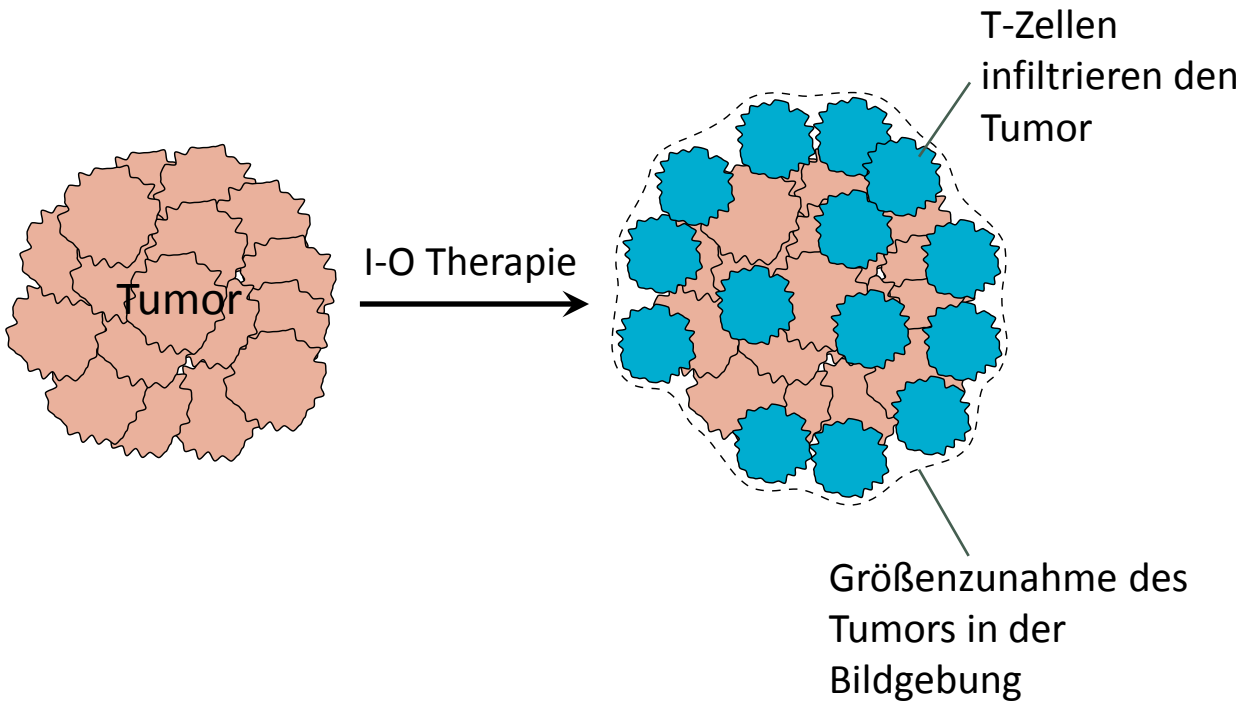


modifiziert nach
Ribas et al., 2009 & Wang et al., 2018

1. Ribas A et al. Clin Cancer Res. 2009;15:7116-7118. 2. Wolchok JD et al. Clin Cancer Res. 2009;15(23):7412-7420. 3. Wang Q et al. Int Immunopharmacol. 2018;58:125–135.

Pseudoprogression

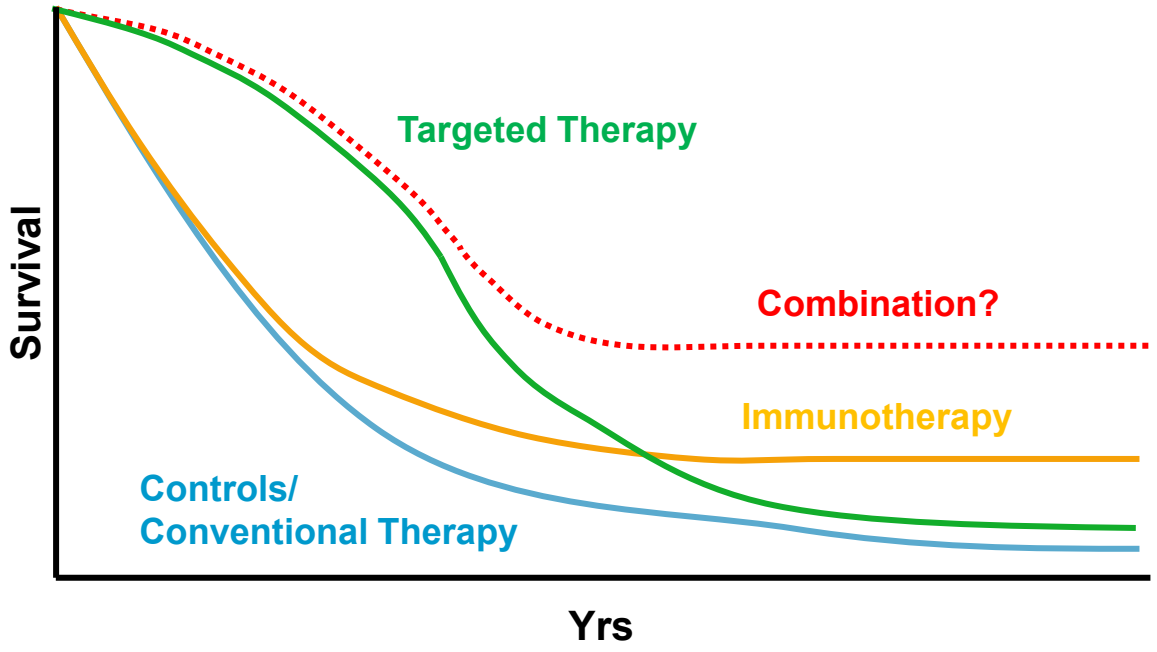




mod. nach West et al. JAMA Oncol. 2015;1(1):115

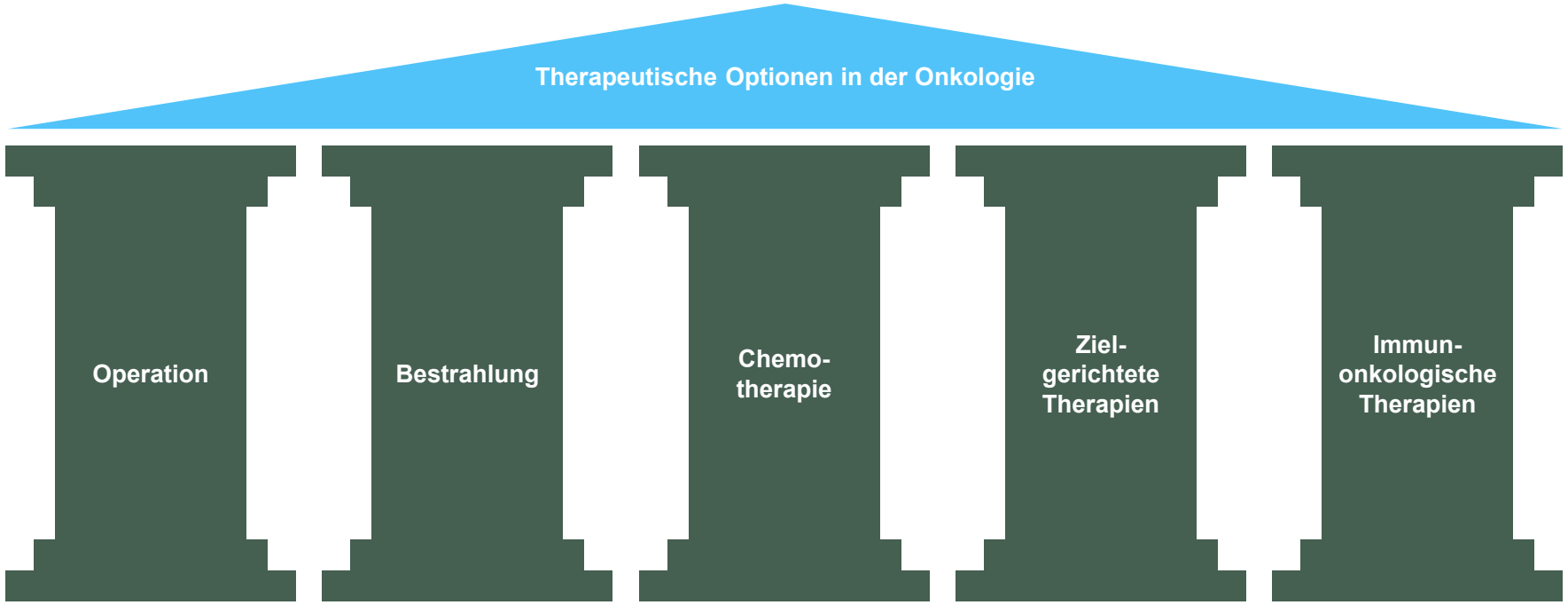
Presented by Tanguy Seiwert I ASCO 2014

Längeres Überleben durch Kombination?



Modifiziert nach Ribas A, Präsentation WCM, 2013; Ribas A, et al, Clin Cancer Res. 2012;18:336–341; Drake CG. Ann Oncol. 2012;23(suppl 8):viii41–viii46.

5 Säulen: Wie kann man IO kombinieren?

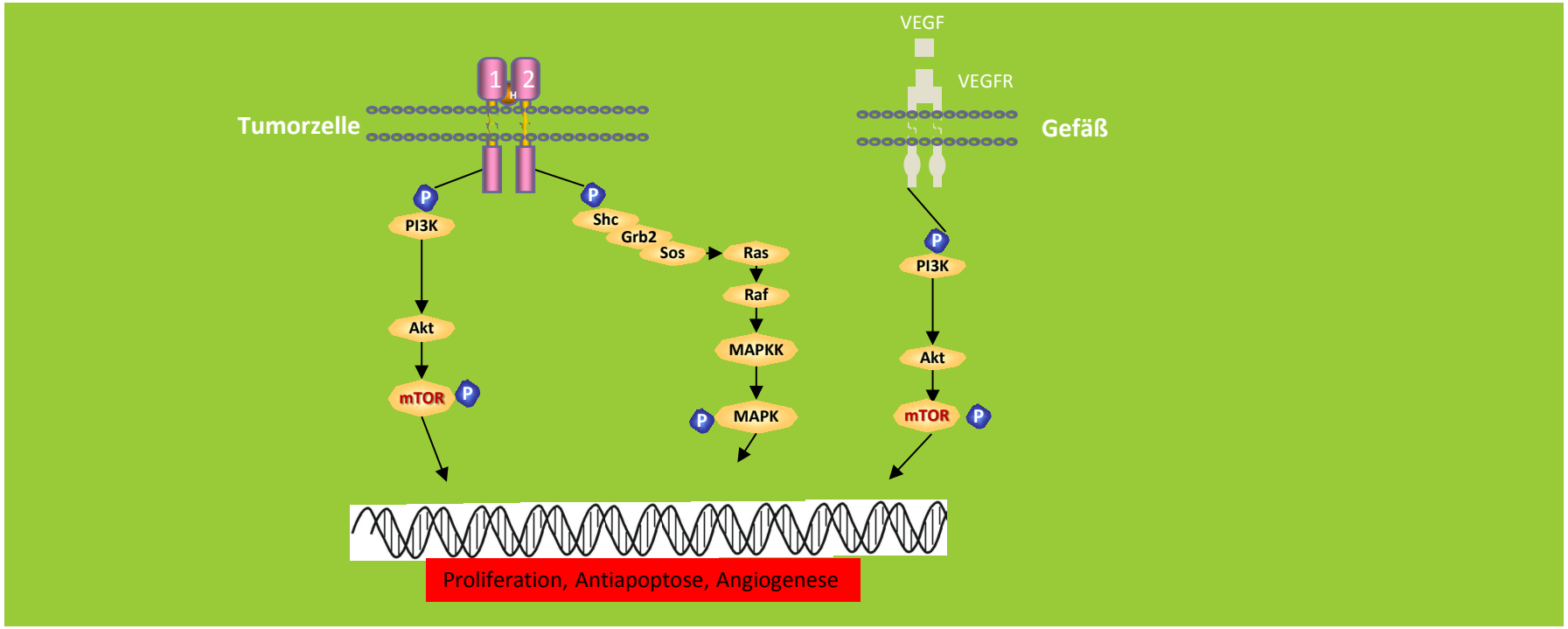


Adaptiert nach 12. Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland: Biopharmazeutika: Neue Therapiekonzepte in der Onkologie, BCG und vfa bio 2017 (BCG-Analyse).

