

Notfälle bei onkologischen Immuntherapien

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi Medizinische Onkologie LUKS



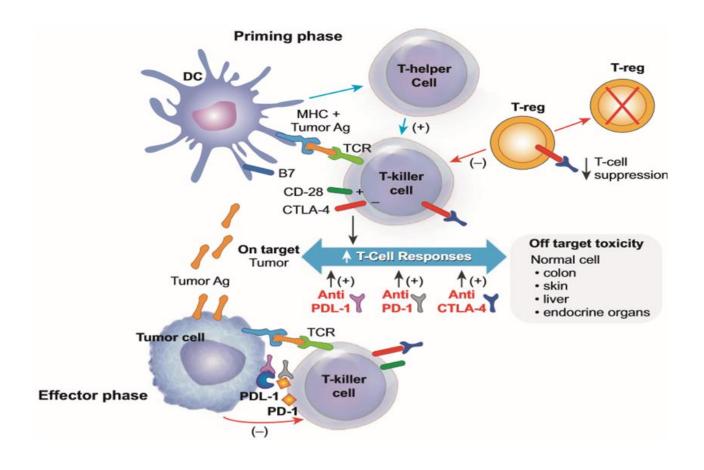




Nobelpreis Physiologie/Medizin 2018 für die Entdeckung der Checkpoint-Inhibitoren









Checkpoint-Inhibitoren in der Onkologie

Zielstruktur	Antikörper (Handelsname)	Swissmedic-Zulassungen Februar 2019					
CTLA4	Ipiliumu mab (Yervoy®)	Melanom					
PD1	Nivolu mab (Opdivo®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Melanom, Nierenzellkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom, Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, kolorektales Karzinom mit fehlerhafter MMR oder hoher MSI, Urothelkarzinom, Adenokarzom des Magens oder des gastro-ösophagealen Überganges					
	Pembrolizu mab (Keytruda®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Melanom, klassisches Hodgkin Lymphom, Urothelkarzinom					
PDL1	Atezolizu mab (Tecentriq®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom					
	Avelu mab (Bavencio®)	Merkelzellkarzinom					
	Durvalu mab (Imfinzi®)	Lokal fortgeschrittenes, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach Chemoradiotherapie					



Bedeutung für die Akut- und Notfallmedizin

- Checkpoint-Inhibitoren verbessern die Prognose in der palliativen
 Situation erheblich und werden neu auch in der adjuvanten Situation eingesetzt (mit «kurativem» Therapieziel!)
- Viele Patienten melden sich bei Problemen zuerst in der Praxis oder auf einer Notfallstation (und nicht bei der Onkologie)
- Immuntherapie-NW (IRAE) können fulminant und tödlich verlaufen
- Behandlung unterscheidet sich wesentlich von Chemotherapie-NW



Auch in der Grundversorgung zunehmend von Bedeutung

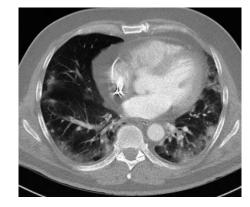
Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi^a, Prof. Dr. med. Christoph Brand^b, Dr. med. Dominique Criblez^c, Dr. med. Urs Odermatt^d, Dr. med. Stefan Fischli^e, Dr. med. Bernhard Schwizer^f, Prof. Dr. med. Stefan Aebi^a

Departement Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern

^a Medizinische Onkologie, ^b Dermatologie, ^c Gastroenterologie/Hepatologie, ^d Nephrologie, ^e Endokrinologie, ^f Pneumologie









ÜBERSICHTSARTIKEL 159

Update 2019

Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi^a, Prof. Dr. med. Christoph Brand^b, Prof. Dr. med. Michael Christ^c, Dr. med. Dominique Criblez^d, Prof. Dr. med. Joachim Diebold^e, Dr. med. Stefan Fischli^f, Dr. med. Michael Gregor^g, PD Dr. med. Richard Kobza^b, Dr. med. Urs Odermattⁱ, PD Dr. med. Justus E. Roosⁱ, Dr. med. Lukas Schmid^k, Dr. med. Bernhard Schwizer^l, Prof. Dr. med. Einar Wilder-Smith^m, Prof. Dr. med. Stefan Aebi^a

