

# Checkpoint-Inhibitoren

Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen

Lucie Heinzerling, Enrico de Toni, Georg Schett, Gheorghe Hundorfean, Lisa Zimmer

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie anti-programmed death-1 (anti-PD-1), anti-PD-Ligand 1 (anti-PD-L1) und anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (anti-CTLA-4)-Antikörper kann einerseits das Überleben von Tumorpatienten verlängern. Andererseits induzieren Checkpoint-Inhibitoren durch Aktivierung des Immunsystems bei 86–96 % der Patienten autoimmune Nebenwirkungen. Bei 17–59 % der Patienten sind diese schwer oder lebensbedrohlich.

**Methode:** Es erfolgte eine Literaturrecherche in PubMed und eine Auswertung des Nebenwirkungsregisters.

**Ergebnisse:** Checkpoint-induzierte, autoimmune Nebenwirkungen manifestieren sich in allen Organsystemen, am häufigsten als Hautnebenwirkungen (46–62 %), Autoimmunkolitis (22–48 %), Autoimmunhepatitis (7–33 %) und Endokrinopathien (Thyreoiditis, Hypophysitis, Adrenalitis, Diabetes mellitus; 12–34 %). Seltener sind Pneumonitiden (3–8 %), Nephritiden (1–7 %), kardiale Nebenwirkungen inklusive Kardiomyositiden (5 %) und neurologische Nebenwirkungen (1–5 %). Schwere bis hin zu tödliche Nebenwirkungen treten bei 17–21 %, 20–28 % und 59 % der Patienten unter anti-PD-1, anti-CTLA-4-Antikörpertherapie und der zugelassenen Kombinationstherapie auf. Mit dem richtigen Monitoring können diese allerdings früh erkannt werden und sind meist gut beherrschbar. Endokrine Nebenwirkungen erfordern meist eine dauerhafte Hormonsubstitution. Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie beendet haben, zeigten kein schlechteres Ansprechen ihrer Melanomerkrankung oder kein verringertes Überleben im Vergleich zu weiterbehandelten Patienten.

**Schlussfolgerung:** Das komplexe Management Checkpoint-induzierter Nebenwirkungen sollte durch erfahrene Zentren koordiniert werden. Der Aufbau eines interdisziplinären Tox-Teams mit Ansprechpartnern für die organspezifischen Fragestellungen hat sich als hilfreich erwiesen. Prospektive Registerstudien zur strukturierten Erfassung von Nebenwirkungen im klinischen Alltag fehlen aktuell und sind dringend erforderlich.

## Zitierweise

Heinzerling L, de Toni E, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L: Checkpoint inhibitors—the diagnosis and treatment of side effects. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 119–26. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0119

Immuncheckpoint-Inhibitoren aktivieren die Tumorabwehr, indem inhibitorische Interaktionen zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten an den sogenannten Checkpoints unterbrochen (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4, anti-TIM-3, anti-LAG-3) oder aktivierende Checkpoints stimuliert (CD27, CD40, GITR, CD137) werden. Immuncheckpoint-Inhibitoren werden bei verschiedenen Tumorentitäten wie dem Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Merkelzellkarzinom, Hodgkin-Lymphom und dem Blasenkarzinom (*eTabelle*) oder speziellen Patientenpopulationen, zum Beispiel mit Mikrosatelliteninstabilität (1) eingesetzt. Bei Patienten mit metastasiertem Melanom konnten der anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab, die anti-PD-1-Antikörper Nivolumab oder Pembrolizumab und die Kombinationstherapie (Ipilimumab/anti-PD-1-Antikörper) das Überleben verlängern sowie Ansprechraten von 19 % (2), 36–44 % (2, 3) und 58–61 % (2, 4) induzieren. Schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Einteilung gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ [CTCAE]; Grad 3/4) treten bei 17–21 % bei anti-PD-1-Monotherapie (2, 3), 20–28 % bei Ipilimumab-Therapie (2, 3), 45 % bei Ipilimumab (1 mg/kg) plus Pembrolizumab (4) und 59 % bei der zugelassenen Kombinationstherapie mit Ipilimumab (3 mg/kg) und Nivolumab auf (2) (*Tabelle 1*).

Immuncheckpoint-Inhibitoren induzieren häufig autoimmune Nebenwirkungen, die jedes Organsystem betreffen können. Diese unterscheiden sich unter anderem phänotypisch, histologisch und serologisch von den korrespondierenden spontan auftretenden Autoimmunerkrankungen. Mechanismen autoimmuner Nebenwirkungen umfassen die Aktivierung von T-Lymphozyten mit Infiltration des entsprechenden Organs (5), direkte Bindung der Checkpoint-Inhibitoren mit Komplementaktivierung (CTLA-4 Expression der Hypophyse) (6) und Immunreaktionen aufgrund löslicher Faktoren (Autoantikörper, Zytokine). Zusätzlich scheint das intestinale Mikrobiom die Entwicklung von Nebenwirkungen zu beeinflussen (7, 8). Prädiktive Faktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen wurden bislang nicht identifiziert.

Häufig sind Kolitis, Hepatitis, kutane Nebenwirkungen, Endokrinopathie (Thyreoiditis oder Hypophysitis), seltener sind (Kardio-)Myositiden und neurologische Nebenwirkungen. Meist sind die Nebenwirkungen gut beherrschbar. Ein Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 7–12 % der Patienten unter anti-PD-1-Therapie, bei 9–16 % unter

Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen: Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling, MPH  
Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, LMU München: PD Dr. med. Enrico de Toni  
Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen: Prof. Dr. med. Georg Schett  
Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen: Dr. med. Gheorghe Hundorfean  
Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen: PD Dr. med. Lisa Zimmer

TABELLE 1

Therapiebedingte Nebenwirkungen bei  $\geq 2\%$  der Patienten (adaptiert nach [2]\*)

therapiebedingte Nebenwirkungen	Nivolumab plus Ipilimumab (n = 313)		Nivolumab (n = 313)		Ipilimumab (n = 311)	
	alle Grade	Grad 3/4	alle Grade	Grad 3/4	alle Grade	Grad 3/4
alle Organsysteme	300 (96 %)	184 (59 %)	270 (86 %)	67 (21 %)	268 (86 %)	86 (28 %)
Haut (Exanthem, Pruritus, Vitiligo)	193 (62 %)	20 (6 %)	144 (46 %)	7 (2 %)	173 (56 %)	9 (3 %)
Gastrointestinaltrakt	150 (48 %)	47 (15 %)	70 (22 %)	11 (4 %)	117 (38 %)	36 (12 %)
Diarrhö	142 (45 %)	29 (9 %)	67 (21 %)	9 (3 %)	105 (34 %)	18 (6 %)
Kolitis	40 (13 %)	26 (8 %)	7 (2 %)	3 (1 %)	35 (11 %)	24 (8 %)
Leber (Transaminasenerhöhungen)	102 (33 %)	62 (20 %)	25 (8 %)	9 (3 %)	23 (7 %)	5 (2 %)
endokrine Organe	106 (34 %)	20 (6 %)	54 (17 %)	5 (2 %)	36 (12 %)	8 (3 %)
Hypothyreose	53 (17 %)	1 (< 1 %)	33 (11 %)	0	14 (5 %)	0
Hyperthyreose	35 (11 %)	3 (1 %)	14 (4 %)	0	3 (1 %)	0
Adrenalitis	11 (4 %)	6 (2 %)	4 (1 %)	2 (1 %)	4 (1 %)	1 (< 1 %)
Hypophysitis	23 (7 %)	5 (2 %)	2 (1 %)	1 (< 1 %)	12 (4 %)	5 (2 %)
Pankreas (Lipase-, Amylaseerhöhungen)	70 (22 %)	43 (14 %)	47 (15 %)	20 (6 %)	33 (11 %)	16 (5 %)
Lunge (Pneumonitis)	24 (8 %)	3 (1 %)	6 (2 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)	1 (< 1 %)
Niere (v. a. Kreatininerhöhung, Nephritis)	22 (7 %)	6 (2 %)	4 (1 %)	1 (< 1 %)	5 (2 %)	1 (< 1 %)
Hypersensitivitäts-, Infusionsreaktion	13 (4 %)	0	14 (4 %)	1 (< 1 %)	8 (3 %)	1 (< 1 %)

\* Nebenwirkungsraten und Spektrum der Nebenwirkungen unter Therapie mit Pembrolizumab sind denen von Nivolumab vergleichbar. Zu Pembrolizumab liegt aber keine dreiarmlige Studie vor, die die Nebenwirkungsinzidenzen bei den drei Therapiemodalitäten vergleicht.

Ipilimumabtherapie (2, 3) und bei 39 % unter Kombinationstherapie (2). Therapieassoziierte Todesfälle – auch im adjuvanten Setting – wurden beschrieben (Tabelle 2) (9–16).