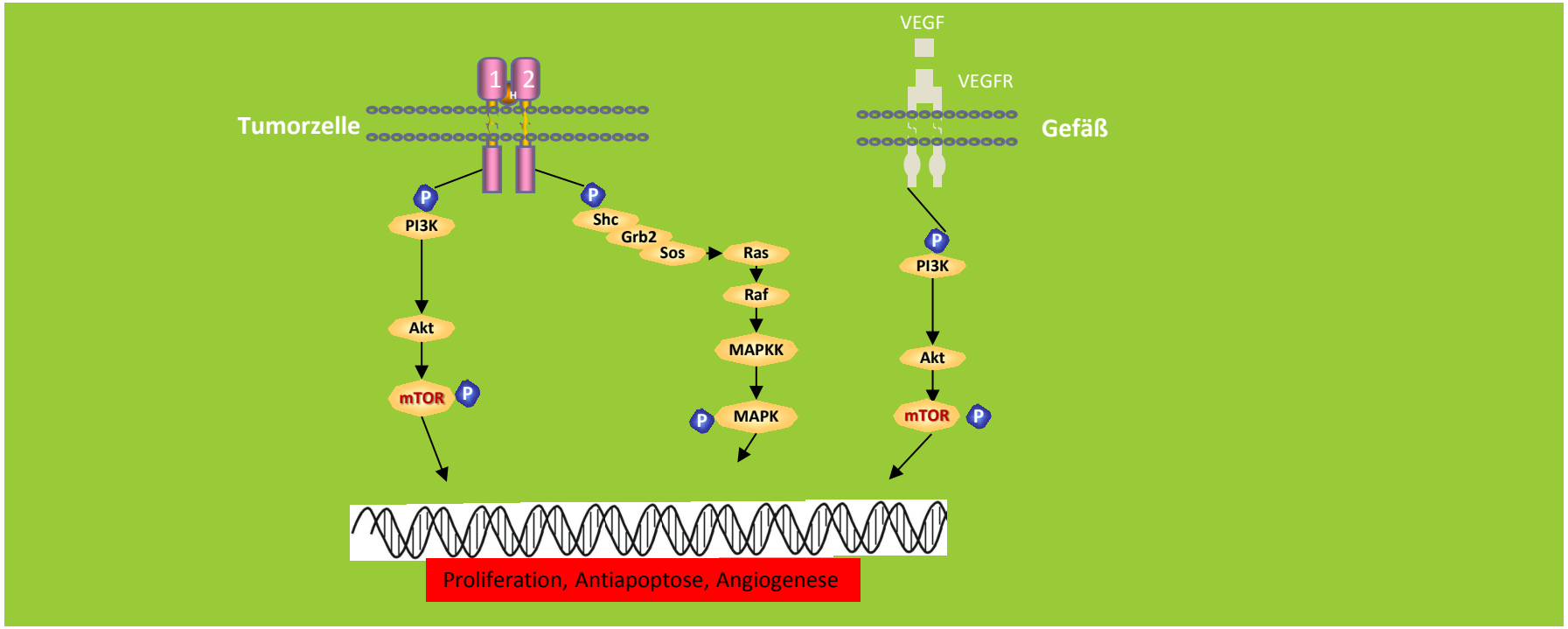
Zielgerichtete Therapie

TKI ALS MÖGLICHE KOMBINATIONSPARTNER VON IO

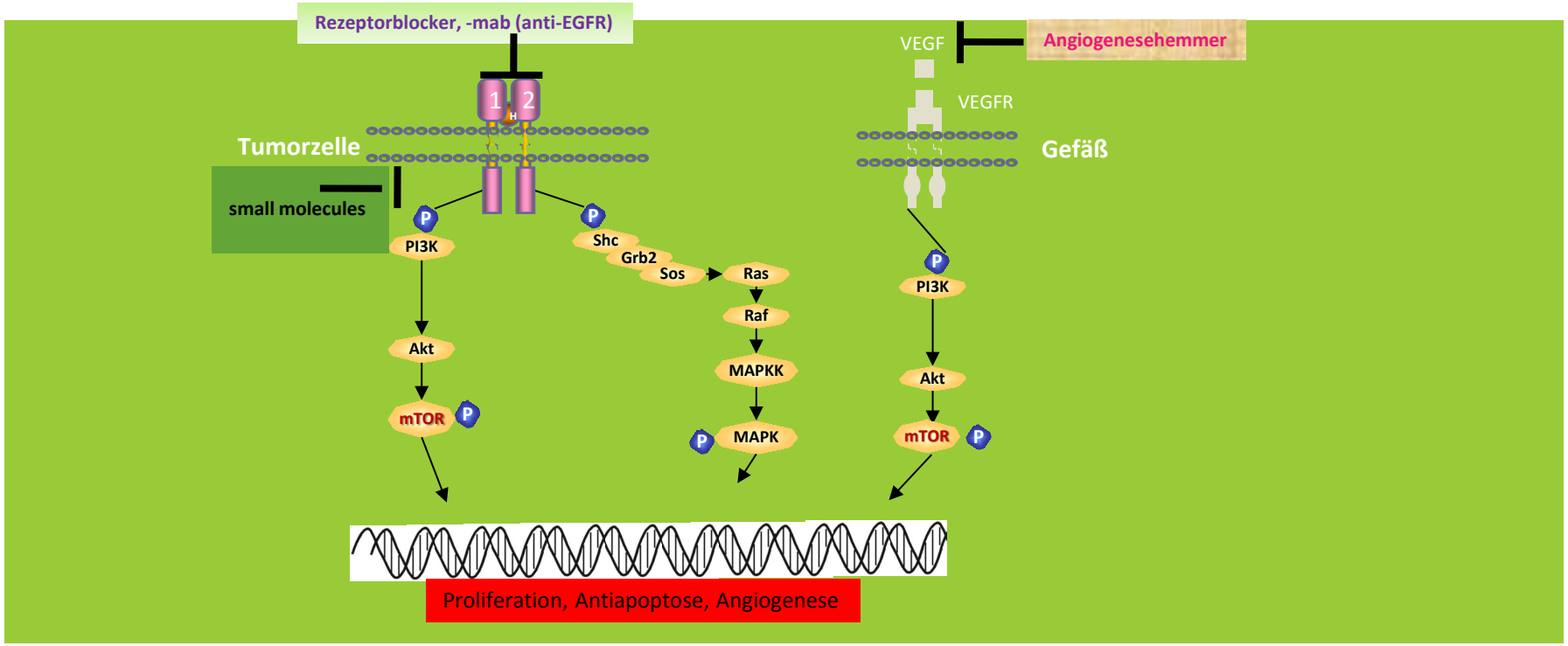
Signalwege


VEGF
VEGFR
Tumorzelle
Gefäß
1
2
P
PI3K
Shc
Grb2
Sos
Ras
Raf
MAPKK
MAPK
Akt
mTOR
Proliferation, Antiapoptose, Angiogenese

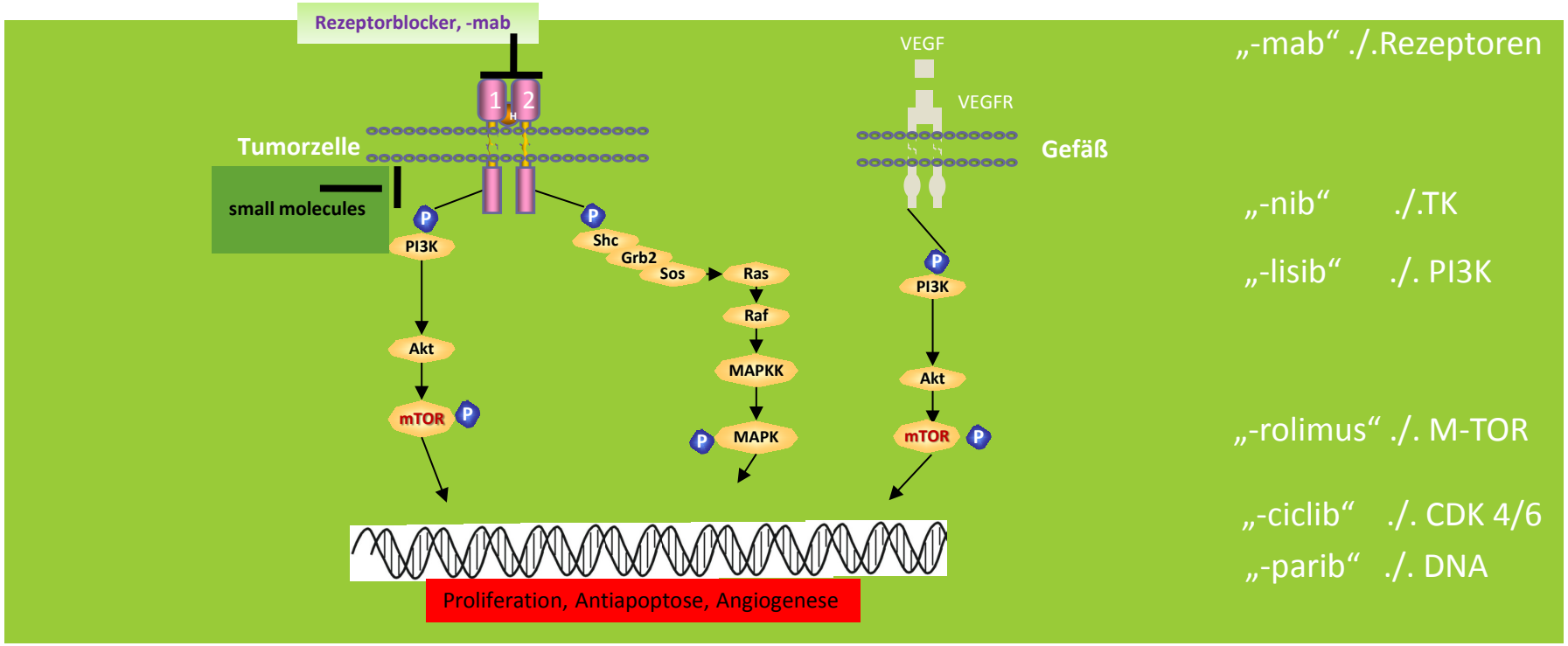
Signalwege (Enzymketten)



Angriffspunkte: Krebszellen und Gefäße



Zielgerichtete Therapien



„-mab“ ./.Rezeptoren

„-nib“ ./.TK

„-lisib“ ./. PI3K

„-rolimus“ ./. M-TOR

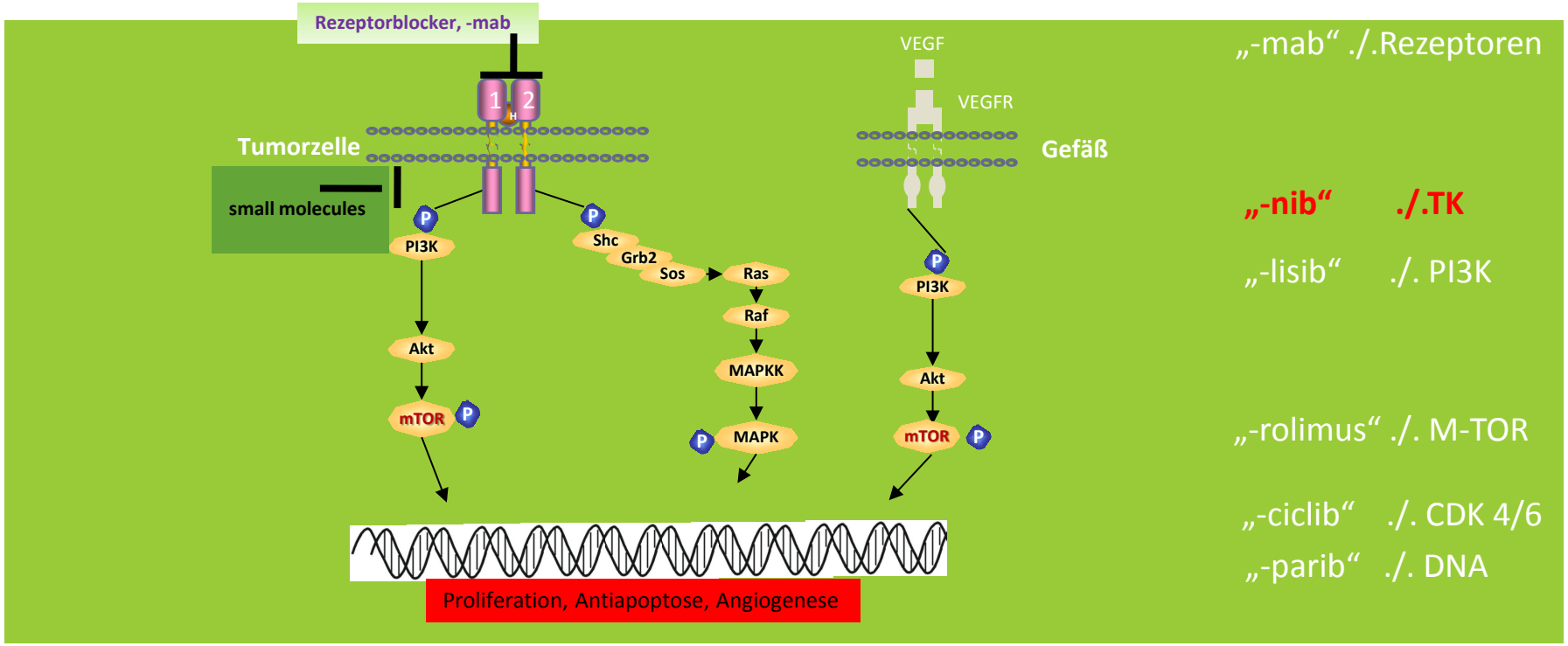
„-ciclib“ ./. CDK 4/6

„-parib“ ./. DNA

- mab = i.v. oder s.c., alle anderen oral

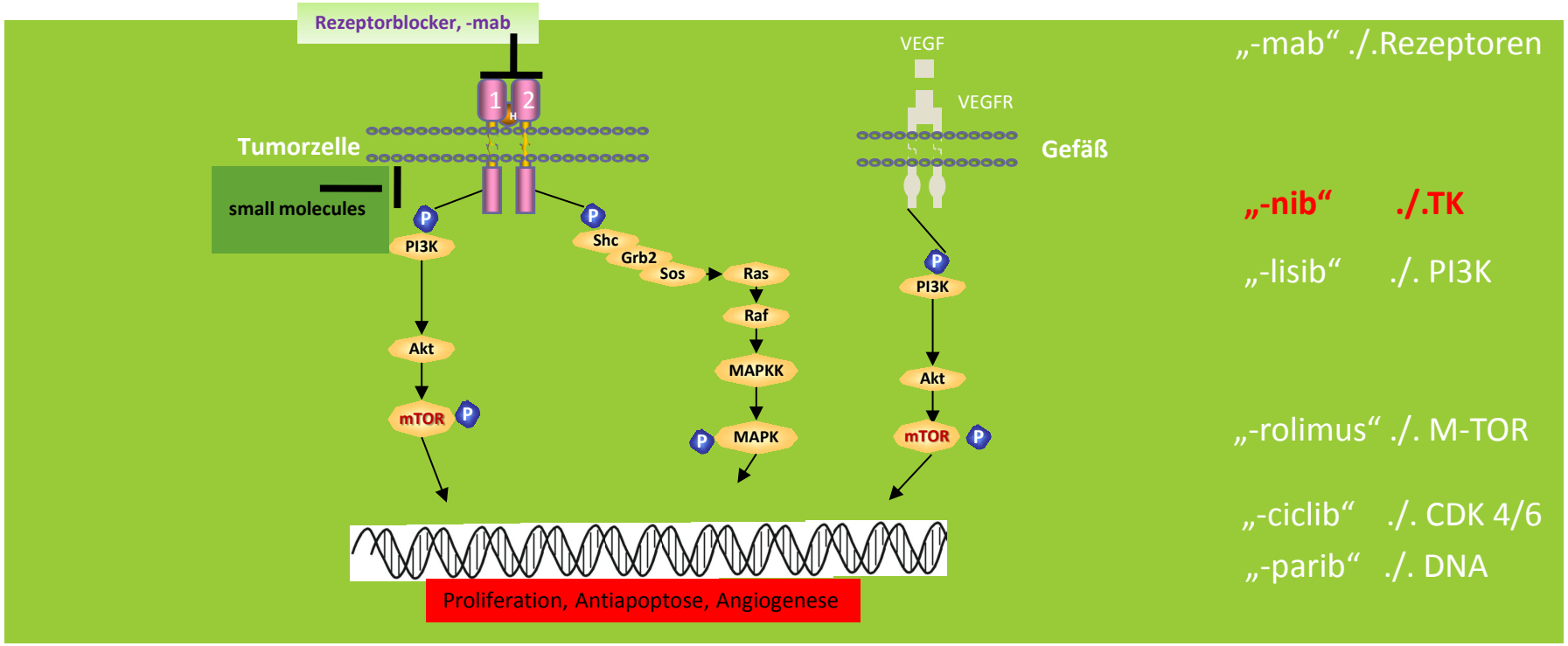
„-parib“
„-ciclib“
„-lisib“
„-rolimus“
„-nib“
-“mab“
Anti-Angiogenese

Zielgerichtete Therapien



Hemmstoffe von Tyrosinkinasen = Tyrosinkinaseinhibitoren = TKI = mögliche Kombipartner von IO