Luzerner Kantonsspital, Luzern

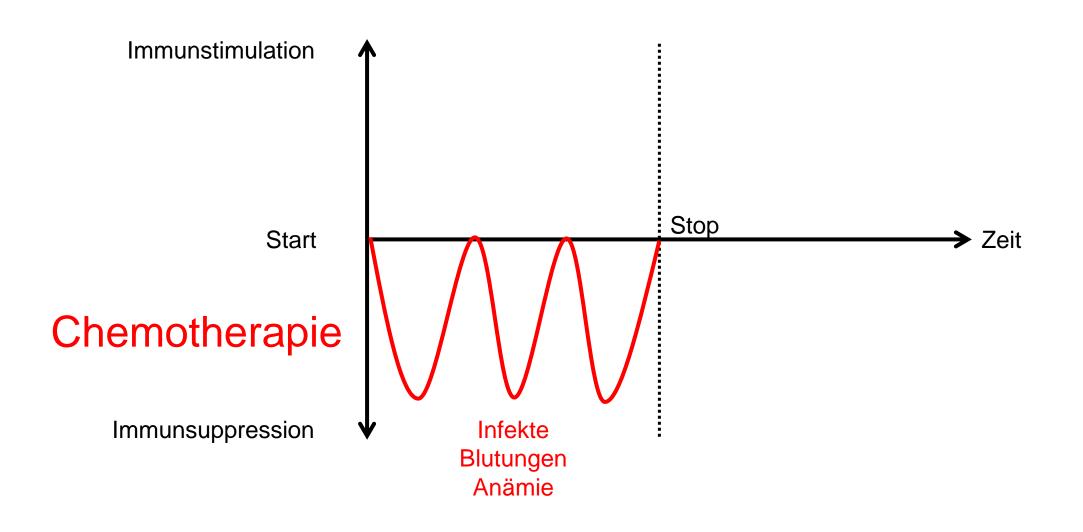
* Medizinische Onkologie; *Dermatologie; *Notfallzentrum; dGastroenterologie; *Pathologie; *Endokrinologie; *Hämatologie; *Kardiologie; *Neurologie; *Rediologie; *Rheumatologie; *Pheumologie; *Neurologie



Onkologische Patienten stellen sich bei Beschwerden oft beim Hausarzt, in der Notfallpraxis oder in einem Notfallzentrum zur akuten Problemabklärung vor. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die Progression der Tumorerkrankung, aber auch Nebenwirkungen von onkologischen Systemtherapien müssen in Betracht gezogen werden.