Der frühzeitige Einsatz von Glukokortikoiden kann autoimmune Nebenwirkungen verkürzen und Komplikationen (zum Beispiel Darmperforationen) vermeiden (17). Zum Nebenwirkungsmanagement existieren Algorithmen mit Handlungsempfehlungen. Checkpoint-Inhibitoren sind bei Melanompatienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie pausieren oder abbrechen, nicht weniger wirksam (18–20). Bei 25 % der Patienten, die mit Ipilimumab und Nivolumab behandelt wurden, traten Nebenwirkungen in mehr als einem Organsystem auf (18). Patienten mit Symptomen in einem Organsystem müssen deshalb sorgfältig kontrolliert werden (18, 21, 22). Der vorliegende Artikel basiert auf einer Literaturrecherche in PubMed und einer Auswertung des Nebenwirkungsregisters.

### Allgemeines zum Monitoring

Das Nebenwirkungsmanagement ist unabhängig vom auslösenden Checkpoint-Inhibitor und, obwohl sich die Häufigkeiten der Nebenwirkungen unterscheiden, ist das Spektrum gleich (Tabelle 1) (2, 3, 23). Anti-PD-L1-Antikörper, die die Interaktion zwischen PD-1 und PD-Ligand 2 nicht unterbrechen, induzieren ähnliche Nebenwirkungen (24, 25).

Avelumab ist der einzige Checkpoint-Inhibitor, der

häufig infusionsbedingte Reaktionen (zum Beispiel mit Rückenschmerzen oder Blutdruckabfall) verursacht und deshalb laut Fachinformation zumindest für die ersten vier Infusionen nach Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminikum appliziert werden sollte.

### Eckpfeiler des Nebenwirkungsmanagements

Ziele des Nebenwirkungsmanagements sind es,

- (seltene) Nebenwirkungen zu erkennen und zu diagnostizieren
- schwere und tödliche Nebenwirkungen zu vermeiden
- Nebenwirkungen adäquat und unverzüglich zu behandeln
- die Tumorthherapie angemessen zu unterbrechen, zu beenden oder fortzuführen und
- Patienten das Leben mit den Folgen von Nebenwirkungen zu erleichtern.

Dass bei Therapieunterbrechung wegen Nebenwirkungen die Wirksamkeit nicht verringert ist, muss bei der Aufklärung explizit erwähnt werden, damit Patienten nicht aus Angst vor Therapieabbruch Nebenwirkungen verschweigen. Die Anwesenheit der Angehörigen ist wichtig, da bei endokrinen oder neurologischen Nebenwirkungen Antriebslosigkeit und Wesensveränderungen auftreten können, die es dem Patienten unmöglichen machen, selbstständig Unterstützung zu suchen.

### Monitoring unter der Therapie

Vor und regelmäßig während der Behandlung, das heißt vor jedem Zyklus bei Monotherapie und wöchentlich unter Ipilimumab und Nivolumab, sollte auf klinische Symptome und Laborwertabweichungen (Elektrolytveränderungen, Transaminasen, Lipase/Amylase, Creatin-Kinase, Schilddrüsenwerte, Kreatinin, Blutbild) geachtet werden (Tabelle 3) (26). Bei Verdacht auf eine Nebenwirkung muss die Genese der Symptome vor Checkpoint-Inhibitor-Verabreichung abgeklärt werden.

### Monitoring nach Abschluss der Therapie

Nebenwirkungen können auch lange nach Beendigung der Checkpoint-Therapie auftreten, wie eine neu aufgetretene Paraplegie fünf Monate nach Ipilimumab-Therapieende zeigt (27). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) empfiehlt eine Überwachung bis mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis, wir überwachen bis zwei Jahre nach der letzten Dosis.

## Organsysteme

### Gastrointestinale Nebenwirkungen

#### Kolitis

Schwere und lebensbedrohliche Diarrhöen/Kolitiden treten am häufigsten unter Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab (15 %) auf und deutlich seltener unter anti-PD1-Therapie (1–4 %) (Tabelle 1) (2, 3, 28). Schwerste Verlaufsformen mit intestinaler Perforation und Todesfällen (< 1 %) sind vor allem in früheren Therapiestudien beschrieben (29, 30). Bei gastrointestinalen Symptomen (26) sollte eine Stuhl Diagnostik auf pathogene Keime erfolgen. Bei schweren oder therapierefraktären Verläufen sollte eine Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung mittels CMV-PCR (PCR, Polymerasekettenreaktion) im Serum und Koloskopie mit Biopsieentnahme inklusive immunohistochemischer CMV-Färbung und CMV-PCR ausgeschlossen werden (Tabelle 3, eAbbildung a) (31–34). Das Therapiemanagement erfolgt schweregradabhängig gemäß CTCAE-Einteilung. Gastrointestinale Nebenwirkungen des Grades 3/4 bedürfen der prompten Einleitung einer hoch dosierten Therapie mit 1–2 mg/kg Methylprednisolon pro Tag. Bei steroidrefraktären Fällen oder erneutem Auftreten der Symptome bei Dosisreduktion wird zusätzlich der neutralisierende Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Antikörper Infliximab verabreicht (26, 31, 35). Bei über mehr als zwei Wochen anhaltenden Beschwerden empfiehlt sich zusätzlich die parenterale Ernährung.

#### Hepatitis und Pankreatitis

Eine schwere oder lebensbedrohliche Autoimmunhepatitis kommt unter Kombinationstherapie bei 20 % der Patienten vor, meist als asymptomatische Erhöhung der Transaminasen mit oder ohne Bilirubinerhöhung (Tabelle 1) (2, 28, 36). Typischerweise finden sich keine leberspezifischen Autoantikörper (36, 37). Nach Ausschluss von Infektion oder Tumorprogression (Tabelle 3) sollte bei Grad 3/4-Autoimmunhepatitis eine immunsuppressive Therapie mit 1–2 mg/kg Methylprednisolon pro Tag eingeleitet werden. Bei fehlendem Ansprechen wird die Hinzunahme von Mycophenolat-Mofetil emp-

TABELLE 2

**Dokumentierte Todesfälle, die durch Checkpoint-Inhibitor-induzierte Nebenwirkungen verursacht wurden (adaptiert aus [e53])\***

Organsystem	Tödliche Nebenwirkung
kardial	Myokarditis
	Kardiomyopathie
	ventrikuläre Tachykardie
	Herzstillstand
neurologisch	Guillain-Barré-Syndrom
	Myasthenia gravis
	Enzephalopathie
	Paralyse
pulmonal	pneumonitis
	„acute respiratory distress syndrom“ (ARDS)
gastrointestinal	Kolitis
	Perforation
	Hepatitis
renal	Nierenversagen
kutan	toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
endokrin	Hypopituitarismus
andere	hämolytische Anämie
	Knochenmarkaplasie
	Angiopathie
	Thrombembolien
	Rhabdomyolyse

\* Laut Paul-Ehrlich-Institut (PEI) verliefen 6,1 % der gemeldeten Nebenwirkungen tödlich (e35).

fohlen (26, 31, 35). Eine Leberbiopsie kann zur Diagnosesicherung und für weitere Therapieentscheidungen hilfreich sein (31, 36, 38). Die erfolgreiche Gabe von Anti-Thymozyten-Globulin bei Glukokortikoid- und Mycophenolat-Mofetil-refraktären Fällen ist beschrieben (37, 39, 40). Bei langandauernden oder schweren Verläufen sollten erneut andere Ursachen wie eine CMV-Reaktivierung ausgeschlossen werden (e1).

Asymptomatische Lipase-/Amylaseerhöhungen bedürfen meist keiner Therapie (2). Bei symptomatischen Verlaufsformen können Steroide eingesetzt werden (31). Pankreatitis mit und ohne nachfolgende Pankreasinsuffizienz wurde beschrieben (9).

### Endokrinopathien: Thyreoiditis, Hypophysitis und Diabetes mellitus

Zu den häufigsten endokrinen Nebenwirkungen gehören Schilddrüsenfunktionsstörungen und Hypophysitis, die vor allem unter Kombinationstherapie (28 % und 7 %) und anti-PD-1-Antikörpern (15 % und 1 %) auftreten (Tabelle 1) (2). Eine Adrenitis zeigt sich bei 1–4 %, Diabetes mellitus und Diabetes insipidus bei < 1 % der Patienten (9, 26,

28, e2–e4). Unter Kombinationstherapie kommen häufiger mehrere endokrine Nebenwirkungen vor (e5).

Aufgrund der oft unspezifischen Symptome endokriner Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwächegefühl, Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Libidoverlust, Visusstörungen, abdominelle Schmerzen, vermehrtes Schwitzen, oder Tachykardie (31) kann die Abgrenzung zu anderen Ursachen wie Progress der Grunderkrankung oder Infektionen eine Herausforderung darstellen (Tabelle 3).