Zielgerichtete Therapien



„-mab“ ./.Rezeptoren

„-nib“ ./.TK

„-lisib“ ./. PI3K

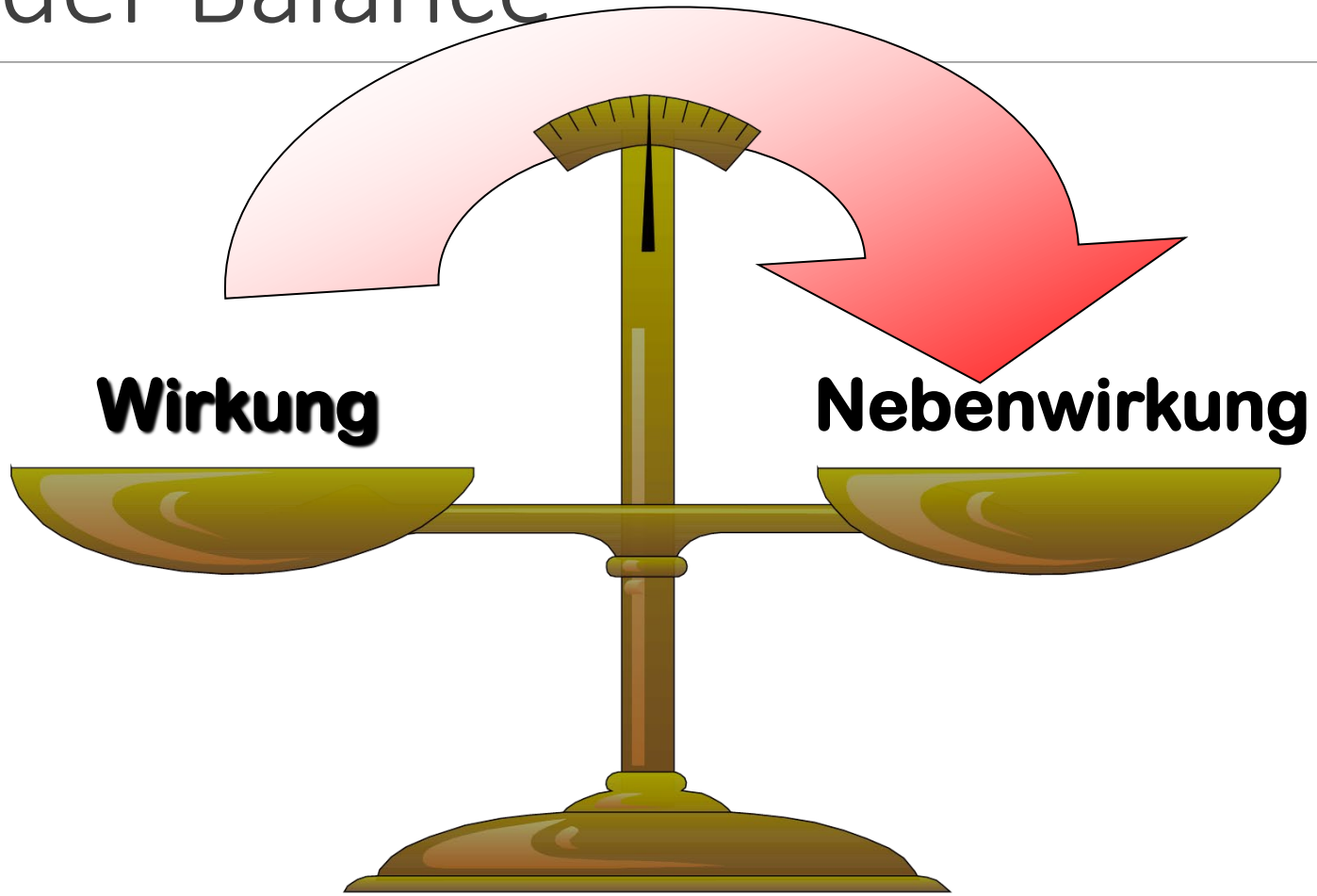
„-rolimus“ ./. M-TOR

„-ciclib“ ./. CDK 4/6

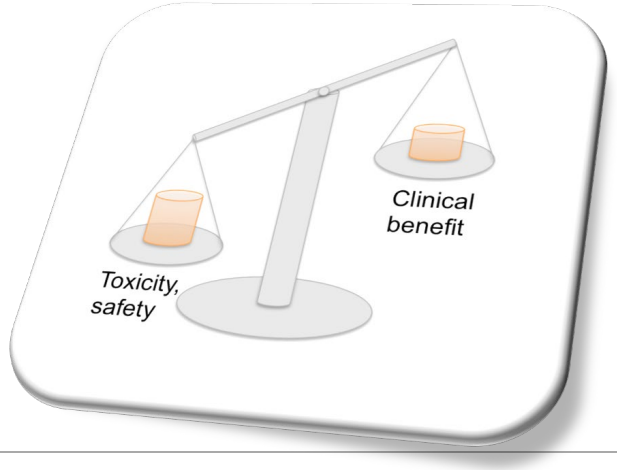
„-parib“ ./. DNA

Hemmstoffe von Tyrosinkinasen = Tyrosinkinaseinhibitoren = TKI

Kunst der Balance



irAE



IMMUNE RELATED ADVERSE EVENTS

IMMUNVERMITTELTE NEBENWIRKUNGEN

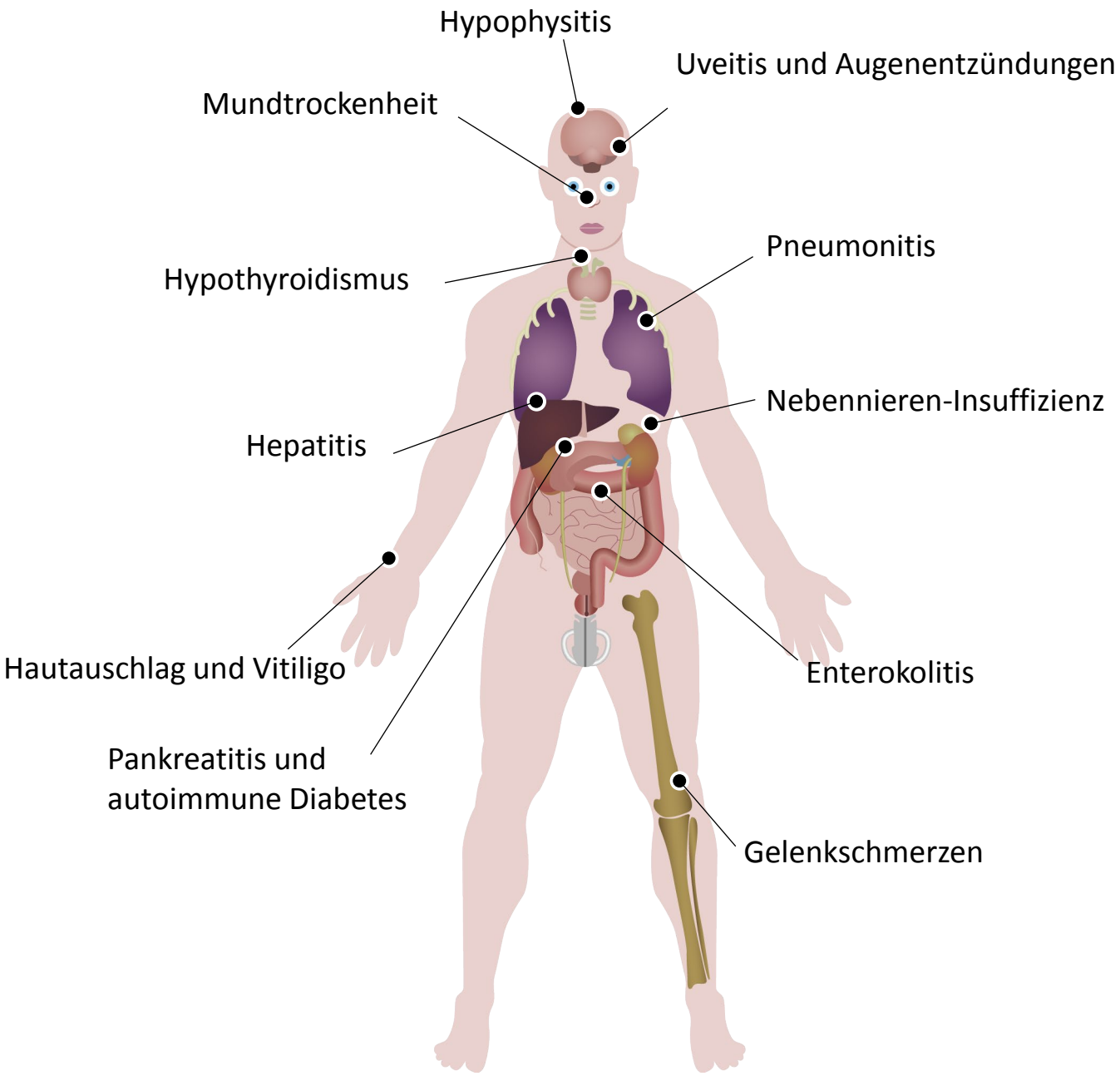
T cell
exhaustion
T cell
TCR
PD1
HLA
PDL1
Tumor
F
E
T cell
reactivation
T cell
Anti-PD1
BMS-936558
Tumor
E

Immunvermittelter Nebenwirkungen treten nicht bei jedem Patienten auf.

Schwere Nebenwirkungen sind selten.

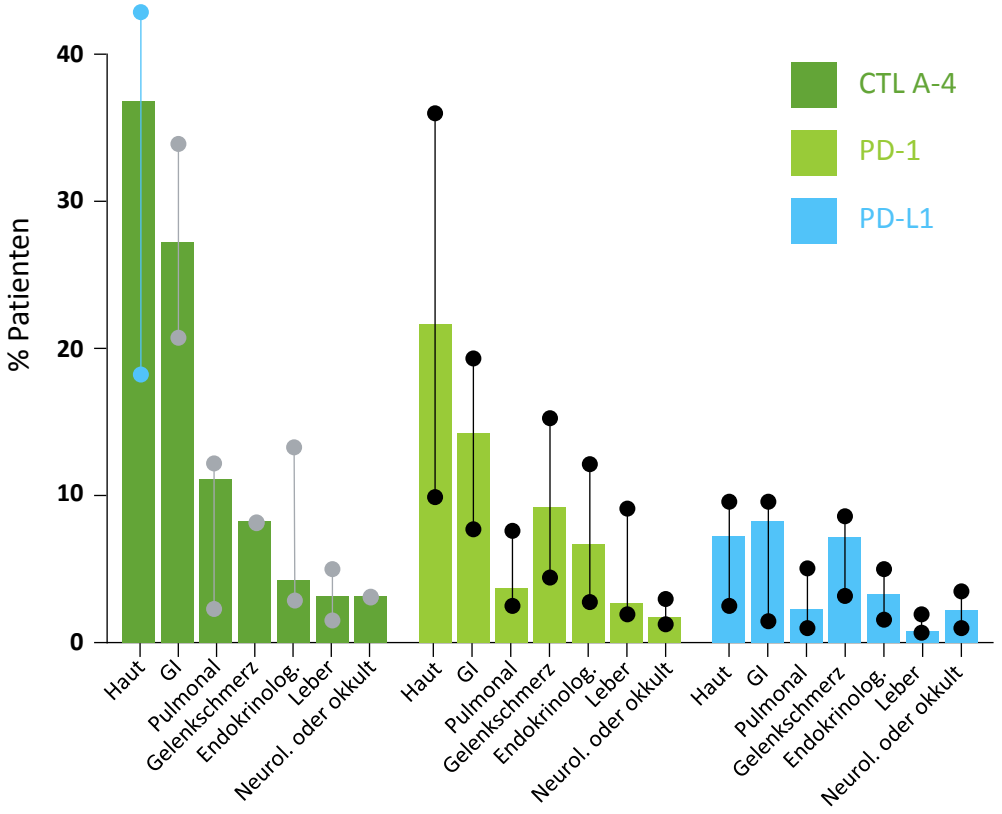
Entscheidend ist eine hohe Wachsamkeit und die rechtzeitige Erkennung.

I.d.R. lassen sie sich mit Kortison gut behandeln.