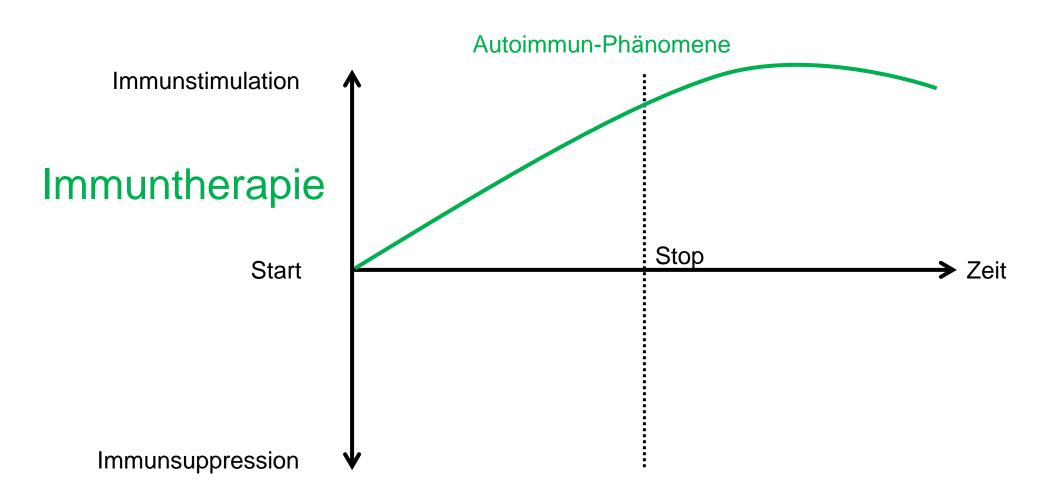


Unterschied Chemo- und Immuntherapie





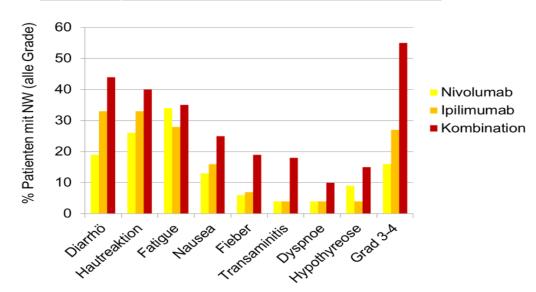
Unterschied Chemo- und Immuntherapie

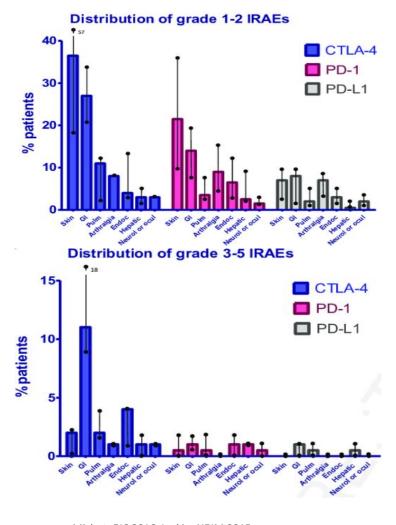




Graduierung und Häufigkeit

Grad	Beschreibung
1	Mild
2	Moderat
3	Schwerwiegend
4	Lebensgefährlich
5	Tod





Michot, EJC 2016; Larkin, NEJM 2015



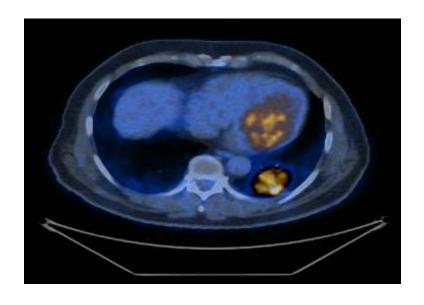
Tödliche Nebenwirkungen

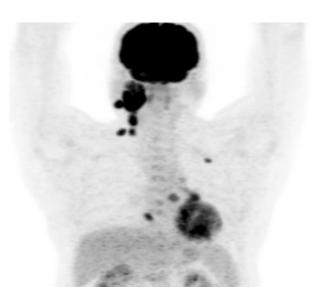
- An grossen US-Zentren: 0.7%
- In klinischen Studien: 0.36%
- CTLA4: Kolitis
- PDL1: Pneumonitis, Hepatitis, Neurologie
- CTLA4+PDL1: Kolitis, Myokarditis
- Höchste Mortalität: Myokarditis (40%), Kolitis (5%)



Fallvorstellung: Erstdiagnose 2015

- Raucher *1957
- Leitsymptom Synkope bei Sinusbradykardie: Schrittmacher-Implantation
- Biopsie am Hals: Plattenepithelkarzinom der Lunge im Stadium IV
- Vorübergehendes Ansprechen auf Chemotherapie, Wechsel auf Immuntherapie











3 Monate nach Start Immuntherapie:

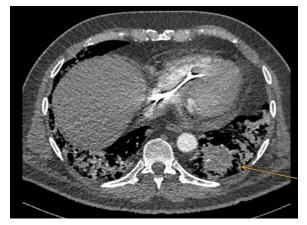
- Husten, Dyspnoe, SpO2=72%
- BAL: Neutrophile ohne Erreger oder Tumorzellen
- Intensivstation, Beatmung
- Methyl-Prednisolon 2mg/kg IV