Bei Thyreoiditis kommt es meist zu passagerer Hyperthyreose mit anschließender Hypothyreose (28, e6). Hypophysitis (eAbbildung b), die bei 1–7 % der Patienten auftritt, führt zu sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz mit Antriebsschwäche, Verwirrtheit und Elektrolytstörungen (2, e2, e3, e5). Daneben kann auch eine Adrenitis mit primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz entstehen. Der Ausfall der kortikotropen Achse imponiert als Addison-Krise, mit Dehydratation, Hypotension, Hyponatriämie oder auch Fieber und abdominellen Schmerzen. Diese Notfallsituation erfordert die unverzügliche intravenöse Gabe von Glukokortikoiden (26, 31, e2).

Fälle von insulinabhängigem Diabetes mellitus sind beschrieben (9, e4, e7–e11), sodass regelmäßige Blutzuckerkontrollen empfohlen werden.

Neben der Hormonersatztherapie kann gegebenenfalls zusätzlich eine symptomorientierte Therapie und/oder eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden erfolgen (26, 31, e12). Bei Nebennierenrinden-Insuffizienz ist die Hormonersatztherapie in Situationen mit erhöhtem Glukokortikoidbedarf (Infekt/Stress) anzupassen. Der Patient muss dementsprechend geschult werden und einen Notfallausweis erhalten (31). Die Checkpoint-Blockade kann unter entsprechender Hormonersatztherapie fortgeführt werden.

#### **Pulmonale Nebenwirkungen: Pneumonitis**

Die Inzidenz der Pneumonitis liegt unter Checkpoint-Blockade bei 3–10 % und führt bei 0,2–2 % der Patienten zum Tod (18, e13–e15). Die häufigsten Symptome sind Dyspnoe (53 %), Husten (35 %), Fieber (12 %) und Brustschmerzen (7 %) (e14). Ein Drittel der Patienten ist bei Erstdiagnose asymptomatisch und die Diagnosestellung erfolgt beim Staging (Abbildung a) (e15). Röntgen-Thorax-Untersuchungen zeigen bei einem Viertel der Patienten die Pneumonitis nicht (e14). Die Checkpoint-Blockade sollte pausiert und 1–2 mg/kg Methylprednisolon pro Tag gegebenenfalls unter antibiotischer Abdeckung gegeben werden. Bei Therapieversagen wird zusätzlich eine immunsuppressive Therapie mit Infliximab, Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid empfohlen (31). In den meisten Fällen kann eine Wiedereinleitung der Checkpoint-Blockade erfolgen (e14).

Sarkoidose-ähnliche Syndrome mit zentraler Lymphadenopathie und möglichem Befall weiterer Strukturen wie zum Beispiel Knochen (e16–e19) werden durch Therapie mit Checkpoint-Blockern induziert und stellen eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar.

#### **Renale Nebenwirkungen**

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei anti-PD-1-Monotherapie ist sehr häufig (13–22 %), wobei eine Nephritis nur in 0,4–0,9 % der Fälle beschrieben wird (Fachinformation [www.fachinfo.de]; Tabelle 1) (e20), aber bereits nach einer Infusion auftreten kann (e21). Nierenversagen ist nach verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren ebenfalls beschrieben (e22, e23). Renale Nebenwirkungen umfassen die tubulointerstitielle Nephritis (16, e24–e26), Glomerulonephritiden (e27, e28) und thrombotische Mikroangiopathie (e29). Einzelfälle dokumentieren eine Lupusnephritis (e28) und eine möglicherweise assoziierte IgA-Nephropathie (e30).

Die Nierenfunktion normalisiert sich unter Glukokortikoidtherapie meist auf die Baselinewerte (26).

#### **Kardiale Nebenwirkungen**

Kardiale Nebenwirkungen mit Myokarditis, Kardiomyopathie sowie akutem Herzversagen können tödlich verlaufen (10, e31, e32) – selbst im adjuvanten Setting (29) (Tabelle 2). Daher sollte bei geringsten Anzeichen von Kreatinkinase- oder Troponinerhöhung beziehungsweise klinischen Symptomen eine kardiologische Abklärung erfolgen (Tabelle 3). Nach dem ersten, im Jahr 2013 berichteten Fall von Kardiotoxizität mit Myokardfibrose innerhalb einer retrospektiven Studie bei 752 mit Ipilimumab behandelten Patienten (16) zeigte auch die anti-PD-1-Therapie eine erhöhte Inzidenz kardiotoxischer Nebenwirkungen (5 % versus 0 % in der Kontrollgruppe [Fachinformation]). Eine Checkpoint-Blockade kann unterschiedlichste Präsentationen inklusive Herzversagen, Kardiomyopathie, Herzüberleitungsstörungen und Myokarditis (11) verursachen, wobei letztere am häufigsten ist (1 %) (e33, e34). Myokarditis ist häufig mit Myositis und Myasthenie-artigen Symptomen oder Rhabdomyolyse assoziiert und führt in circa 44–50 % der Fälle zum Tod (e35, e36). Fälle Checkpoint-induzierter Perikarditis, Perikarderguss und -tamponade (22, e37, e38), Reizüberleitungsstörungen (e39) und Kardiomyopathie mit Tako-Tsubo-artigem Syndrom (e40) sind dokumentiert.

Das Monitoring der Patienten inklusive Bestimmung der Kreatinkinase und die sorgfältige Abklärung kardialer Symptome vor jeder Infusion sind essenziell. Die Behandlung mit Kortikosteroiden zusätzlich zur symptomatischen Therapie kann Leben retten (e33, e41).

#### **Muskuloskeletale Nebenwirkungen**

Bei muskuloskeletalen Nebenwirkungen treten Myositiden, zum Teil mit Kardiomyositis auf (e36). Bei Diaphragmabeteiligung kann sich die Myositis mit Dyspnoe manifestieren (e42). Autoantikörper sind bei den Checkpoint-Inhibitor-induzierten Myositiden meist negativ. Polymyalgia rheumatica und Arthritiden bei 6–11 % der Patienten (26, e43, e44) können mutilierend verlaufen (e45). Fälle von Rhabdomyolyse (21, e46, e47), Dermatomyositis (e48),