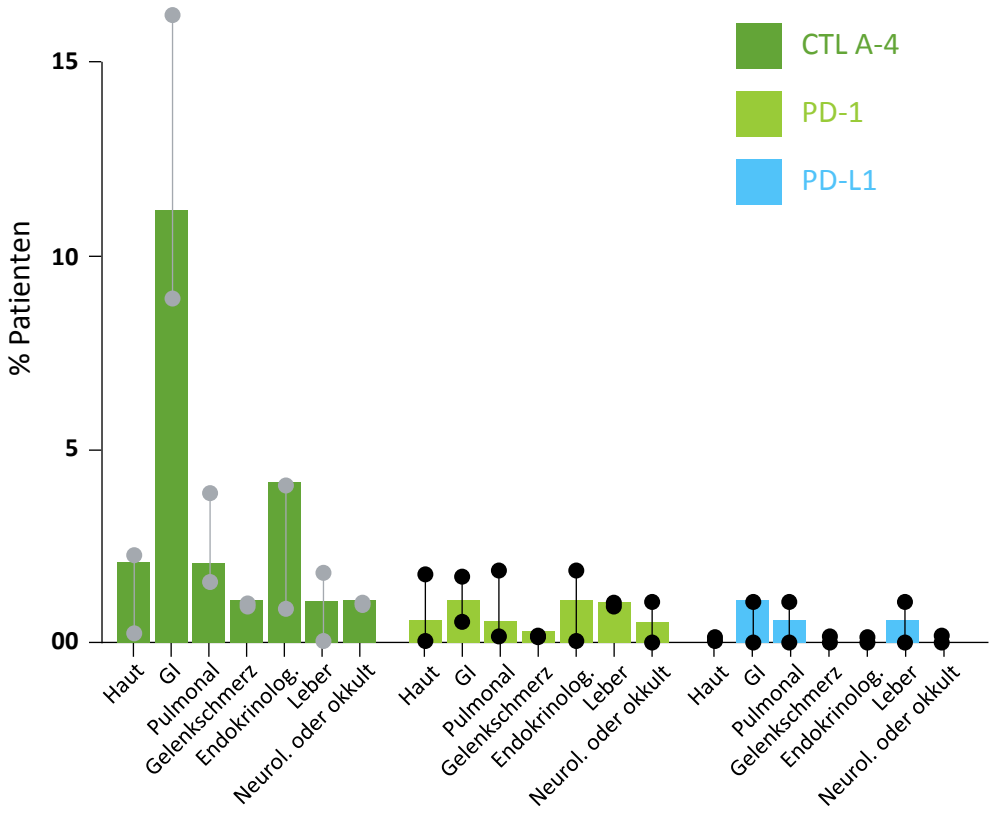


mod. nach Michot et al., Eur J Cancer. 2016;54:139-48

Häufigkeit irAEs Grad 1-2

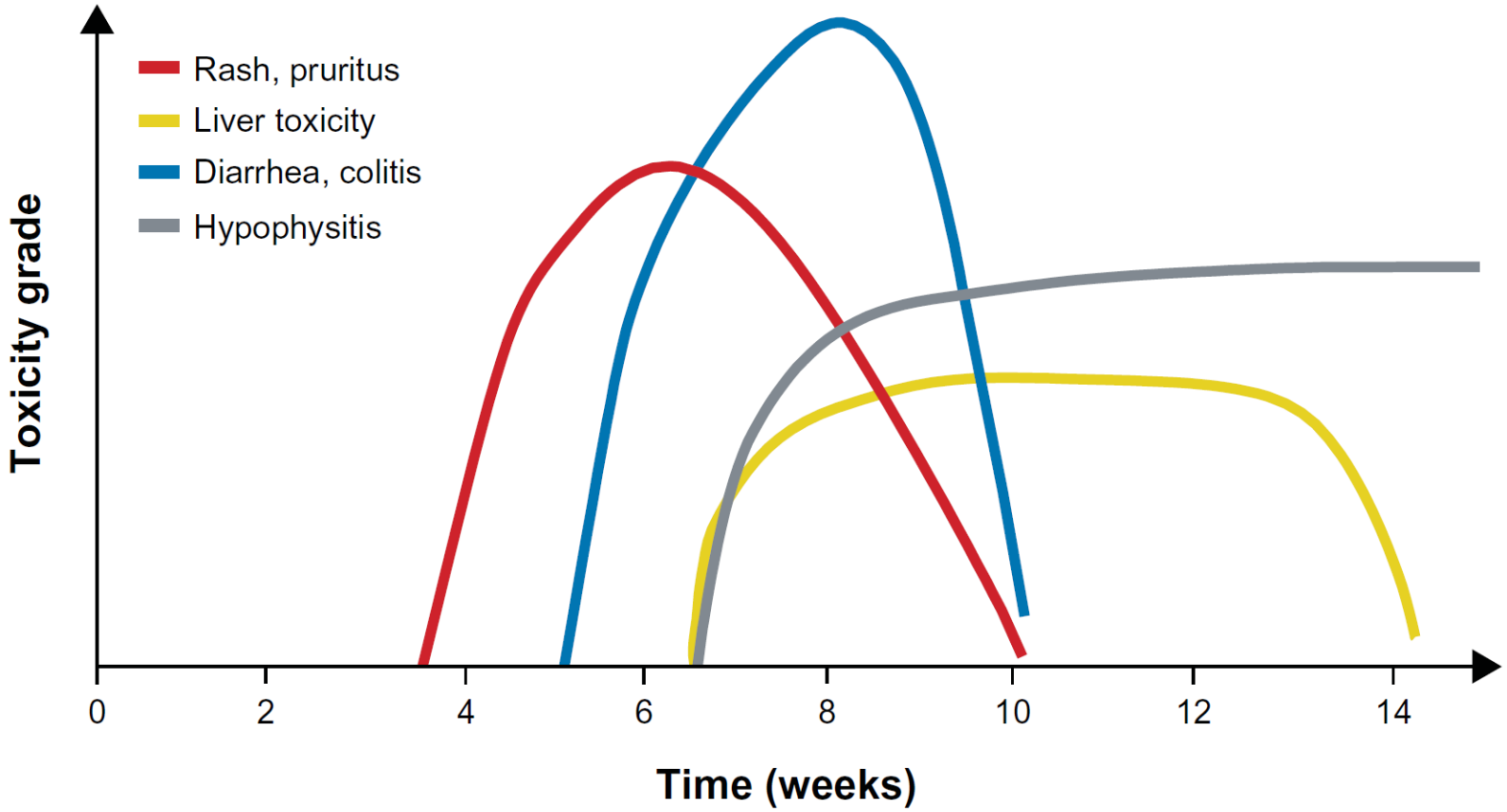


Häufigkeit irAEs Grad 3-5 irAEs



mod. nach Michot et al., Eur J Cancer. 2016;54:139-48

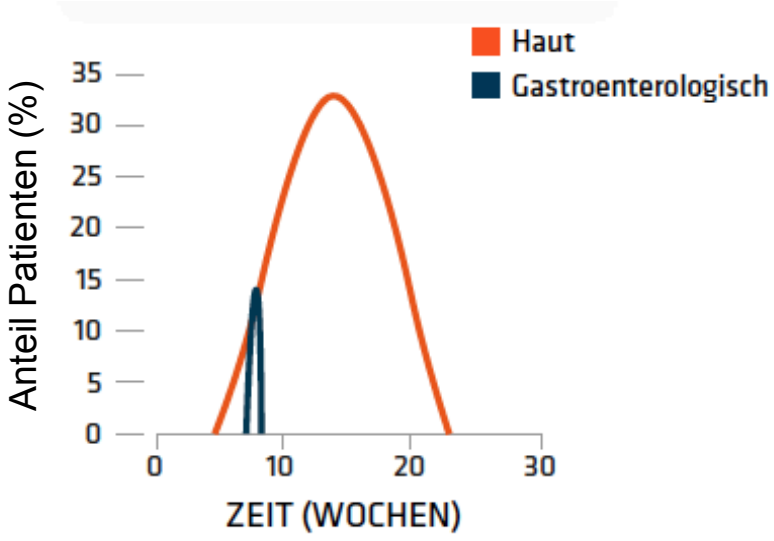
Kinetik von irAE: anti-CTLA 4



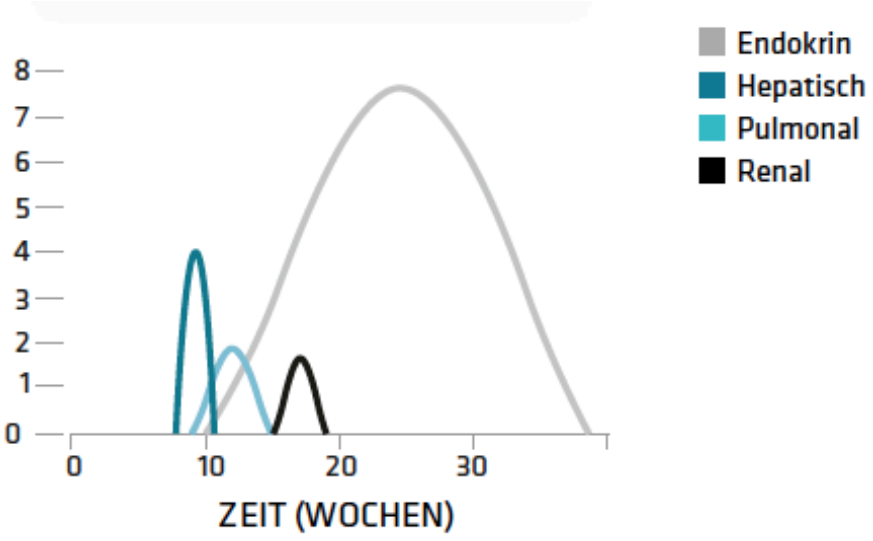
J.S. Weber et al., J Clin Oncol. 2012;30(21):2691–2697

Kinetik von irAE: anti-PD1

Häufigste ausgewählte Nebenwirkungen (≥10%)



Weniger häufig auftretende ausgewählte Nebenwirkungen (<10%)



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

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

Kombi vs. Mono

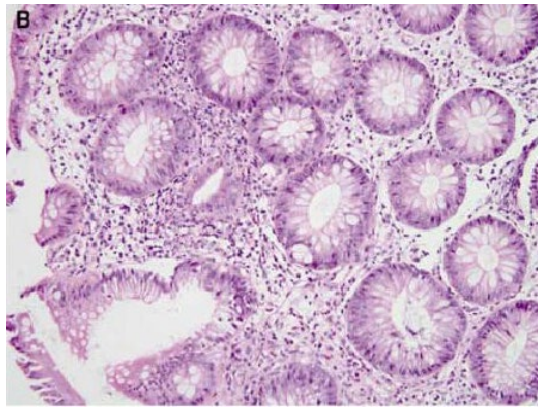
	NIVO+IPI (n=313)		NIVO (n=313)		IPI (n=311)	
Patients reporting event	**Any Grade**	**Grade 3–4**	**Any Grade**	**Grade 3–4**	**Any Grade**	**Grade 3–4**
Treatment-related adverse event (AE), %[1]	96	59	86	21	86	28
Treatment-related AE leading to discontinuation, %[1]	39	30	12	8	16	14
Treatment-related death, n[1]	2[a]		1[b]		1[b]	

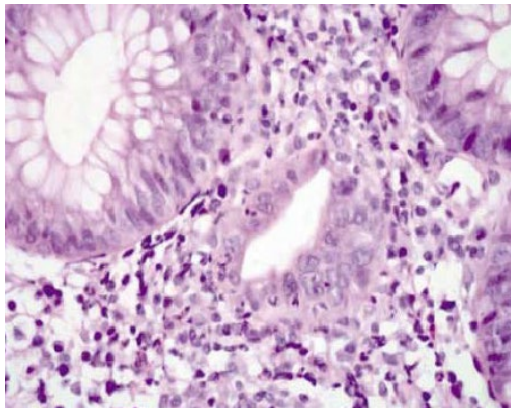
a Cardiomyopathy (NIVO+IPI, n=1); Liver necrosis (NIVO+IPI, n=1). Both deaths occurred > 100 days after the last treatment b Neutropenia (NIVO, n=1); colon perforation (IPI, n=1)

1. Modifiziert nach Wolchok JD et al. N Engl J Med, 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709684
2. Larkin J et al. AACR, 2017; Abstract #CT075, oral presentation

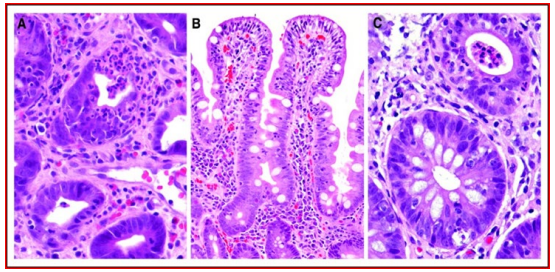
irAE: Darm

Koloskopische Ansicht eines Darmödems mit Geschwürbildung im Colon descendens.





Histopathologische Analysen zeigen eine aktive herdförmige Colitis (links) mit Kryptenzerstörung, Verlust von Becherzellen und neutrophilen Infiltraten im Kryptenepithel (rechts)



Ribas, A. et al. J Clin Oncol; Dec 10, 2005
Beck, K.E. et al. J Clin Oncol; May 20, 2006

Maker AV, et al. Ann Surg Oncol 2005;12:1005-16

Diarrhoe bei immunvermittelter Colitis

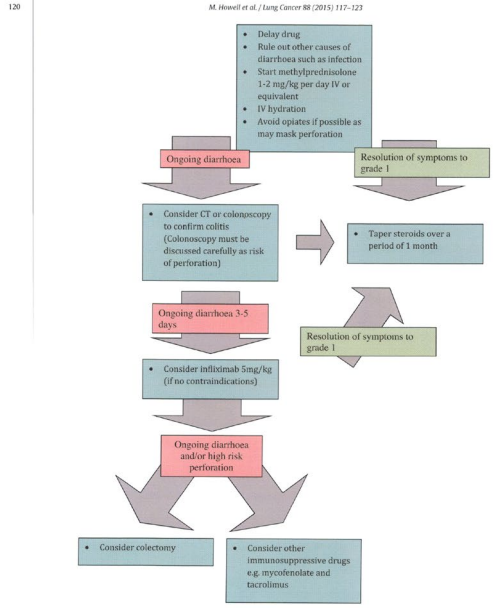
Loperamid erlaubt, aber wenig wirksam

Budesonid kaum wirksam

CAVE Tinctura opii

besser:

- ➔ Infliximab
- ➔ Mycophenolat
- ➔ Tacrolimus



120 M. Howell et al. / Lung Cancer 88 (2015) 117–123

Fig. 1. Grade 3 and 4 diarrhoea algorithms.

and cortisol replacement therapy are needed. Replacement of sex hormones, prolactin and growth hormone should be assessed dependent on symptoms. Hypophysitis is usually irreversible, requiring lifelong hormone replacement [36]. Once a patient's hormone replacement needs are addressed, immunotherapy can be resumed.

Immunotherapy may cause an adrenal crisis either by direct adrenal toxicity or secondary to pituitary damage. In addition, where high dose steroids have been used to treat irAEs and are tapered too quickly, an adrenal crisis may be precipitated.

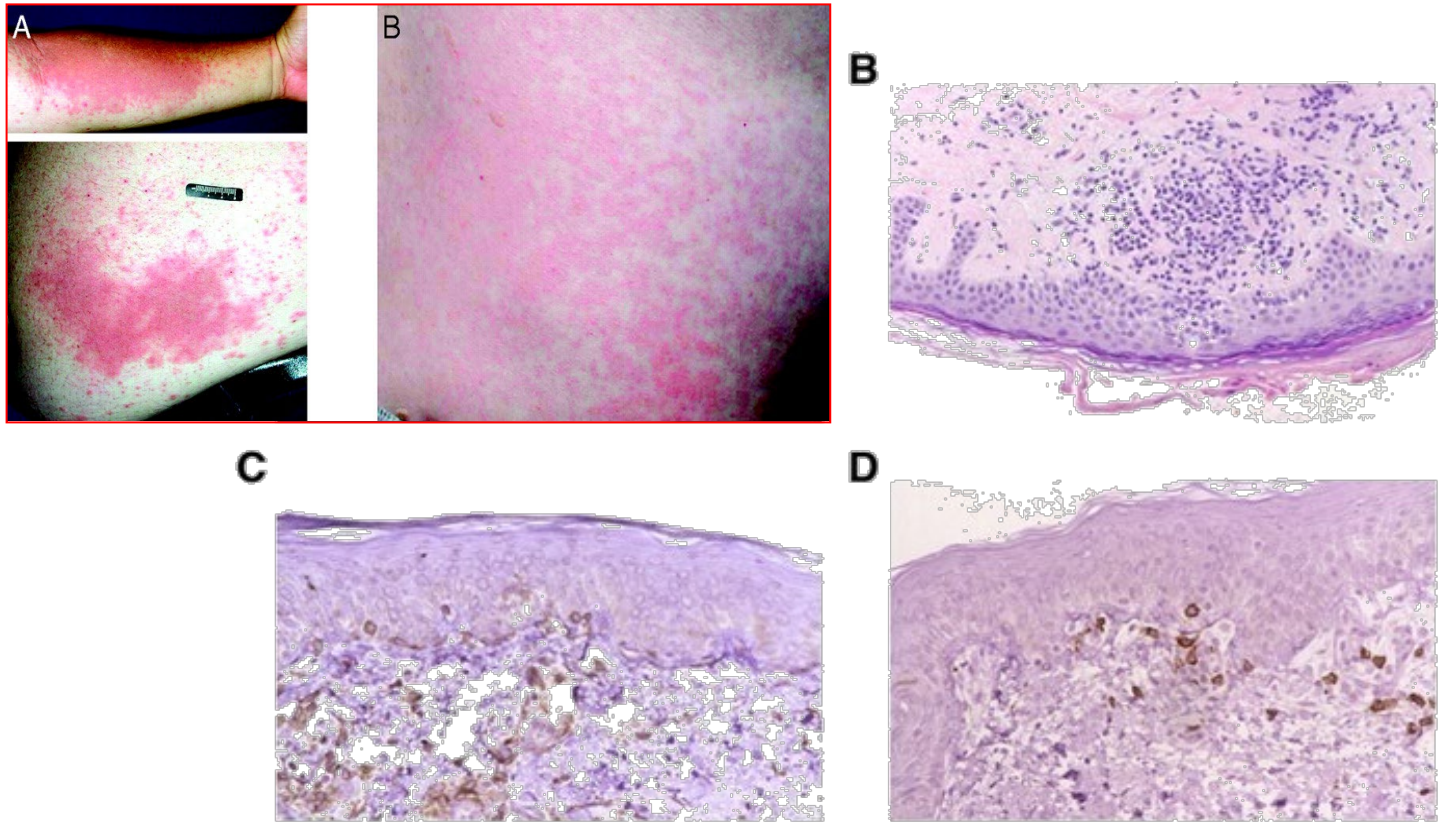
Thyroid dysfunction similar to that seen with Hashimoto's thyroiditis may develop with immunotherapy [11,21]. Initial hyperthyroidism, due to release of T4, should be managed with beta blockade. There is no role for thionamides. Hypothyroidism invariably follows and requires thyroxine replacement therapy.

4.5. Pulmonary

There is little reported pulmonary toxicity with ipilimumab. However, pneumonitis is an uncommon but serious effect with

Matthew Howell et al. Lung Cancer 88 (2015) 117–123

irAE: Haut



(A) Netzartiger erythematöser Ausschlag

(B) Perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat, das in die Epidermis reicht

(C) CD4+ T-Zellen neben sterbenden Melanozyten

(D) CD8+ T-Zellen neben sterbenden Melanozyten

Hodi FS, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:4712-7

irAE: Gelenke

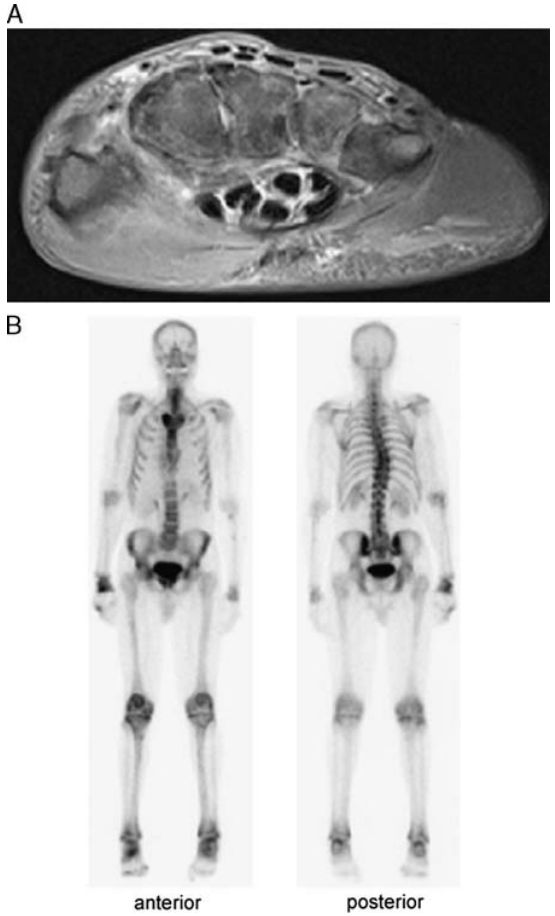


FIGURE 1. Magnetic resonance imaging (MRI) and bone scan results of case 1 taken at onset of arthritis (after 16mo of treatment).

A, MRI (T2 FAT saturation) of the carpus showing synovitis, marked soft tissue and bone edema, and tenosynovitis.

B, 957-MBq Technetium hydroxydiphosphonate bone scan showing a diffuse increase in tracer uptake in a periarticular distribution around the knees, ankles, right wrist, right third metacarpophalangeal joint, right sternoclavicular joint, and to a lesser extent both hips.