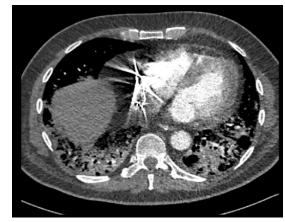
Fallvorstellung: Verlauf 2016

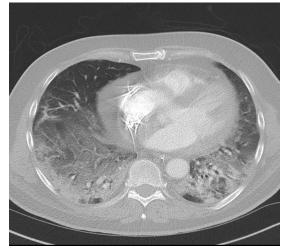
Juli



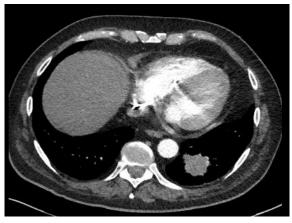


August





Oktober









März



April



Exitus infolge Tumorprogress und Bronchopneumonie (Autopsie)



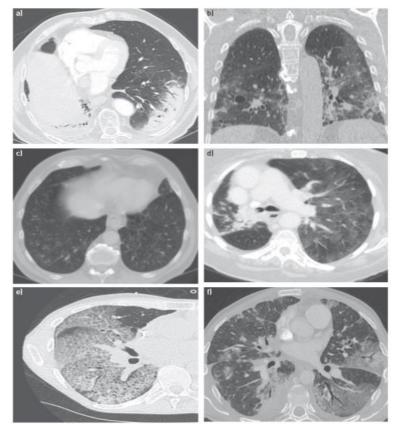
Was haben wir gelernt?

- Neue Symptome auch bei «palliativen» Patienten früh abklären
- Komplette Diagnostik vor einer empirischen Therapie durchführen: BAL kann wichtige Hinweise liefern und soll bei Bedarf wiederholt werden
- Steroide hoch und lange genug dosieren
- Intensivmedizinische Behandlung ist unter Umständen auch in der «Palliation» gerechtfertigt, jedoch müssen Patienten, Angehörige und das Behandlungsteam Entscheidungen mittragen können

luzerner kantonsspital

Pneumonitis

- Risiko 3-5%
- HR-CT: verschiedene Bilder möglich
- Vor empirischer Therapie: BAL mit Frage nach Tumor, Infekt, zelluläres Muster
- IV Prednisolon 2-3mg/kg empirisch
- Zusätzlich Antibiotika empirisch bis zum Erhalt der Resultate BAL (und ggf. Blutkulturen)
- Hohes Rezidivrisiko bei Reexposition



Delaunay, Eur Respir J 2017



Dermatitis

- Sehr häufig
- Oft mit Pruritus
- Imitiert und reaktiviert bekannte Hautkrankheiten wie zB. Psoriasis
- Biopsie bei bedrohlichen Bildern wie Metastase, Vaskulitis, Pemphigus, TEN
- Schwere Formen: IV Steroide, IVIG, Ciclosporin
- Psoriasis: Secukinumab (hebt whs die Tumorwirkung der Immuntherapie auf)





Abbildungen: O. Gautschi (LUKS)



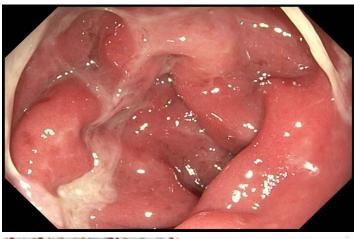
Toxische epidermale Nekrolyse **TEN**

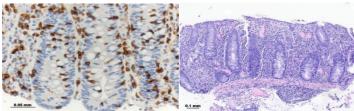




Enterokolitis

- Risiko CTLA4: 9%; PDL1: 1%
- Sigmoidoskopie mit Biopsie reicht für Diagnosestellung (Perforationsrisiko bei kompletter Endoskopie)
- Steroide: initial IV
- Infliximab kann Heilung beschleunigen und Steroide sparen, ist jedoch teuer und hepatotoxisch
- Mitbefall des Magens möglich





Abbildungen: D. Criblez und J. Diebold (LUKS)