TABELLE 3

## Monitoring und Diagnostik unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (26, 28, 31, e72)

## allgemein empfohlene Laborkontrollen vor und unter Therapie:

<b>Baseline</b> <sup>*1</sup>	Differenzial-BB, Na, K, Ca, Kreatinin, CK, Troponin, Bilirubin, Leberenzyme (AST, ALT, GGT), LDH, Amylase, Lipase, Glukose, TSH, fT4, ggf. CRP, Harnstoff, HIV-, Hepatitis A/, B/, C-, ggf. CMV- und EBV-Serologie, ggf. Quantiferontest, ggf. Kortisol 8 Uhr	
<b>vor jedem Zyklus bzw. ggf. wöchentlich</b> <sup>*1, *2</sup>	Differenzial-BB, Na, K, Ca, Kreatinin, CK, Bilirubin, Leberenzyme (AST, ALT, GGT), LDH, Amylase, Lipase, Glukose, TSH, fT4	
<b>bei Nebenwirkungen</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>Therapie</b>
Diarrhö/Kolitis	<b>allgemein:</b> Stuhl auf pathogene Keime; ggf. Calprotectin im Stuhl <b>schwere oder therapierefraktäre Verläufe:</b> Koloskopie oder Rektosigmoidoskopie mit Biopsie (inklusive CMV-Färbung); CMV-PCR Abdomen-Leeraufnahme (z. A. freie Luft bei Perforation); ggf. CT-Abdomen	<b>allgemein:</b> Rehydrierung; Methylprednisolon 1–2 mg/kg/d <b>schwere oder therapierefraktäre Verläufe:</b> Infliximab 5 mg/kg i. v.
Hepatitis	<b>allgemein:</b> Ausschluss v. a. viraler Infektionen bzw. Reaktivierung oder vaskulärer Genese; Oberbauchsonografie; ggf. CT-Abdomen/MRT-Leber zum Ausschluss Progress <b>schwere oder therapierefraktäre Verläufe:</b> Leberbiopsie mit CMV- und EBV-PCR	<b>allgemein:</b> Methylprednisolon 1–2 mg/kg/d <b>schwere oder therapierefraktäre Verläufe:</b> Mycophenolat-Mofetil 1–2 g/d, bei Versagen Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Tacrolimus
Pankreatitis	Oberbauchsonografie ggf. CT/MRT oder Magnetresonanz-Cholangiopankreatografie (MRCP)	<b>symptomatische Verläufe:</b> Methylprednisolon 1 mg/kg/d
Endokrinopathien	<b>Thyreoiditis</b> fT4, TSH, TPO-AK, TSH-Rezeptor-AK; ggf. Schilddrüsen-Szintigrafie; ggf. Schilddrüsen-Sonografie <b>Hypophysitis:</b> TSH, fT4, ACTH, LH, FSH, Prolaktin, IGF-1, Östradiol, Testosteron, SHBG Kortisol 8:00 Uhr; ggf. MRT-Schädel mit Sella-Aufnahme	<b>allgemein:</b> Bei Hypothyreose: Hormonsubstitution mit Thyroxin Symptomatische Verläufe: Betablocker <b>allgemein:</b> Hormonsubstitution Hydrocortison (z. B. 20 mg-10 mg-0); ggf. Testosteron; ggf. Thyroxin
Pneumonitis	<b>allgemein:</b> CT-Thorax; Lungenfunktionstest <b>bei schweren oder therapieresistenten Verläufen:</b> Bronchoskopie mit Bronchoalveolärer Lavage (BAL) und ggf. transbronchiale Biopsie	<b>allgemein:</b> Methylprednisolon 1 mg/kg/d; ggf. Antibiose <b>schwere oder therapierefraktäre Verläufe:</b> Infliximab 5 mg/kg i. v. oder Mycophenolat-Mofetil 1–2 g/d oder Cyclophosphamid; Sauerstoff
renale Nebenwirkungen	Urin-Status, Urin-Kultur; Urin-Mikroproteinanalyse; 24-Stunden-Sammelurin ggf. Nierenbiopsie	<b>allgemein:</b> Methylprednisolon 1 mg/kg/d
kardiale Nebenwirkungen	CK, Troponin, pro-BNP, Myoglobin EKG, Echokardiografie Koronarangiografie; PET-MRT des Herzen ggf. Herzmuskelbiopsie	<b>allgemein:</b> Methylprednisolon 1 mg/kg/d symptomatisch ggf. intensivmedizinisch <b>schwere oder therapierefraktäre Verläufe:</b> unklar
muskuloskeletale Nebenwirkungen	<b>Myositis:</b> CK, Troponin, Myoglobin, K, Ca, Harnsäure, ggf. Muskelbiopsie, Ausschluss Kardiomyositis <b>Arthritis/rheumatische Erkrankung/Arteriitis temporalis:</b> ANA, ENA, dsDNA-AK, CCP-AK, RF, klinische Untersuchung der Gelenke Ultraschall der A. temporalis, Ultraschall bzw. MRT betroffener Gelenke bzw. Sehnen	<b>allgemein:</b> Glukokortikoide 1 mg/kg/d <b>schwere/rezidivierende Arthritis:</b> Methotrexat oder TNF- $\alpha$ - Hemmer <b>rezidivierende Arteriitis temporalis:</b> Tocilizumab
neurologische Nebenwirkungen	neurologische Untersuchung Liquordiagnostik; MRT-Schädel EEG, EMG, NLG	<b>allgemein:</b> Methylprednisolon 1 mg/kg/d <b>schwere oder therapierefraktäre Verläufe:</b> ggf. Methylprednisolon 1 g über 3–5 Tage (e120)

<sup>\*1</sup> gemäß der Erfahrung der Autoren; <sup>\*2</sup> unter Kombinationstherapie (Nivo+Ipi)

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon; AK, Antikörper; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANA: antinukleäre Antikörper; AST: Aspartat-Aminotransferase; BB: Blutbild; Ca: Calcium; CCP-AK: Cyclischer Citrullin Peptid-Antikörper; CK: Kreatinkinase; CMV: Cytomegalievirus; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomografie; d: Tag; dsDNA-AK: Doppelstrang-DNA-Antikörper; EBV: Epstein-Barr-Virus; EEG: Elektroenzephalografie; EKG: Elektrokardiogramm; EMG: Elektromyogramm; ENA: extrahierbare nukleäre Antikörper; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; fT4: freies T4; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IGF-1: insulin-like growth factor-1; K: Kalium; LDH: Laktatdehydrogenase; LH: luteinisierendes Hormon; MRT: Magnetresonanztomografie; Na: Natrium; NLG: Nerven-Leitgeschwindigkeit; PCR: „polymerase chain reaction“; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; pro-BNP: „pro brain natriuretic peptide“; RF: Rheumafaktor; SHBG: sex hormone-binding globulin; TNF: Tumornekrosefaktor; TPO-AK: Thyroperoxidase-Antikörper; TSH: Thyreidea-stimulierendes Hormon; z. A. zum Ausschluss

**Abbildung:  
Pneumonitis (a),  
Leukotrichie (b)**

- a) Typische milchglasartige Trübung im CT-Thorax bei einem Patienten mit Pneumonitis. Die Symptome Husten, Fieber und Abgeschlagenheit traten nach einer Pembrolizumab-Infusion auf.
- b) Leukotrichie der Augenbrauen und Wimpern bei einem 62-jährigen Patienten nach kombinierter Therapie mit Ipilimumab und dem anti-PD-1-Antikörper Nivolumab.



eosinophiler Faszitis (e44), Tendosynovitis (e49) und Riesenzell-Arteriitis (e50) sind dokumentiert. Die Behandlung erfolgt mit Glukokortikoiden und gegebenenfalls immunmodulatorischen Therapien wie Methotrexat oder Biologika wie dem Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab (e51).

#### Neurologische Nebenwirkungen

Neurologische Nebenwirkungen bei 1–5 % der Patienten (13, 16, 31, e52) sind wegen hoher Morbidität mit Folgeschäden (13) und bedeutender Mortalität zum Beispiel durch das Guillain-Barré-Syndrom (29), Enzephalopathie oder Paralyse sehr relevant (Tabelle 2) (e53). Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Apathie, Ataxie, Tremor, Lähmungen, Vigilanz-, Sprach- oder Gedächtnisstörungen müssen abgeklärt werden (Tabelle 3).

Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) umfassen Enzephalopathien (e54–e61), granulomatöse ZNS-Entzündung (16), limbische Enzephalitis (e62), nichtinfektiöse Meningitis (e63), das Tolosa-Hunt-Syndrom (16) und transverse Myelitis (e64). Fokale Anfälle und Epilepsie können auftreten (e65), unter anderem mit konsekutiver parkinsonoid-artiger Bradykinesie (13). Weiterhin wurde über Dysgeusie beziehungsweise Hypogeusie, Schlaflosigkeit oder Hypersomnie, Lethargie, Gedächtnis- und Gleichgewichtsstörungen berichtet. Eine Myelopathie führte zu Paraplegie (e66). Eine Checkpoint-induzierte Hirnstammenzephalitis führte innerhalb einer Woche zum Tod (12).

Bei Nebenwirkungen peripherer Nerven wurde über periphere Neuropathien (inklusive Fazialis- und

Abduzenspareisen) (e67, e68), chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (e64), Meningoradikuloneuritis, enterische Neuropathie und nekrotische Myelopathie (e66), Demyelinisierungen (e69), Hyperästhesie, Neuralgie und Optikusneuritis berichtet.

Checkpoint-induzierte oder exazerbierte Myasthenia gravis führte in einem Drittel der Fälle zum Tode (e70). Acetylcholin-Antikörper fehlen meist. Systemerkrankungen wie Sarkoidose können mit neurologischen Symptomen einhergehen (e71).

Glukokortikoidgaben können die neurologischen Symptome verbessern (13, e72). Zusätzlich können intravenöse Immunglobuline (IVIG), Plasmapherese und/oder der Kostimulationshemmer Abatacept eingesetzt werden (13, e73). Die Differenzialdiagnose umfasst zerebrale Metastasen, Ischämien und Infektionen sowie, insbesondere bei Wesensänderungen, Endokrinopathien.

#### Kutane und okuläre Nebenwirkungen

Hautreaktionen treten bei 46–62 % der Patienten auf, sind aber in  $\geq 90$  % der Fälle mild (e74, e75) und können mit rückfettenden Externa und topischen Glukokortikoiden behandelt werden (e76). Schwere Hautnebenwirkungen in 2–6 % umfassen „drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“ (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse oder bullöse Hautveränderungen wie bullöses Pemphigoid (e77–e80) und Dermatitis herpetiformis (e81). Letztere sollten dermatologisch, inklusive Immunfluoreszenz, evaluiert werden (e82). Ein weiteres Phänomen ist die Leukotrichie (Abbildung b).

Lichenoide Hautreaktionen, zum Teil mit Schleimhautbeteiligung, traten bei 17–22 % der Patienten auf (e82, e83). Weiterhin können psoriasisiforme Hautveränderungen induziert werden oder eine vorbestehende Psoriasis, beziehungsweise Psoriasisarthritis, exazerbieren (e84–e86). Morbus Grover, Pityriasis lichenoides chronica-artige Reaktionen, Dermatomyositis und Erythema nodosum-artige Pannikulitiden wurden beschrieben (e48, e87–e90).