Matthew M. K. Chan et al. J Immunother 2015;38:37–39

irAE: Gelenke

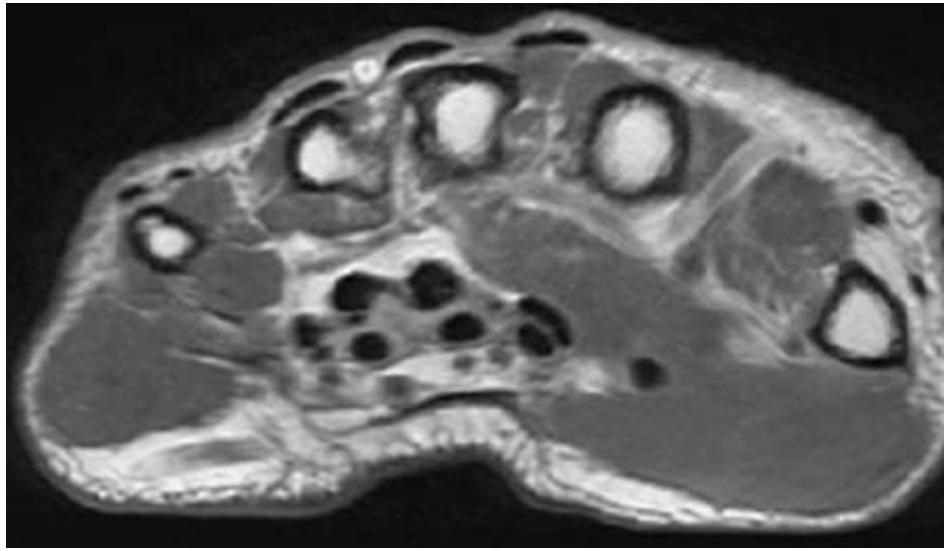


FIGURE 2. Magnetic resonance imaging (MRI) of wrist and knee at onset of arthritis (after 11mo of treatment) in case 2.
MRI (proton density weighted image) of the right wrist showing extensive synovitis involving the radiocarpal and intercarpal joint spaces extending around multiple flexor and extensor tendons causing tenosynovitis.

Matthew M. K. Chan et al. J Immunother 2015;38:37–39

IO-assoziierte rheumatische NW

Rheumatische und muskulo-skelettale Nebenwirkungen unter IO

Häufigkeit in klinischen Studien (n=33)

Arthralgien 1-43%

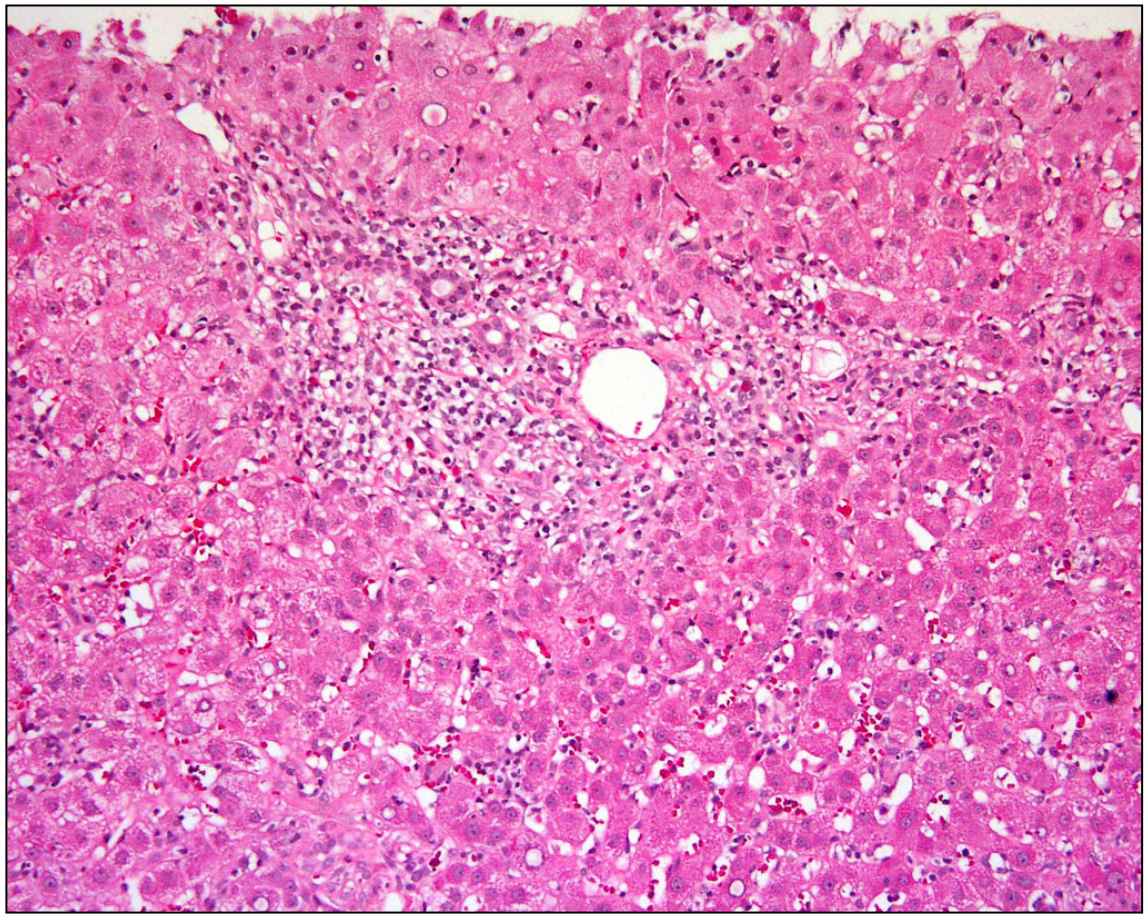
Arthritis 1-7%

Myalgien 2-21%

Vasculitis / Riesenzellarteriitis

Capelli et al. Arthritis Care & Research 2016

irAE: Leber



Blansfield JA et al. J Immunother 2005;28(6):593-8

Pneumonitis

Definition:

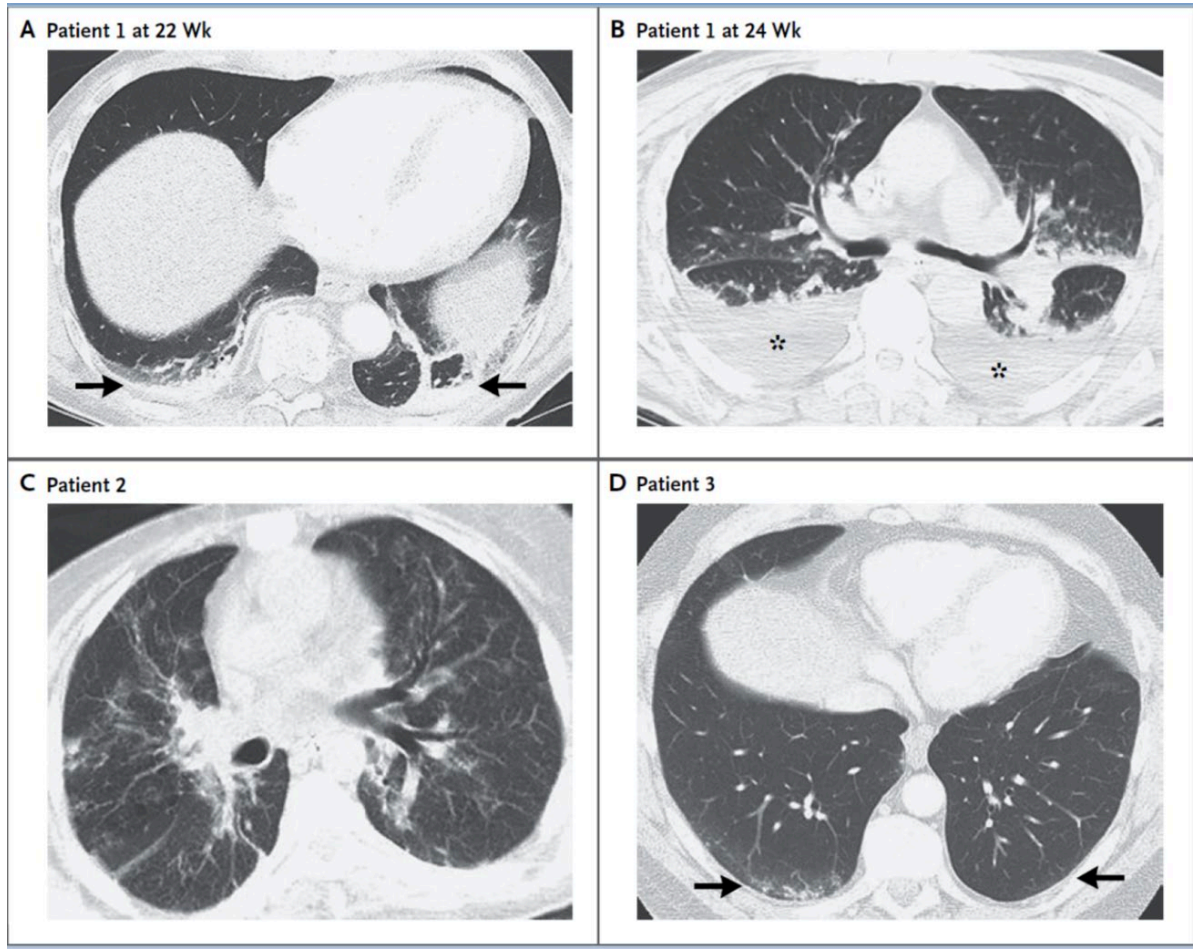
Entzündliche Veränderung der Lunge.

Auslöser sind keine Mikroorganismen, sondern i.d.R. pneumotoxisch wirkende Einflüsse wie Strahlung oder Medikamente, d.h. Noxen physikalischer und chemischer Art.

TKI und IO können nicht-infektiöse Pneumonitis auslösen

Symptome: Husten (meist trocken), Atemnot, Fieber

ir Pneumonitis



Nishino M et al., NEJM 2015

Pneumonitis oder Progress?

irAE: Herz

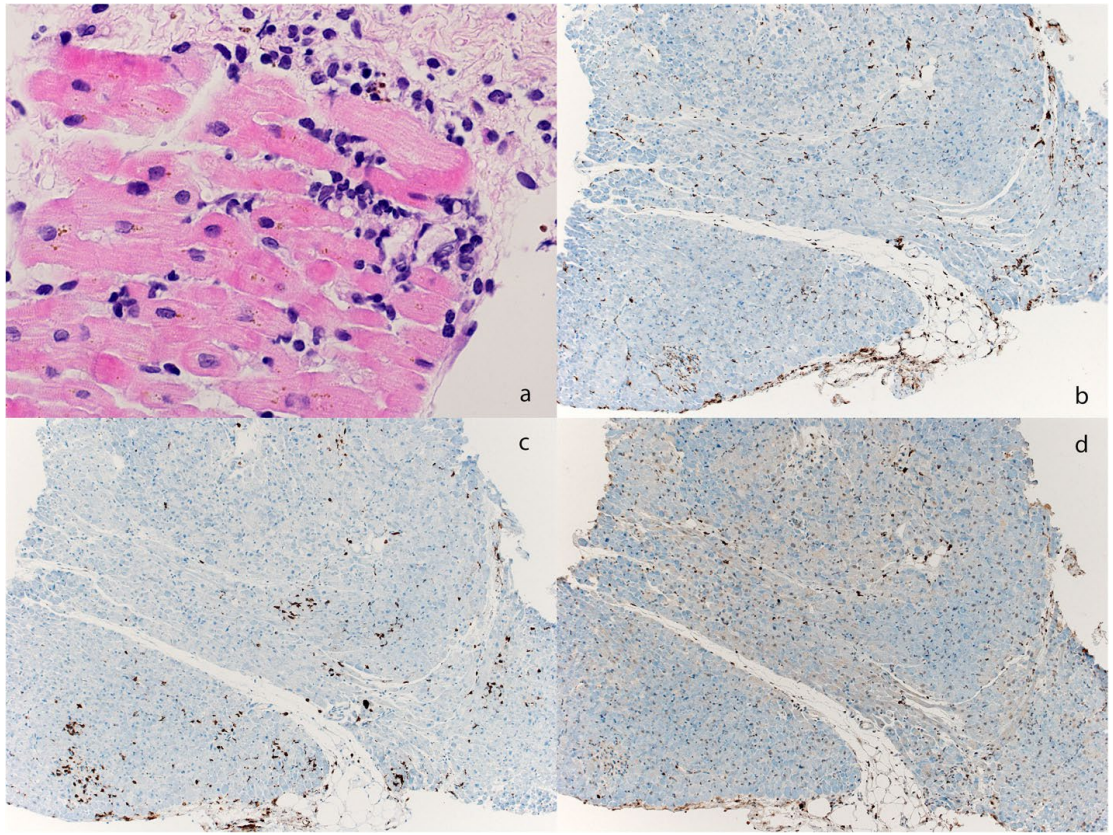


Figure 3 Histological analysis of endomyocardial biopsy.

Infiltrate von aktivierten Lymphozyten
in Myokard und Perikard

Läubli et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2015) 3:11

irAE: Herz

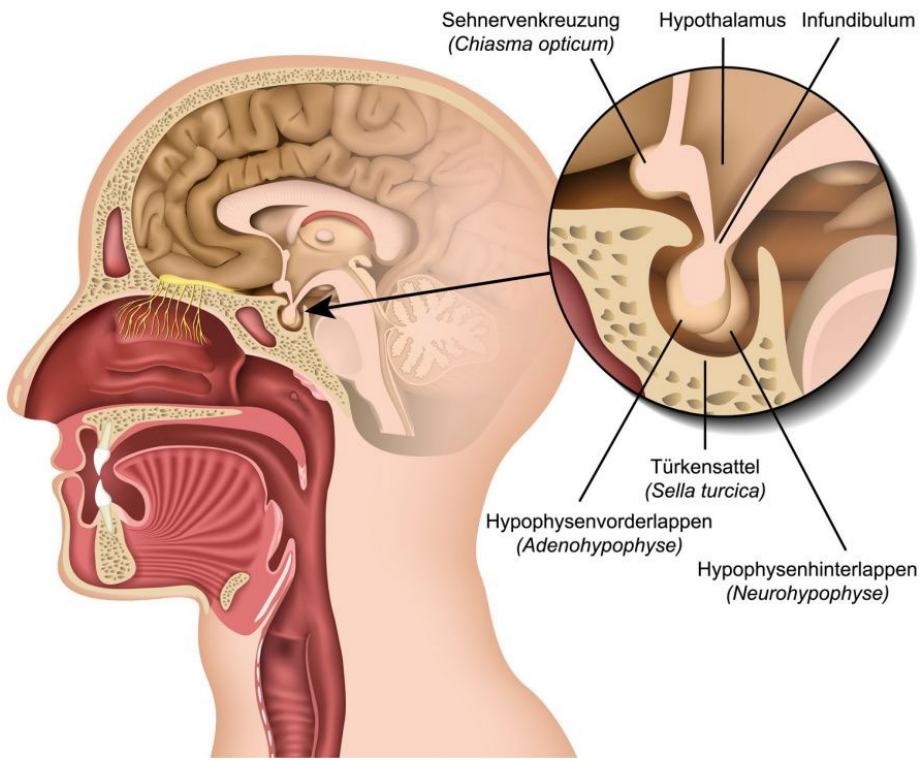
Läubli et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2015) 3:11

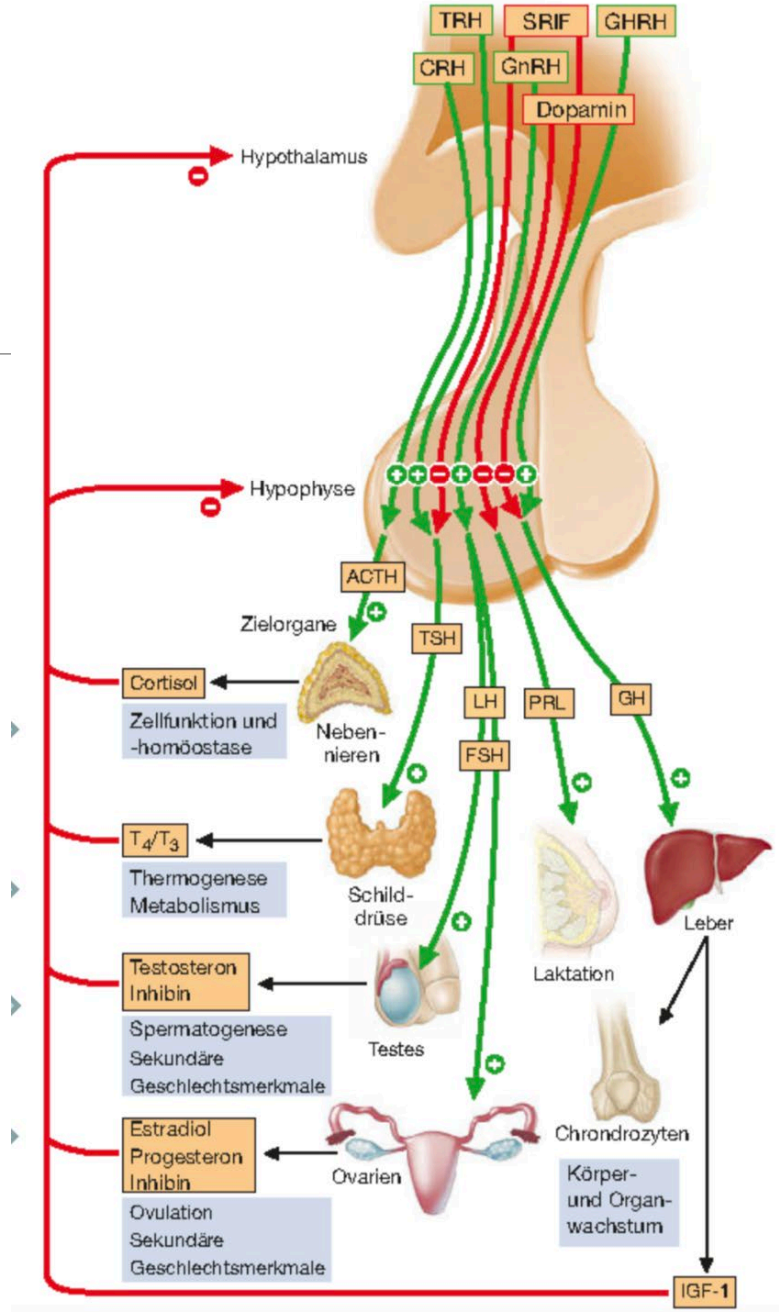
EKG

Close
Record EKG
Great Signal
24
70 BPM
How are you feeling?
For example, say "Dizzy".
Kardia
Kardia
10:09
63
BPM
27
I'm feeling...

Close
10:09
It looks like you've taken a hard fall
SOS
EMERGENCY SOS
I fell, but I'm OK
ECG
10:09
Hold your finger on the crown.
76 BPM
10:09
22sec
It helps to rest your arms on a table or your legs.

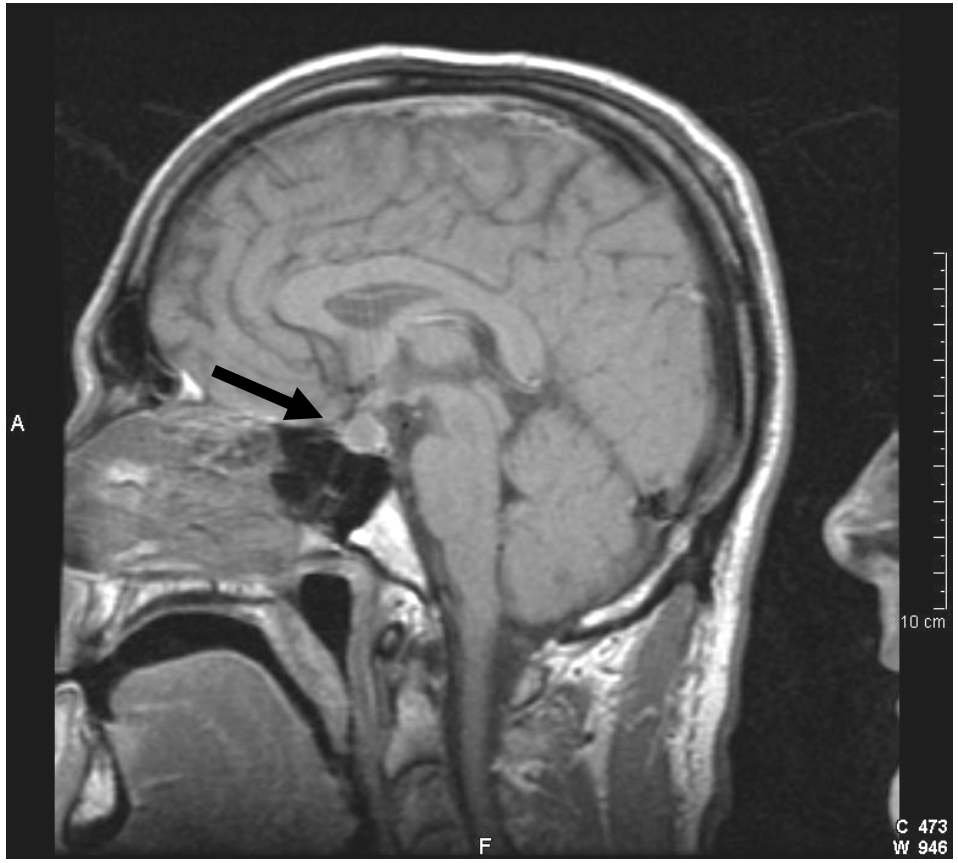
irAE: Hormonsystem





Suttorp et al, Harisson: Innere Medizin 2016

irAE: Hirnanhangsdrüse



Blansfield JA et al. J Immunother 2005;28(6):593-8

IO-assoziierte Hypophysitis

Kopfschmerzen, Übelkeit, Schläfrigkeit,
Sehstörungen (z.B. Doppelbilder), Abgeschlagenheit

Selten unter IO Monotherapie, unter Kombinationen häufiger

Spätes Auftreten ca. 6-8 Wochen nach Therapiebeginn

Potentiell gefährliche Folgen: Unterfunktion von Schilddrüse und Nebennieren

NNR-Insuffizienz (Unterfunktion)

Kann eine Notfall-Situation sein !

Anfänglich Prednison hochdosiert

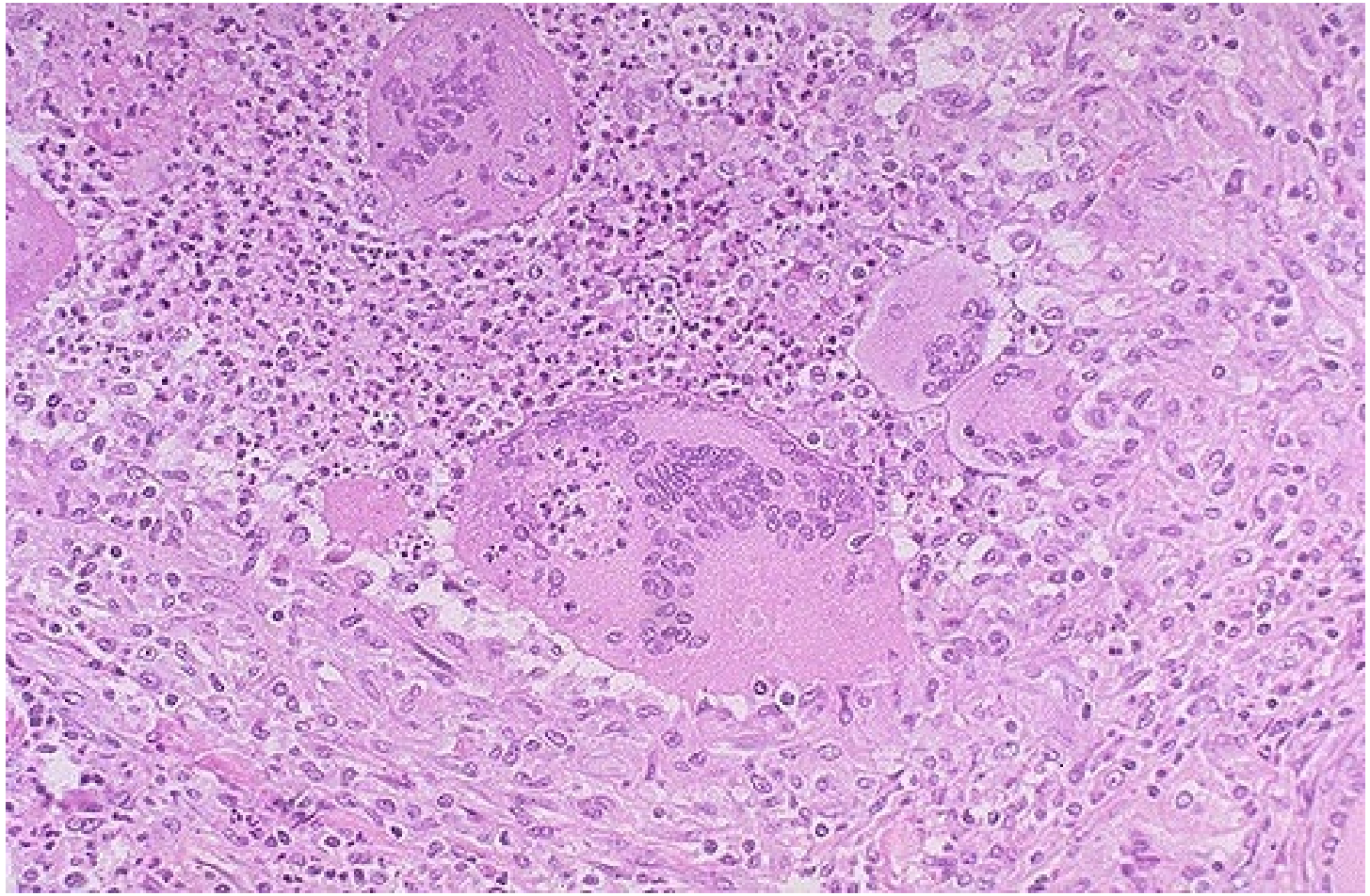
Zur Substitution Hydrocortison

Anpassung bei Fieber

Bei Diarrhoe/Erbrechen: i.v. Substitution

Bei Erbrechen: Rectodelt® Supp

IO-assoziierte Thyreoiditis



Potentiell gefährliche Folgen: Hyperthyreose / Thyreotoxische Krise

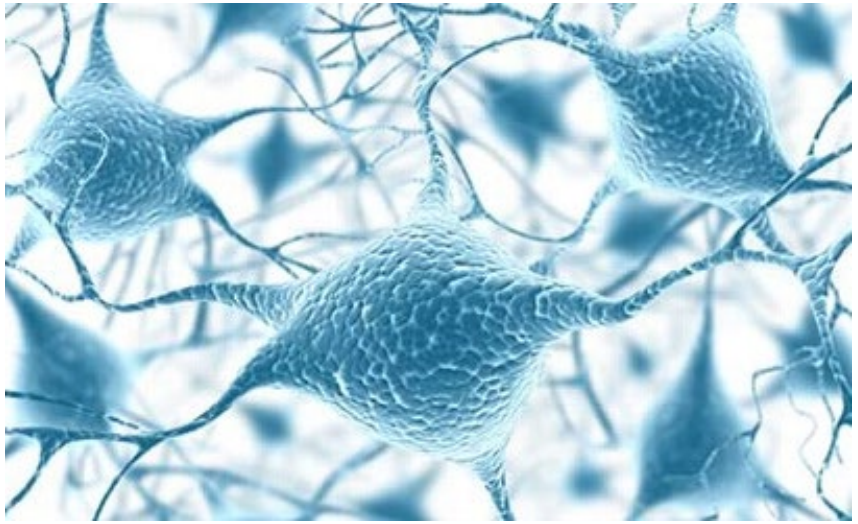
Labor-Screening endokriner NW

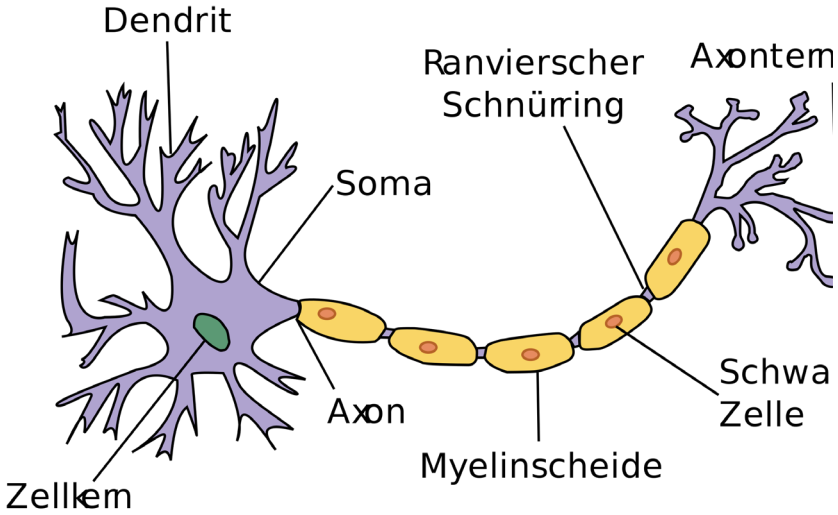
Vor Therapiebeginn

TSH basal, fT3/fT4, Cortisol, Serum-Na

Bei Symptomatik und spätestens nach 3 Monaten

ACTH, Cortisol, TSH basal, fT3, fT4, FSH, LH, Testosteron/Östradiol





IO-assoziierte neurologische NW

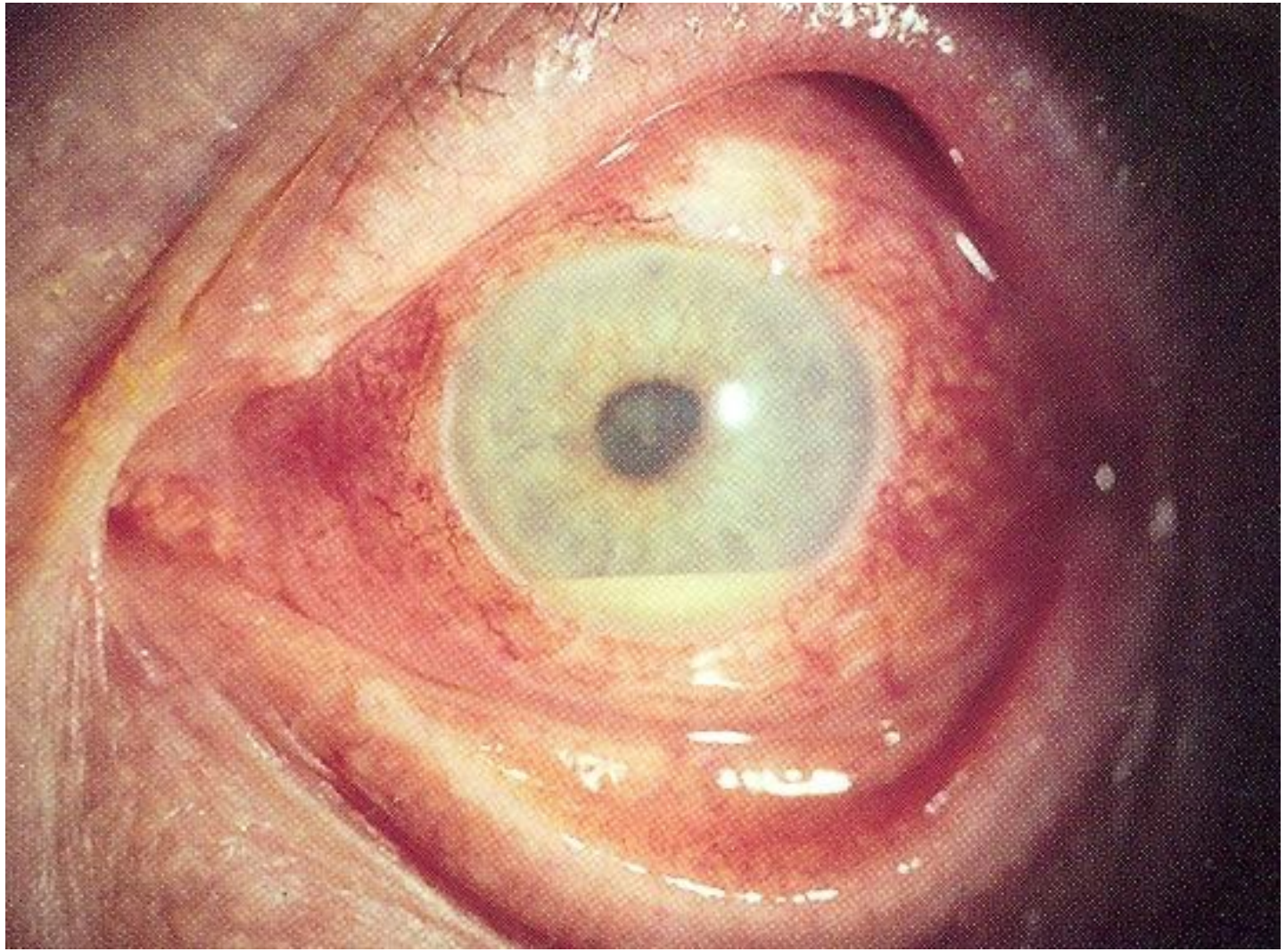
Ähneln neurologischen Krankheitsbildern, z.B.