Autoimmune Nebenwirkungen am Auge umfassen Blindheit (e23), anteriore Uveitis (e91, e92), Sicca-Syndrome (e45, e93) sowie Ischämie/Neuritis des Nervus opticus und Arteriitis temporalis (e50, e94).

#### Hämatologische und andere Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen umfassen Anämie (2,8 %) (e95, e96), Thrombopenie (1,2 %) (e97, e98), Leukopenie (0,5 %), Lymphopenie (6,4 %) und Neutropenie (0,7 %) (26, e99). Blutbildveränderungen können als Panzytopenie oder Agranulozytose (e100) sehr gefährlich werden (e35) (Tabelle 2). Bei 43 % der komplett dokumentierten Fälle verlief die damit einhergehende therapieresistente autoimmunhämolytische Anämie tödlich (e35). Eine erwor-

bene Hämophilie nach Ipilimumab-Therapie ist ebenfalls dokumentiert (e101). Die Therapie mit Glukokortikoiden kann erfolgreich sein (e102), ebenso wie der Einsatz von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor.

Infusionsreaktionen treten vor allem bei Avelumab (17 %) auf, bei den anderen Checkpoint-Inhibitoren mit 4 % weniger häufig (Tabelle 1).

### Allgemeines zum Management Therapie

Bei den meisten Nebenwirkungen ist die prompte Glukokortikoidtherapie ausreichend (1–2 mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon pro Tag; Ausschleichen über 28 Tage). Prolongierte Glukokortikoidtherapie kann unter anderem eine Nebennierenrinden-Insuffizienz induzieren.

Endokrine Nebenwirkungen bedürfen – meist lebenslanger – Hormonsubstitution (e12). Aktuell ist unklar, ob die Hochdosis-Glukokortikoidtherapie zum Erhalt der Hormonfunktion beiträgt. Für die Hypophysitis scheint dies nicht der Fall zu sein (e12).

Bei Glukokortikoid-refraktären Nebenwirkungen ohne Besserung der Beschwerden über 3–4 Tage sollte die Immunsuppression unverzüglich eskaliert werden. Bei fehlendem Ansprechen beziehungsweise langandauernden oder schweren Verläufen trotz Hinzunahme eines zweiten Immunsuppressivums empfiehlt sich der erneute Ausschluss einer Infektion (34, e103).

### Rekurrente Nebenwirkungen (Re-Exposition)

Eine Wiedereinleitung nach vorherigen Nebenwirkungen sollte unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren mit dem Patienten diskutiert werden:

- der Schweregrad der Nebenwirkung und die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens
- die Ausbreitung der Tumorerkrankung mit potenziell letalem Ausgang und
- die Verfügbarkeit effektiver alternativer Therapiemöglichkeiten.

Lebensbedrohliche Nebenwirkungen stellen eine Kontraindikation für die Wiedereinleitung einer Immuntherapie dar (5). Die erneute anti-PD-1-Therapie induziert bei circa 25 % der Patienten erneut Nebenwirkungen (19, e14). Exazerbationen bei Kardiomyositis, Thrombozytopenien und bullösen Hauterkrankungen bei Re-Exposition sind beschrieben (e32, e80, e104).

### Spezielle Vorerkrankungen

Vorbestehende Autoimmunerkrankungen stellen per se keine Kontraindikation für eine Checkpoint-Blockade dar (5). Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt wurden, kam es bei 32–33 % zu einem Ansprechen (e105, e106) und bei 38–42 % unter anti-PD-1-Therapie (e105, e106) beziehungsweise bei 27 % unter anti-CTLA-4-Therapie zu einer Reaktivierung der Autoimmunerkrankung (e107). Rheumatologische Grunderkrankungen exazerbierten am häufigsten

### Kernaussagen

- Vor Therapieeinleitung mit Checkpoint-Inhibitoren ist eine umfassende Aufklärung der Patienten und Angehörigen bezüglich Nebenwirkungen, Komplikationen und Verhaltensregeln, sowie die entsprechende Information mitbehandelnder Kollegen (inklusive Kontaktdaten der Ansprechpartner im Therapiezentrum), erforderlich.
- Neben bekannten Nebenwirkungen wie Autoimmunkolitis, Autoimmunhepatitis, kutanen Nebenwirkungen, Endokrinopathien (Thyreoiditis, Hypophysitis, Diabetes mellitus) und Pneumonitiden treten bei je 1–5 % der Patienten kardiale (Myokarditis) und neurologische Nebenwirkungen auf.
- Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist insbesondere bei schweren und/oder therapierefraktären Nebenwirkungen, ebenso wie bei Patienten mit speziellen Vorerkrankungen (wie zum Beispiel Autoimmunerkrankungen, Transplantierten), unbedingt zu empfehlen.
- Prompte Diagnose und adäquates Therapiemanagement können Morbidität und Mortalität der Nebenwirkungen senken.
- Strukturierte Nebenwirkungsregister, Erfahrungsaustausch und interdisziplinäre Zusammenarbeit können zu optimierten Behandlungskonzepten beziehungsweise zur Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen führen.

(> 50 %) (e105, e106); Exazerbationen von multipler Sklerose und Myasthenia gravis sind beschrieben (e70, e108).

Bei Transplantierten kann die Immuntherapie ebenfalls trotz Immunsuppression ein Ansprechen (e109), jedoch auch Abstoßungsreaktionen induzieren (5). Diese sind unter anti-PD-1-Therapie häufig beschrieben, während Ipilimumab bei fünf Patienten mit Organtransplantation (jeweils zwei Fälle mit Nieren- und Lebertransplantation, ein Fall mit Herztransplantation) zu keiner Abstoßungsreaktion führte (e109, e110). Bei Patienten mit Lebertransplantation kam es unter anti-PD-1-Therapie in 46 % zu teils letalen Abstoßungsreaktionen (e111–e113). Bei Patienten mit Nierentransplantation sind Abstoßungsreaktionen in 38 % beschrieben (e109, e112, e114–e116). Ein herztransplantiertes Patient zeigte keine Abstoßungsreaktion unter anti-PD-1-Therapie (e109).

Auch bei Patienten mit chronischer Hepatitis B/C oder HIV zeigte sich unter anti-PD-1-Therapie ein Therapieansprechen und kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen oder einer Virusaktivierung (e112, e117–e119).

### Diskussion

Patienten mit komplexen Nebenwirkungen oder relevanten Vorerkrankungen sollten in einem erfahrenen Zentrum betreut werden. Bei Glukokortikoid-refraktären Nebenwirkungen sollte die Immunsuppression – gegebenenfalls nach erneuter Diagnostik – weiter eskaliert werden. Die Nebenwirkungsdokumentation in Studien muss verbessert werden: mit spezifischer Angabe der Todesfälle statt Subsumierung unter  $\geq$  Grad 3 Nebenwirkungen und Dokumentation von Nebenwirkungen auch unterhalb einer Inzidenz von 5 % sowie

unter der Prozentangabe der Patienten mit bleibenden Schäden. Die strukturierte Dokumentation seltener Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen in speziellen Patientenpopulationen könnte zur Identifizierung von Risikofaktoren beitragen. Ein Online-Nebenwirkungsregister hierfür ist in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut in Vorbereitung.

#### Danksagung

Wir danken Frau Prof. Dagmar Führer für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

#### Interessenkonflikt

Prof. Heinzerling bekam Honorare für Beratertätigkeiten von BMS, MSD, Roche, Novartis, Amgen, Curevac, Pierre Fabre und Sanofi. Kongressgebühren und Reisekosten wurden für sie übernommen von BMS, Novartis, Roche und Amgen. Für Vorträge wurde sie honoriert von BMS, Amgen, MSD, Roche und Novartis. Sie erhielt Studienunterstützung (Drittmittel) von Novartis, Curevac, BMS, MSD, Amgen und Roche. PD Dr. De Toni bekam Honorare für Beratertätigkeiten von AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Eli Lilly & C, Pfizer, IPSE und Roche. Kongressgebühren und Reisekosten wurden für ihn übernommen von Arqule, BMS, Bayer, Celsion. Für Vorträge wurde er honoriert von BMS und Falk. Er erhielt Studienunterstützung (Drittmittel) von Arqule, AstraZeneca, BMS, Bayer, Eli Lilly und Roche. PD Dr. Zimmer bekam Honorare für Beratertätigkeiten von BMS, Novartis, Sanofi, Pierre Fabre, Roche und MSD. Kongressgebühren und Reisekosten wurden für sie übernommen von Novartis, BMS, Pierre Fabre, MSD und Amgen. Für Vorträge wurde sie honoriert von BMS, Novartis, Pierre Fabre, Roche und MSD. Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 1. 5. 2018, revidierte Fassung angenommen: 6. 12. 2018

#### Literatur

1. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al.: Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182–91.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.: Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345–56.
3. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390: 1853–62.
4. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al.: Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1202–10.
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158–68.
6. Iwama S, De RA, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P: Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014; 6: 230ra45.
7. Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al.: Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7: 10391.
8. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al.: Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 1368–79.
9. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al.: Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 190–209.
10. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al.: Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749–55.
11. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al.: Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 50.
12. Bossart S, Thurneysen S, Rushing E, et al.: Case report: encephalitis, with brainstem involvement, following checkpoint inhibitor therapy in metastatic melanoma. *Oncologist* 2017; 22: 749–53.
13. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al.: Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 210–25.
14. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS: Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1607–16.
15. Hamid O, Robert C, Daud A, et al.: Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134–44.
16. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al.: The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013; 8: e53745.
17. O'Day S, Weber JS, Wolchok JD, et al.: Effectiveness of treatment guidance on diar-

rhea and colitis across ipilimumab studies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 15-suppl 8554.

18. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al.: Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3807–14.
19. Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al.: Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 15\_suppl 9012.
20. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al.: Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3193–8.
21. Bilen MA, Subudhi SK, Gao J, Tannir NM, Tu SM, Sharma P: Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab-nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 36.
22. Dasanu CA, Jen T, Skulski R: Late-onset pericardial tamponade, bilateral pleural effusions and recurrent immune monoarthritis induced by ipilimumab use for metastatic melanoma. *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23: 231–4.
23. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–84.
24. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–65.
25. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, et al.: Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1468–79.
26. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, et al.: Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 2017; 57: 36–49.
27. O'Kane GM, Lyons TG, Collieran GC, et al.: Late-onset paraplegia after complete response to two cycles of ipilimumab for metastatic melanoma. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 757–60.
28. Spain L, Diem S, Larkin J: Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51–60.
29. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al.: Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845–55.
30. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al.: A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *J Clin Oncol* 2017; 35: 15\_suppl 9500.
31. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al.: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68.
32. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, et al.: Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO open* 2018; 3: e000278.
33. Hundorfean G, Atreya R, Agaimy A, et al.: Fluorescein-guided confocal laser endomicroscopy for the detection of ipilimumab-induced colitis. *Endoscopy* 2012; 44: E78–9.
34. Lankes K, Hundorfean G, Harrer T, et al.: Anti-TNF-refractory colitis after checkpoint inhibitor therapy: possible role of CMV-mediated immunopathogenesis. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1128611.
35. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al.: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl\_4): iv119–42.
36. de Martin E, Michot JM, Papouin B, et al.: Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018; 68: 1181–90.
37. Spänkuch I, Gassenmaier M, Tampouri I, et al.: Severe hepatitis under combined immunotherapy: resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins. *Eur J Cancer* 2017; 81: 203–5.
38. Doherty GJ, Duckworth AM, Davies SE, et al.: Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury. *ESMO Open* 2017; 2: e000268.
39. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al.: Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: e237–40.
40. McGuire HM, Shklovskaya E, Edwards J, et al.: Anti-PD-1-induced high-grade hepatitis associated with corticosteroid-resistant T cells: a case report. *Cancer Immunother* 2018; 67: 563–73.

#### Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling, MPH  
Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen  
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen  
Lucie.Heinzerling@uk-erlangen.de



Zusatzmaterial zu:

# Checkpoint-Inhibitoren

Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen

Lucie Heinzerling, Enrico de Toni, Georg Schett, Gheorghe Hundorfean, Lisa Zimmer

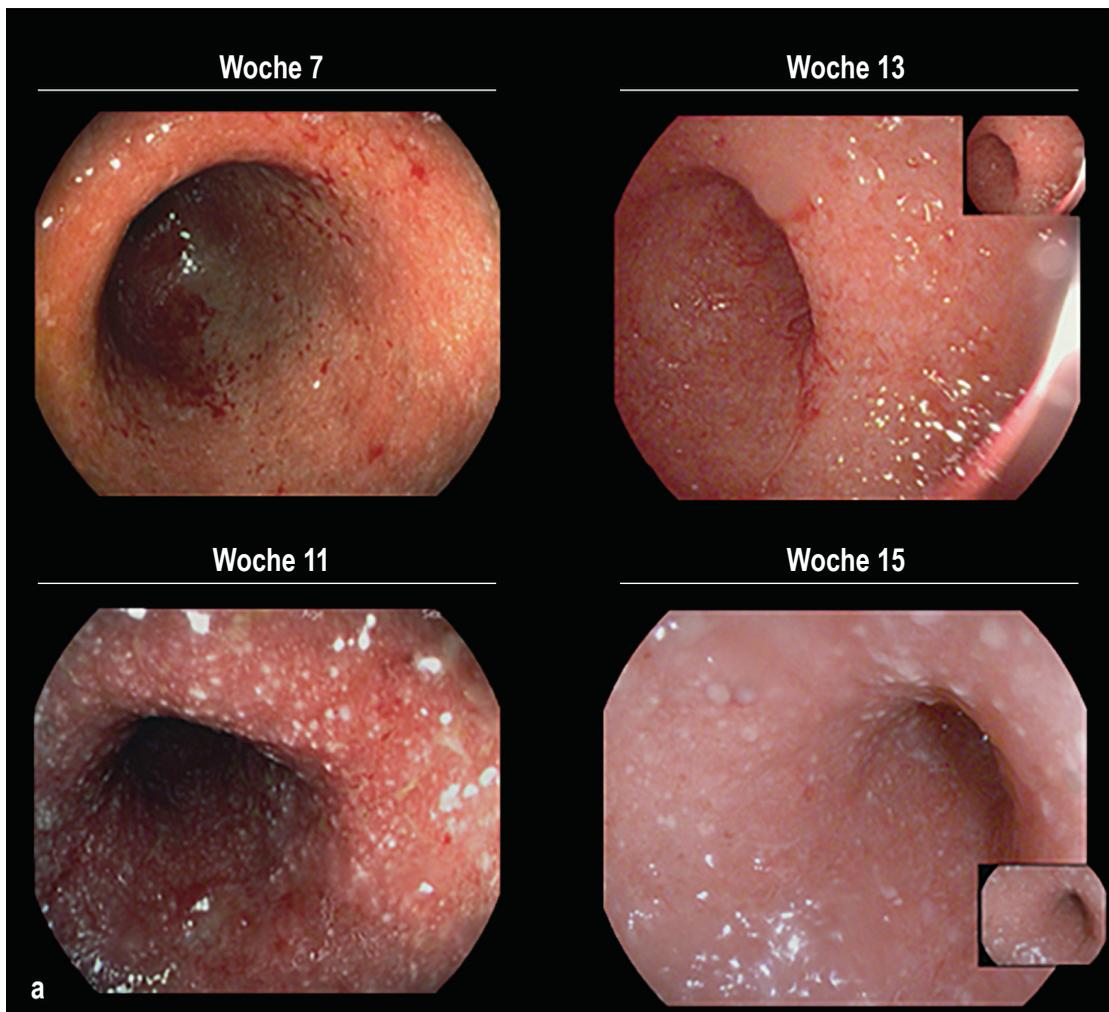
Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 119–26. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0119