Myasthenia gravis

Guillain-Barré-Syndrom

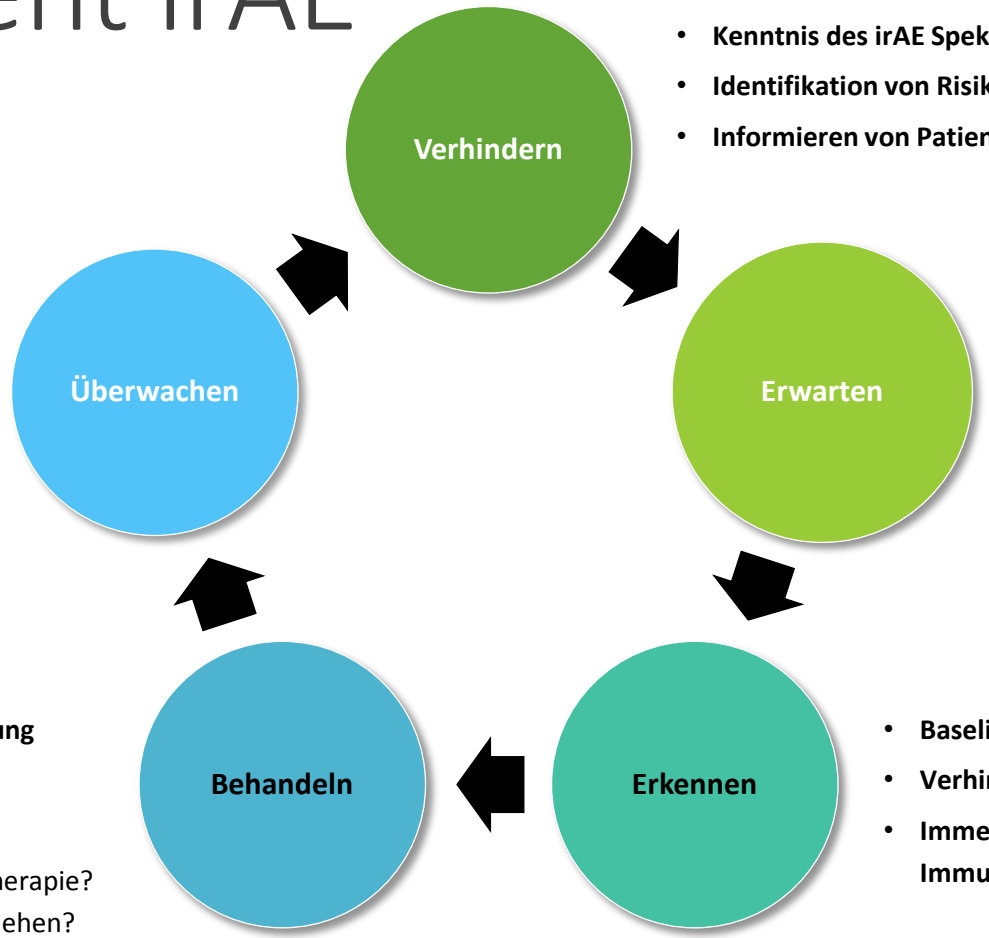
Neurologische Tests

… ggf. Konsile HNO / Neurologie



ir Uveitis

Management irAE



Verhindern

- **Kenntnis des irAE Spektrums**
- **Identifikation von Risikofaktoren für Immunitätsstörungen**
- **Informieren von Patienten und HCPs**

Erwarten

- **Baseline Check-Up Untersuchung**
- **Follow-up Untersuchung während der Behandlung**
- **Follow-up Untersuchung nach der Behandlung**

Erkennen

- **Baseline Werte = Referenzwerte**
- **Verhinderung der Verschlechterung**
- **Immer potentielle Toxizitäten durch Immunitätsstörungen berücksichtigen**

Behandeln

- **symptomatische Behandlung**
- **Patienteninformation**
- **Abwägen:**
  - Beendung der Immuntherapie?
  - Fachspezialisten hinzuziehen?
  - Kortikosteroide?
  - Andere immunosuppressive Medikamnente?

Überwachen

- **Kinetik der Besserung**
- **Rückfall, Wiederauftreten**
- **Komplikationen der Immunsuppression**

mod. nach Champiat et al., Ann Oncol. 2016;27(4):559-74

Management

irAE

	irAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut	Hautausschlag	Papula/Macula <10% KOF, ± Symptome (z.B. Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl)	Papula/Macula >10%-<30% KOF, ± Symptome ↓instrumentelle Aktivität	Papula/macula >30% KOF, ± Symptome ↓Basisaktivität	
Renal	Nephritis	Kreatinin >1-1,5 x Ausgangswert	Kreatinin >1,5-3,0x Ausgangswert	Kreatinin >3,0-6,0x Ausgangswert	Kreatinin >6,0x Ausgangswert
Gastrointestinal	Diarrhoe	<4 Stühle/Tag	4-6 Stühle/Tag	>=7 Stühle/Tag; Inkontinenz; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Kolitis	Asymptomatisch, lediglich bildmorph./ endoskop. Nachweis	Abdominalschmerz, Blut- oder Schleimbeimengung im Stuhl	Starker Abdominalschmerz; Stuhlunregelmäßigkeiten; peritoneale Reizung	Lebensbedrohliche Folgen, Perforation
Hepatisch	Hepatitis	ASAT/ALAT bis 3x ULN u./o. Bilirubin bis 1,5 x ULN	ASAT/ALAT 3-5 x ULN u./o. Bilirubin 1,5-3 x ULN	ASAT/ALAT 5-20 x ULN u./o. Bilirubin 3-5 x ULN	ASAT/ALAT >20 x ULN u./o. Bilirubin >5x ULN
Endokrin	Hypophysitis	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch (z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Sehstörung, Hypotonie); Substitution, ↓instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hypothyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hyperthyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
Pulmonal	Pneumonitis	Asymptomatisch, nur bildmorphologischer Nachweis	Moderat symptomatisch (Husten u./o. Dyspnoe); instrumentelle ADL	Schwer symptomatisch; Einschränkung der ↓Basisaktivität; O_2-pflichtig	Lebensbedrohliche Einschränkung der Atemfunktion; intubationspflichtig
	irAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4

- Fortführung der Immuntherapie
- Unterbrechung der Immuntherapie; symptomorientierte Therapie;
- Beendigung der Immuntherapie, symptomorientierte Diagnostik und Therapie (s. Fachinformation)

Kortisontherapie:
Topische Steroide (z.B. Hydrocortison-Salbe 1%-Salbe oder Betamethason 0,1%-Salbe) u./o. bei Juckreiz topische/orale H1-Antihistaminika

- 0,5-1,0mg/kg/Tag Methylprednisolon – bei Diarrhoe, Colitis, Hepatitis bei anhaltenden Beschwerden bzw. Laborwertveränderungen
- 1,0-2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon – bei Endokrinopathien bei V.a akute Entzündung
- 2,0-4,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon

Oppel-Heuchel, H. & Grimm, M.-O. Der Urologe. 2016;55(5):677-690

Auf einen Blick

Eine frühzeitige Erkennung von Nebenwirkungen und eine adäquate Behandlung gehören zu einem sicheren Einsatz immunonkologischer Wirkstoffe.

Immunvermittelte Nebenwirkungen sollten nach Ausschluss anderer Ursachen immunsuppressiv behandelt werden.

Nebenwirkungen bei der Immuntherapie können jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten, daher sollten Patienten mindestens 5 Monate lang nach der letzten Dosis überwacht werden.

Der Großteil der behandlungsbedingten Nebenwirkungen ist mit Arzneimittel-Unterbrechung ± Kortikosteroid beherrschbar und reversibel.

Algorithmen für das Nebenwirkungsmanagement in den verschiedenen Organsystemen sind verfügbar.

➔ Fachinformationen beachten!

pflege-onkologie.de

Bristol-Myers Squibb

Informationen für Pflegekräfte | Indikationen | Krebstherapie | Nebenwirkungen

WILLKOMMEN

PFLEGE ONKOLOGIE

Auf den folgenden Seiten finden Sie Informationen, Hinweise und Hilfestellungen für den onkologischen Alltag für Pflegende und medizinische Fachangestellte im ambulanten und stationären Bereich.

IMMUNONKOLOGIE

Die Immunonkologie nutzt die körpereigenen Abwehrkräfte zur Bekämpfung der Krebszellen

ANIMATIONEN UND VIDEOS

Hilfreiche Informationen und Inhalte für Sie aufgearbeitet in Animationen und Filmen.

ONKOLOGISCHE NOTFÄLLE

Erkennen Sie die Warnzeichen tumor- oder therapiebedingter onkologischer Notfallsituationen, um ein schnelles Eingreifen zu ermöglichen.

www.pflege-onkologie.de

Nebenwirkungen von Zielgerichteter Therapie (z.B. TKI)

WICHTIG ZU WISSEN,

DA ES BEI KOMBINATIONEN UND SEQUENZTHERAPIEN

ÜBERLAPPENDE TOXIZITÄTEN GEBEN KANN

Hemmung von Kinasen

Kinom = Summe aller zellulären Kinasen

Dualer TKI - **Multitarget TKI**

Sunitinib bindet an 57 % des Kinoms

Hand Fuß Syndrom: Erythrodermie

Robert C et al, Lancet 2005;6:491–500.

Hand Fuß Syndrom: Epidermolysen

http://www.springerimages.com/Images/MedicineAndPublicHealth/1-10.1007_s00105-009-1754-9-3

Hand Fuß Syndrom: Rhagaden, Fissuren

Makulöses Exanthem

Xerosis cutis

Hautpflege von Anfang an

Lipid- und/oder Harnstoff-haltige Präparate
in eskalierender Reihenfolge - Beispiele

- Lotio / Salbe 5 % Urea (z.B. Eucerin Urea Lotio®)
- Emulsionen / Basissalben (z.B. Neutrogena Emulsion®)
- Lipolotio (z.B. Lipikar® oder Excipial Lipolotio®)
- Hautöle (z.B. Preval Hautöl®)
- Ölbäder

Erythem, Exanthem, Xerosis

- Hautpflege
- Topische Steroide,
  z.B.
  Diflucortolon-21-Pentanoat
  oder
  Prednisolon/Estradiol
- Kühlung
- Druckentlastung
- Pyridoxin (Vit. B6)

Erythem, Exanthem, Xerosis

Bitte meiden:

- alkoholische Lösungen
- austrocknende Externa
- allergisierende Externa
- häufiges Waschen

Rash

WOLLENBERG A, KROTH J, MOOSMANN N, ET AL. (2007) HAUTARZT 58: 615-618

Stufenschema bei Rash

Systemisch
Isotretinoin
Steroid

Topisch
Steroid
Calcineurininhibitor
Retinoid

Systemisch
Doxy- / Minocyclin

Topisch
Steroid
Calcineurininhibitor
Retinoid

Systemisch
Doxy- / Minocyclin

Basispflege

Topisch
Metronidazol
Nadifloxacin
Erythromycin

Basispflege

Topisch
Metronidazol
Nadifloxacin
Erythromycin

Basispflege

Topisch
Metronidazol
Nadifloxacin
Erythromycin

Mild | **Moderat** | **Schwer**

POTTHOFF K, HOFHEINZ R, HASSEL JC, VOLKENANDT M ET AL. ANN ONCOL (2011) 22 (3): 524-535

Paronychie (anti-EGFR-mab)

ROBERT C ET AL: LANCET ONCOL 2005; 6: 491–500

Subunguale Splinterhämorrhagien (TKI)

Robert C et al: Lancet Oncol 2005; 6: 491–500

Querfurchen (Docetaxel)

SLEE PH, N ENGL J MED, N ENGL J MED 1997; 337:168

Onychodystrophie (Docetaxel)

L. RAFI ET AL; EUR J DERMATOL 2003;13:610–611

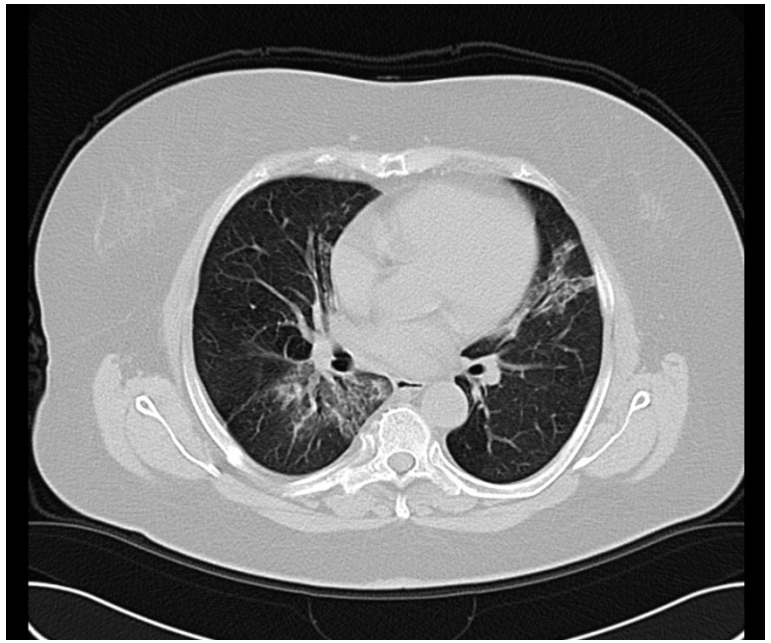
Onycholysen (Docetaxel)