**eLiteratur**

- e1. Uslu U, Agaimy A, Hundorfean G, Harrer T, Schuler G, Heinzerling L: Autoimmune colitis and subsequent CMV-induced hepatitis after treatment with ipilimumab. *J Immunother* 2015; 38: 212–5.
- e2. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al.: Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 7–18.
- e3. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al.: Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173–82.
- e4. Changizzadeh PN, Mukkamalla SKR, Armenio VA: Combined checkpoint inhibitor therapy causing diabetic ketoacidosis in metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 97.
- e5. Scott ES, Long GV, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH: The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 175–82.
- e6. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al.: Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 1133–40.
- e7. Hughes J, Vudattu N, Szoln M, et al.: Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015; 38: e55–7.
- e8. Martin-Liberal J, Furness AJS, Joshi K, Peggs KS, Quezada SA, Larkin J: Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 765–7.
- e9. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, et al.: Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 915–8.
- e10. Gaudy C, Clévy C, Monestier S, et al.: Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: e182–3.
- e11. Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Y: Nivolumab, an anti-programmed cell death-1 antibody, induces fulminant type 1 diabetes. *Tohoku J Exp Med* 2016; 239: 155–8.
- e12. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al.: Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 749–55.
- e13. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaia NH, Hodi FS: Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1607–16.
- e14. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al.: Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709–17.
- e15. Nishino M, Ramaia NH, Awad MM, et al.: PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 6051–60.
- e16. Firwana B, Ravilla R, Raval M, Hutchins L, Mahmoud F: Sarcoidosis-like syndrome and lymphadenopathy due to checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23: 620–4.
- e17. Montaudié H, Pradelli J, Passeron T, Lacour JP, Leroy S: Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. *Br J Dermatol* 2016; 176: 1060–3.
- e18. Suozzi KC, Stahl M, Ko CJ, et al.: Immune-related sarcoidosis observed in combination ipilimumab and nivolumab therapy. *JAAD Case Rep* 2016; 2: 264–8.
- e19. Jaspersen H, Bjursten S, Ny L, Levin M: Checkpoint inhibitor-induced sarcoid reaction mimicking bone metastases. *Lancet Oncol* 2018; 19: e327.
- e20. Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al.: Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 473–86.
- e21. Vandiver JW, Singer Z, Harshberger C: Severe hyponatremia and immune nephritis following an initial infusion of nivolumab. *Target Oncol* 2016; 11: 553–6.
- e22. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al.: Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2969–79.
- e23. Voskens C, Cavallaro A, Erdmann M, et al.: Anti-cytotoxic T-cell lymphocyte antigen-4-induced regression of spinal cord metastases in association with renal failure, atypical pneumonia, vision loss, and hearing loss. *J Clin Oncol* 2012; 30: e356–7.
- e24. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al.: Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1374–85.
- e25. Escandon J, Peacock S, Trabolsi A, Thomas DB, Layka A, Lutzky J: Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 3.
- e26. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S: Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 287–91.
- e27. Jung K, Zeng X, Bilusic M: Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2016; 17: 188.
- e28. Fadel F, Karoui K El, Knebelmann B: Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med* 2009; 361: 211–2.
- e29. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al.: Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; 90: 638–47.
- e30. Kishi S, Minato M, Saijo A, et al.: IgA nephropathy after nivolumab therapy for postoperative recurrence of lung squamous cell carcinoma. *Intern Med* 2018; 57: 1259–63.
- e31. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A: Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 11.
- e32. Tajmir-Riahi A, Bergmann T, Schmid M, Agaimy A, Schuler G, Heinzerling L: Life-threatening autoimmune cardiomyopathy reproducibly induced in a patient by checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother* 2018; 41: 35–8.
- e33. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al.: Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755–64.
- e34. Semper H, Muehlberg F, Schulz-Menger J, Allewelt M, Grohé C: Drug-induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1-negative squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2016; 99: 117–9.
- e35. Heymans L, Mentzer D, Keller-Stanislawski B: Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland. *Bull Arzneimittelsicherheit* 2016; 4: 11–8.
- e36. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB: Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391: 933.
- e37. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, Hariri D, Motamed S: Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med* 2015; Article ID: 794842.
- e38. Kushnir I, Wolf I: Nivolumab-induced pericardial tamponade: a case report and discussion. *Cardiology* 2017; 136: 49–51.
- e39. Gibson R, Delaune J, Szady A, Markham M: Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2016; 2016. pii: bcr2016216228.
- e40. Geisler BP, Raad RA, Esaian D, Sharon E, Schwartz DR: Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 4.

- e41. Arangalage D, Delyon J, Lermuzeaux M, et al.: Survival after fulminant myocarditis induced by immune-checkpoint inhibitors. *Ann Intern Med* 2017; 167: 683–4.
- e42. John S, Antonia SJ, Rose TA, et al.: Progressive hypoventilation due to mixed CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> lymphocytic polymyositis following tremelimumab - durvalumab treatment. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 54.
- e43. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al.: Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1747–50.
- e44. Lidar M, Giat E, Garelick D, et al.: Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 284–9.
- e45. de Velasco G, Bermas B, Choueiri TK: Autoimmune arthropathy and uveitis as complications of programmed death 1 inhibitor treatment. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 556–7.
- e46. Chen Q, Huang DS, Zhang LW, Li YQ, Wang HW, Liu HB: Fatal myocarditis and rhabdomyolysis induced by nivolumab during the treatment of type B3 thymoma. *Clin Toxicol (Phila)* 2018; 56: 667–71.
- e47. Sakai K, Mochizuki H, Mochida K, Shiomi K, Amano M, Nakazato M: A case of nivolumab-induced severe mononeuropathy multiplex and rhabdomyolysis. *Case Rep Med* 2017; Article ID:1093858.
- e48. Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, et al.: Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade. *JAMA Dermatology* 2015; 151: 195–9.
- e49. Chan MMK, Kefford RF, Carlino M, Clements A, Manolios N: Arthritis and tenosynovitis associated with the anti-PD1 antibody pembrolizumab in metastatic melanoma. *J Immunother* 2015; 38: 37–9.
- e50. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ: Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of ctla-4. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 768–9.
- e51. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, et al.: Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 2061–4.
- e52. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al.: Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 73: 1–8.
- e53. Heinzerling L, Goldinger SM: A review of serious adverse effects under treatment with checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2017; 29: 136–44.
- e54. Conry RM, Sullivan JC, Nabors LB III: Ipilimumab-induced encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 598–601.
- e55. Carl D, Grulich C, Hering S, Schabet M: Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis following ipilimumab therapy: a case report. *BMC Res Notes* 2015; 8: 316.
- e56. Stein MK, Summers BB, Wong CA, Box HL, Cleveland KO: Meningoencephalitis following ipilimumab administration in metastatic melanoma. *Am J Med Sci* 2015; 350: 512–3.
- e57. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, et al.: Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA Neurol* 2016; 73: 928–33.
- e58. Tchapyjnikov D, Borst AJ: Immune-related neurological symptoms in an adolescent patient receiving the checkpoint inhibitor nivolumab. *J Immunother* 2017; 40: 286–8.
- e59. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, et al.: Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis. *Oncologist* 2017; 22: 709–18.
- e60. Schneider S, Potthast S, Komminoth P, Schwegler G, Böhm S: PD-1 checkpoint inhibitor associated autoimmune encephalitis. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 473–8.
- e61. Leitinger M, Varosanec MV, Pikiša S, et al.: Fatal necrotizing encephalopathy after treatment with nivolumab for squamous non-small cell lung cancer: case report and review of the literature. *Front Immunol* 2018; 9: 108.
- e62. Salam S, Lavin T, Turan A: Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma. *BMJ Case Rep* 2016; 2016, pii: bcr2016215012.
- e63. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al.: Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007; 30: 825–30.
- e64. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S: Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro Oncol* 2014; 16: 589–93.
- e65. Mandel JJ, Olar A, Aldape KD, Tremont-Lukats IW: Lambrolizumab induced central nervous system (CNS) toxicity. *J Neurol Sci* 2014; 344: 229–31.
- e66. Abdallah AO, Herlopian A, Ravilla R, et al.: Ipilimumab-induced necrotic myelopathy in a patient with metastatic melanoma: a case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 537–42.
- e67. Tarhini A: Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab CTLA-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica (Cairo)* 2013; 2013: 857519.
- e68. Thaipisuttikul I, Chapman P, Avila EK: Peripheral neuropathy associated with ipilimumab: a report of 2 cases. *J Immunother* 2015; 38: 77–9.
- e69. Maurice C, Schneider R, Kiehl TR, et al.: Subacute CNS demyelination after treatment with nivolumab for melanoma. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1299–302.
- e70. Makarios D, Horwood K, Coward JIG: Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017; 82: 128–36.
- e71. Murphy KP, Kennedy MP, Barry JE, O'Regan KN, Power DG: New-onset mediastinal and central nervous system sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing CTLA4 monoclonal antibody treatment. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 351–3.
- e72. Spain L, Walls G, Julve M, et al.: Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol* 2017; 28: 377–85.
- e73. Kumar B, Ballas Z: Adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 1164.
- e74. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al.: Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12–25.
- e75. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vígarios E, Mazieres J, Delord JP: Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 254–63.
- e76. Abdel-Rahman O, El Halawani H, Fouad M: Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Futur Oncol* 2015; 11: 2471–84.
- e77. Carlos G, Anforth R, Chou S, Clements A, Fernandez-Peñas P: A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *Melanoma Res* 2015; 25: 265–8.
- e78. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al.: Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 383–9.
- e79. Jour G, Glitza IC, Ellis RM, et al.: Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 688–96.
- e80. Anastasopoulou A, Papaxoinis G, Diamantopoulos P, et al.: Bullous pemphigoid-like skin lesions and overt eosinophilia in a patient with melanoma treated with nivolumab: case report and review of the literature. *J Immunother* 2018; 41: 164–7.
- e81. Mochel MC, Ming ME, Imadojemu S, et al.: Cutaneous autoimmune effects in the setting of therapeutic immune checkpoint inhibition for metastatic melanoma. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 787–91.
- e82. Goldinger SM, Stieger P, Meier B, et al.: Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 4023–9.
- e83. Hwang SJE, Carlos G, Wakade D, et al.: Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 455–61.
- e84. Ohtsuka M, Miura T, Mori T, Ishikawa M, Yamamoto T: Occurrence of psoriasiform eruption during nivolumab therapy for primary oral mucosal melanoma. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 797–9.
- e85. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, et al.: Anti-PD1-induced psoriasis. A study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e254–7.
- e86. Schmutz JL: [Psoriasis and psoriatic arthritis induced by nivolumab (Opdivo®)]. *Ann Dermatol Venereol* 2016; 143: 881–2.
- e87. Mutgi KAJ, Milhem M, Swick BL, Liu V: Pityriasis lichenoides chronica-like drug eruption developing during pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *JAAD Case Rep* 2016; 2: 343–5.
- e88. Uemura M, Fa'ak F, Haymaker C, et al.: A case report of Grover's disease from immunotherapy - a skin toxicity induced by inhibition of CTLA-4 but not PD-1. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 7.

- e89. Burillo-Martinez S, Morales-Raya C, Prieto-Barrios M, Rodriguez-Peralto JL, Ortiz-Romero PL: Pembrolizumab-induced extensive panniculitis and nevus regression: two novel cutaneous manifestations of the post-immunotherapy granulomatous reactions spectrum. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 721–2.
- e90. Tetzlaff MT, Jazaeri AA, Torres-Cabala CA, et al.: Erythema nodosum-like panniculitis mimicking disease recurrence: a novel toxicity from immune checkpoint blockade therapy - report of 2 patients. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 1080–6.
- e91. Diem S, Keller F, Rüesch R, et al.: Pembrolizumab-triggered uveitis: an additional surrogate marker for responders in melanoma immunotherapy? *J Immunother* 2016; 39: 379–82.
- e92. Nguyen AT, Elia M, Materin MA, Sznol M, Chow J: Cyclosporine for dry eye associated with nivolumab: a case progressing to corneal perforation. *Cornea* 2016; 35: 399–401.
- e93. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al.: Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 43–50.
- e94. Wilson MA, Guld K, Galetta S, et al.: Acute visual loss after ipilimumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 66.
- e95. Comito RR, Badu LA, Forcello N: Nivolumab-induced aplastic anemia: a case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 221–5.
- e96. Palla AR, Kennedy D, Mosharraf H, Doll D: Autoimmune hemolytic anemia as a complication of nivolumab therapy. *Case Rep Oncol* 2016; 9: 691–7.
- e97. Le Roy A, Kempf E, Ackermann F, et al.: Two cases of immune thrombocytopenia associated with pembrolizumab. *Eur J Cancer* 2016; 54: 172–4.
- e98. Pföhler C, Eichler H, Burgard B, Krecké N, Müller CSL, Vogt T: A case of immune thrombocytopenia as a rare side effect of an immunotherapy with PD1-blocking agents for metastatic melanoma. *Transfus Med Hemother* 2017; 44: 426–8.
- e99. Turgeman I, Wollner M, Hassoun G, Bonstein L, Bar-Sela G: Severe complicated neutropenia in two patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Anticancer Drugs* 2017; 28: 811–4.
- e100. Tabchi S, Weng X, Blais N: Severe agranulocytosis in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer* 2016; 99: 123–6.
- e101. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al.: Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139–48.
- e102. Tardy MP, Gastaud L, Boscagli A, Peyrade F, Gallamini A, Thyss A: Autoimmune hemolytic anemia after nivolumab treatment in Hodgkin lymphoma responsive to immunosuppressive treatment. A case report. *Hematol Oncol* 2017; 35: 875–7.
- e103. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G: The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1490–3.
- e104. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, et al.: Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 8.
- e105. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al.: Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2017; 28: 368–76.
- e106. Gutzmer R, Koop A, Meier F, et al.: Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. *Eur J Cancer* 2017; 75: 24–32.
- e107. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al.: Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* 2016; 2: 234–40.
- e108. Gettings EJ, Hackett CT, Scott TF: Severe relapse in a multiple sclerosis patient associated with ipilimumab treatment of melanoma. *Mult Scler* 2015; 21: 670.
- e109. Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M: Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients. *J Immunother* 2017; 40: 277–81.
- e110. Qin R, Salama AK: Report of ipilimumab in a heart transplant patient with metastatic melanoma on tacrolimus. *Melanoma Manag* 2015; 2: 311–4.
- e111. Friend BD, Venick RS, McDiarmid SV, et al.: Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2017; doi: 10.1002/psc.26682.
- e112. Tio M, Rai R, Ezeoke OM, et al.: Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV, and hepatitis B/C infection. *Eur J Cancer* 2018; 104: 137–44.
- e113. Munker S, de Toni EN: Use of checkpoint inhibitors in liver transplant recipients. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 970–3.
- e114. Winkler JK, Gutzmer R, Bender C, et al.: Safe administration of an anti-PD-1 antibody to kidney-transplant patients: 2 clinical cases and review of the literature. *J Immunother* 2017; 40: 341–4.
- e115. Herz S, Höfer T, Papapanagiotou M, et al.: Checkpoint inhibitors in chronic kidney failure and an organ transplant recipient. *Eur J Cancer* 2016; 67: 66–72.
- e116. Ong M, Ibrahim AM, Bourassa-Blanchette S, Canil C, Fairhead T, Knoll G: Antitumor activity of nivolumab on hemodialysis after renal allograft rejection. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 64.
- e117. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al.: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492–502.
- e118. Heppt MV, Schlaak M, Eigentler TK, et al.: Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients. *Ann Oncol* 2017; 28: 3104–6.
- e119. Gay CL, Bosch RJ, Ritz J, et al.: Clinical trial of the anti-PD-L1 antibody BMS-936559 in HIV-1 infected participants on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2017; 215: 1725–33.
- e120. Knauss S, Ginesta Roque L, Hühnchen P, Heinzerling L, Böhmerle W, Endres M: [Neurological side effects of checkpoint inhibitors]. *Nervenarzt* 2018; doi: 10.1007/s00115-018-0571-8.



**eAbbildung a) Kolitis:** Gerötete und granulär-veränderte Mukosa des Rektosigmoids mit Kontaktvulnerabilität beziehungsweise Kontaktblutung. Endoskopiebilder (Kolon) in Therapiewoche 11 und 15 zeigen zusätzlich weiße punktuelle Erosionen/Flecken, die eine simultane Infektion suggerieren. In der immunhistochemischen Untersuchung der Biopsate wurde eine mukosale CMV-Infektion bestätigt. (Aus: [34], Abdruck mit freundlicher Erlaubnis von Taylor & Francis)



**eAbbildung b) eine vergrößerte Hypophyse** zeigt sich bei einer Patientin mit Hypophysitis unter Therapie mit Ipilimumab. Diese Veränderungen in der Magnetresonanztomografie der Hypophyse zeigen sich aber nicht bei allen Patienten mit Hypophysitis.

eTABELLE

**Checkpoint-Inhibitoren - Wirkung und Zulassungsindikationen**

Status	Wirkstoff	Zielstruktur	Indikation	Bemerkungen	Antibody-dependent cytotoxicity (ADCC)	Halbwertszeit (circa)
<b>in der EU zugelassen</b>	Ipilimumab	CTLA-4	Melanom	humanes IgG1	ja	15 Tage
	Nivolumab	PD-1	Melanom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom, Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs, Urothelkarzinom	humanes IgG4	reduziert	25 Tage
	Pembrolizumab	PD-1	Melanom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom, Urothelkarzinom	humanisiertes IgG4	reduziert	26 Tage
	Avelumab	PD-L1	Merkelzellkarzinom	humanes IgG1	ja	6 Tage
	Atezolizumab	PD-L1	Urothelkarzinom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	engineered humanes IgG1	keine	27 Tage
<b>in den USA zugelassen</b>	Durvalumab	PD-L1	Lungenkrebs, Blasenkrebs, (Kopf-Hals-Tumoren)	engineered humanes IgG1	keine	18 Tage
	Cemiplimab (REGN2810)	PD-1	Plattenepithelkarzinom	humanes IgG4	reduziert	19 Tage
<b>(noch) nicht zugelassen</b>	Tremelimumab	CTLA-4	Melanom, Pleuramesotheliom	humanes IgG2		
	Urelumab, PF-2566	CD137/4-1BB	Glioblastom, Lymphom	humanisiertes IgG4, humanes IgG2		
	Relatlimab BMS-986016	LAG-3	Melanom, Glioblastom, Pankreaskarzinom, Lymphome	humanisiertes IgG4		
	Lirilumab	NK	Leukämie, Plattenepithelkarzinom	humanisiertes IgG4		
	AMG228, TRX518, MK-4166	GITR	solide Tumore	z. B. humanisiertes IgG1		

CTLA-4: „cytotoxic T-lymphocyte antigen-4“; GITR: „glucocorticoid-induced tumor necrosis factor-related protein“; IgG: Immunglobulin G; LAG-3: „lymphocyte activation gene 3“; NK: „natural killer“; PD-1: „programmed death 1“; PD-L1: „programmed death-ligand 1“