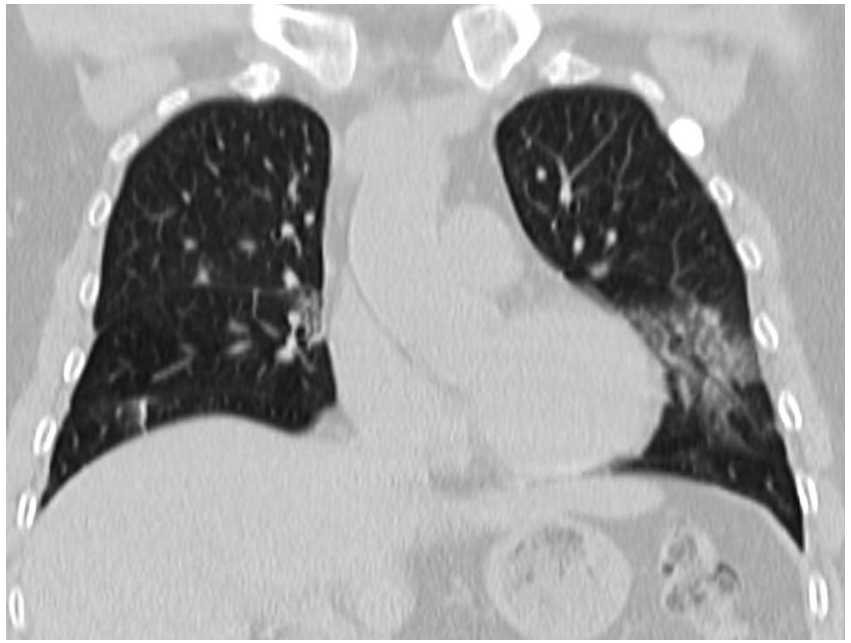
WINTHER D ET AL., SUPPORT CARE CANCER. *2007*;15(10):1191-1197

Nageltoxizität

- Nägel kurz halten und regelmäßig pflegen
- Mechanische Belastung reduzieren
- Nagellack zur Verstärkung des Nagels
  - Antimykotische Nageltinktur (z.B. Nagel-Batrafen®)
  - Antimykotischer Nagellack (z.B. Visurea-Nagellack®)
  - Nagel Balsam (z.B. Preval-Onyx-Nagelbalsam®)
- Topische Therapie mit Antiseptika
  -z.B. Fusidinsäure-Creme (Fucidine®), Gentamycin-Creme
- Kühlpads („Frozen Gloves“) vor Docetaxel

Nicht-infektiöse Pneumonitis



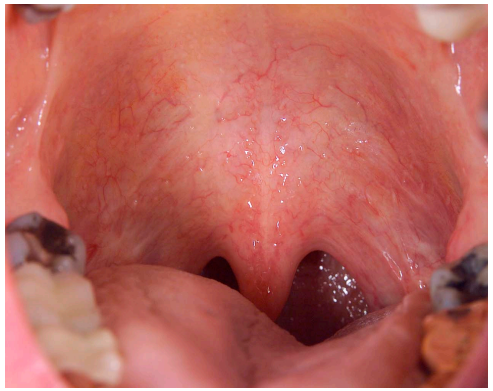


Bilder mit freundlicher Genehmigung von Dr. M. Geberth

Orale Mucositis: Klasseneffekte

M-TOR (z.B. Everolimus):
Schmerzhaft, z.T. ulcerative, selten Geschmacksstörung
➔ sichtbare Mucositis

TKI (z.B. Lapatinib):
Geschmacksstörung und Überempfindlichkeit
➔ “funktionelle Mucositis”



Stomatitis

Patientenaufklärung	Therapie und Dosisanpassung	Expertentipps
• Zahnärztliche Konsultation vor Therapiebeginn • **Gründliche & schonende Mundpflege** (weiche Zahnbürste) • **Feuchthalten der Mundschleimhaut** (regelmäßige Spülungen mit Salbeitee, isotonischer Salzlösung)	• Mundspülungen (alkohol- und peroxidfrei) und topische Behandlung • Grad 2: Nach Möglichkeit Fortsetzung der Therapie oder Unterbrechung bis Erreichen von ≤ Grad 1 • Grad 3: Unterbrechung erwägen bis Erreichen von ≤ Grad 1: Wiederaufnahme in reduzierter Dosis • Grad 4: Therapie mit Everolimus beenden	• Patientin psychologisch auf Möglichkeit einer Stomatitis einstellen • Stomatitis tritt meist während der ersten 8 Wochen der Therapie auf; mit Fortdauer der Behandlung nimmt die Häufigkeit der Nebenwirkung ab • Läsionen heilen meist innerhalb von 10-14 Tagen ab • Kühlen mit Eiswürfeln oder gefrorenen Ananasstücken • Mundspülungen und Lutschtabletten mit Lokalanästhetika

Porta C et al. Eur J Cancer 2011; 47:1287-1298 Di Lorenzo G et al. Eur Urol. 2011 Apr;59(4):526-540 Grünwald V et al. Onkologie 2013; 36: 303-306

Diarrhoe

Loperamid ➔ „nach jedem Durchfall“

Tinctura Opii (BTM)

Nicht resorbierbare Steroide, z.B. Budesonid (Entocort®)

Octreotid (Sandostatin®) s.c.

Flüssigkeit / Elektrolyte substituieren !

CAVE: Die Behandlung der Chemotherapie-bedingten Diarrhoe unterscheidet sich von der durch Checkpointinhibitoren bedingten Diarrhoe

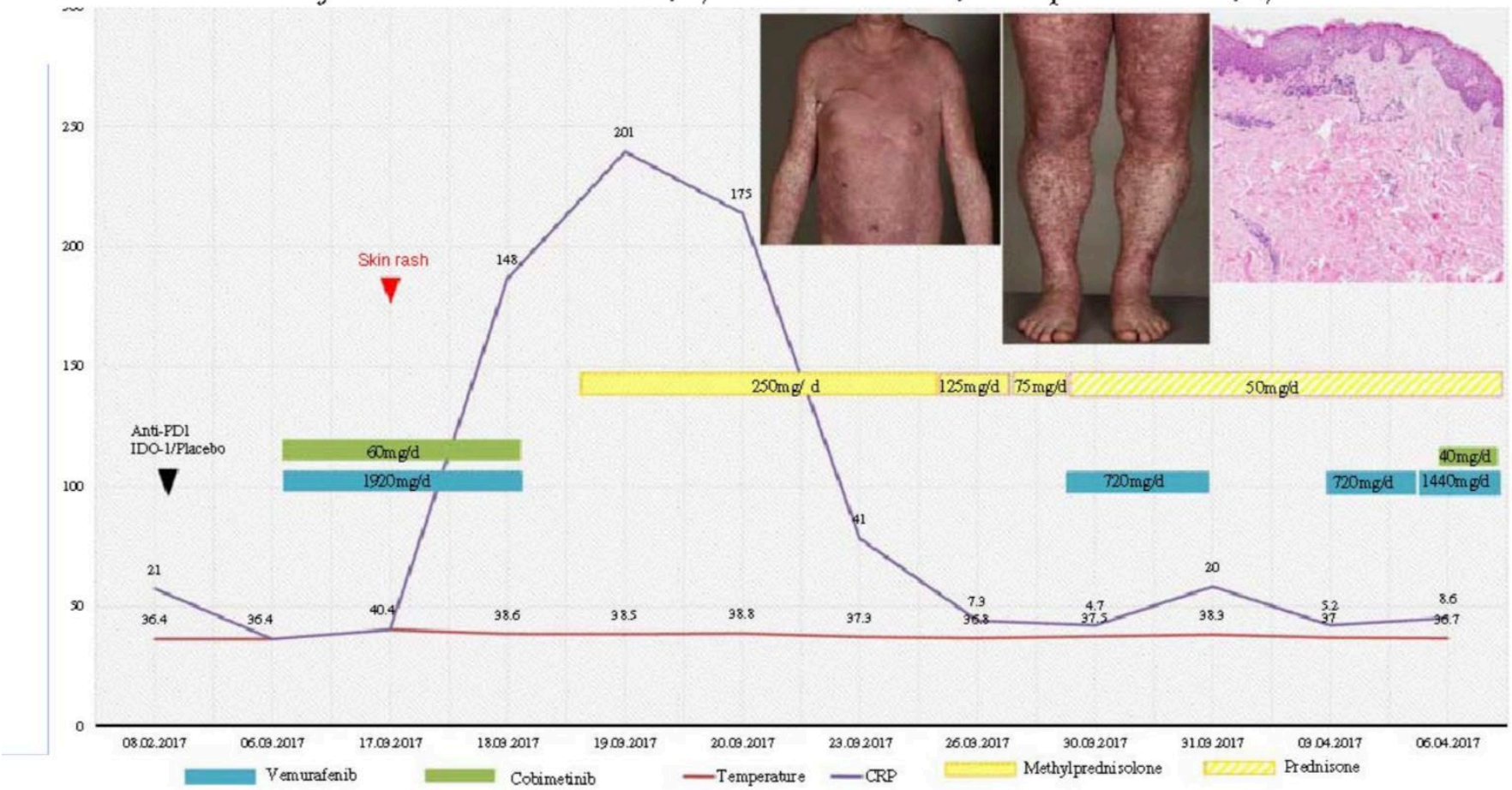
BENSON ET AL: RECOMMENDED GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF CANCER TREATMENT-INDUCED DIARRHEA J CLIN ONCOL 2004;22:2918-26

Überlappende Toxizität

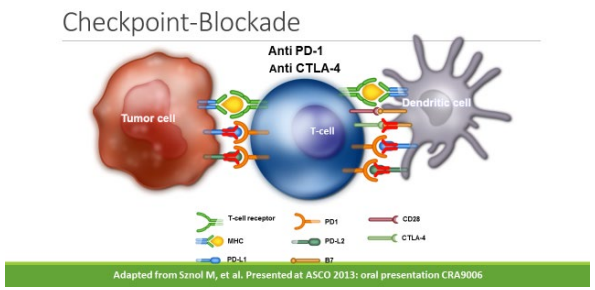
MÖGLICH BEI PARALLELER UND SEQUENZIELLER THERAPIE MIT TKI UND IO

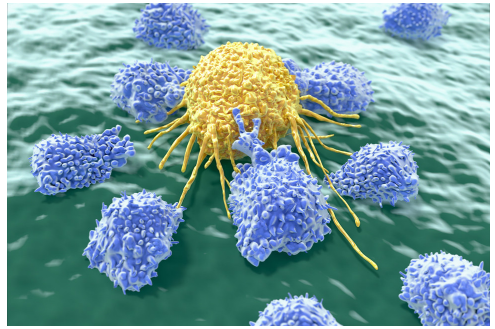
Cytokine Release Syndrome During Sequential Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors and Kinase Inhibitors for Metastatic Melanoma

Florentia Dimitriou, Alexandra V. Matter,* Joanna Mangana,* Mirjana Urosevic-Maiwald,*† Sara Micaletto,* Ralph P. Braun,*†*



Journal of Immunotherapy. 42(1):29–32, JANUARY 2019





Zusammenfassung

Immuntherapie stimuliert Abwehrzellen

Nobelpreis für die Entdeckung der Immunbremse, die mit Antikörpern gelöst wird

Bei verschiedenen Tumoren erfolgreich

Meist gut verträglich,
aber immunvermittelte Nebenwirkungen möglich, die es rechtzeitig zu erkennen gilt

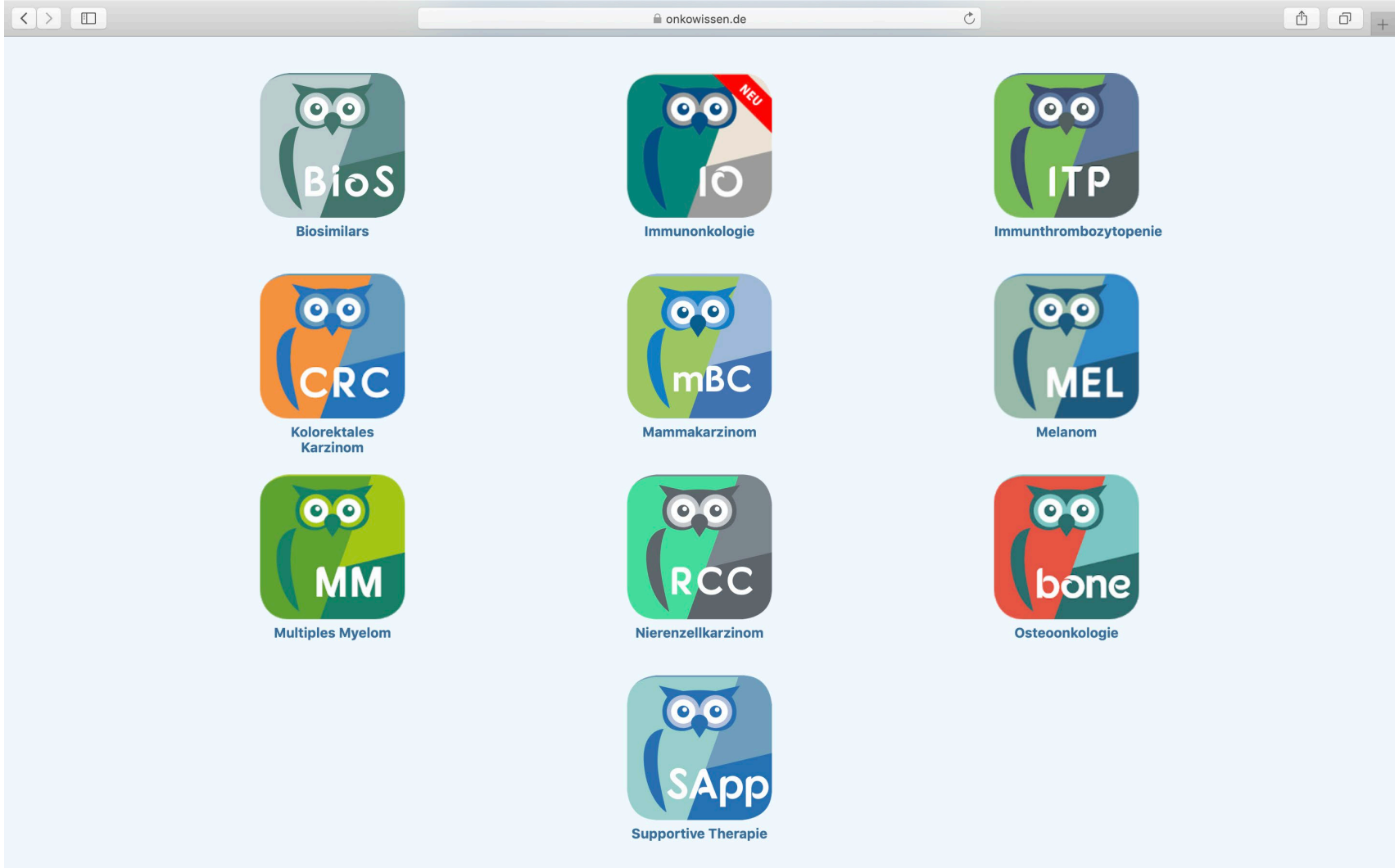
Kombinationen, u.a. mit TKI

Überlappende Toxizitäten möglich

Langzeitüberleben bei immer mehr Patienten

Infos bei www.pflege-onkologie.de

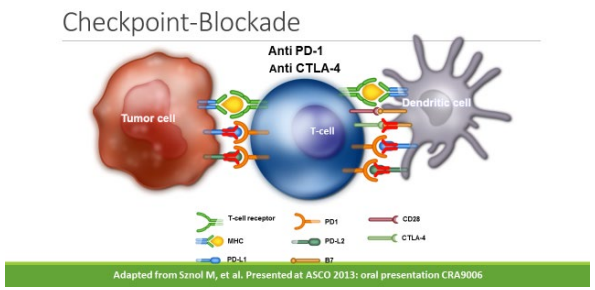
onkowissen.de

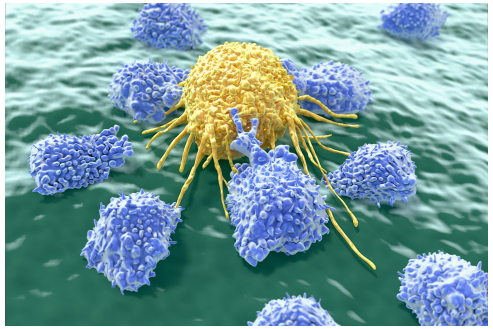


Benutzername: ow0077 Passwort: cacg

onkowissen.de

Benutzername: ow0077 Passwort: cacg





Herzlichen Dank

overkamp@onkowissen.de