Hepatitis

- Risiko 2-5%
- Setzt früh oder spät (>1 Jahr) ein
- Labor-Ausschlussdiagnose
- Leberbiopsie? Blutungsrisiko!
- Steroide hochdosiert und ggf. IV
- Falls nach 3 Tagen keine Besserung
 Mycophenolat erwägen
- Kein Infliximab



Abbildung: O. Gautschi (LUKS)



Arthritis

- Sehr häufig (bis 20%)
- Schmerzhaft und störend
- Spricht nicht immer auf NSAR an, dafür auf orales Prednisolon (10-20mg)
- Schwere Formen: MTX, Tocilizumab, Infliximab
- Mitbeteiligung innerer Organe ausschliessen



Abbildungen: L. Schmid (LUKS)



Nephritis

- Häufiger man denkt (3-9%)
- Tritt früh oder spät auf
- Biopsie sinnvoll
- Steroide können helfen, Literatur ist noch spärlich
- Nephrotoxische Substanzen meiden

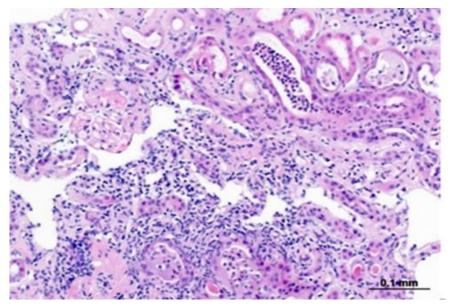
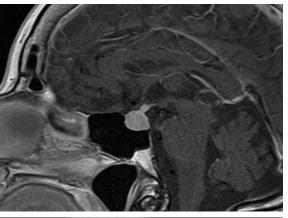


Abbildung: J. Diebold (LUKS)



Endokrine NW

- Sehr häufig (20%)
- PDL1: Thyroiditis (klassischer Laborverlauf)
- CTLA4: auch Hypophysitis, Adrenalitis, Insulitis
- Kompletter Hormonstatus empfohlen
- MRI Sella
- Substitution oft lebenslang nötig





Abbildungen: Radiologie LUKS



Neurologische NW

- Selten 3%
- Können fulminant und tödlich verlaufen
- Unspezifische Klinik
- Steroide empirisch und IV
- MRI, LP
- (EEG)

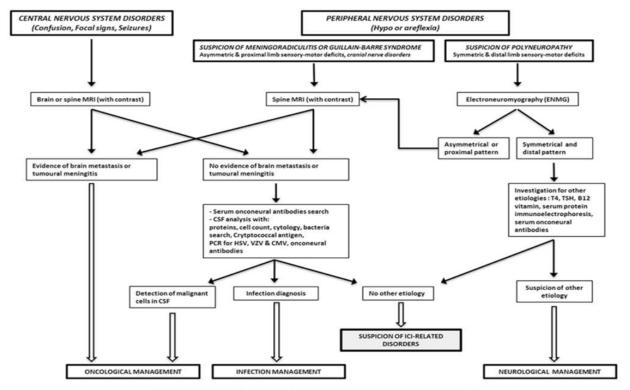
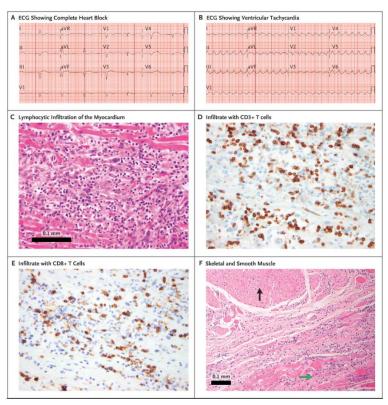


Fig. 2. Simplified diagnostic algorithm for neurological investigations.



Myokarditis

- Selten 1%
- Oft früh, fulminant und tödlich
- Assoziiert mit Myositis (Muskelschmerzen)
- Gehäuft bei Kombinations-Immuntherapie
- ECHO: EF kann normal sein (!)
- Troponin und BNP als Verlaufsmarker
- Steroide empirisch und IV
- Biopsie ist (zu) aufwändig



Johnson, NEJM 2016



Hämatologische NW

- Sehr selten <1% (meist ITP)</p>
- Blutungsrisiko
- Knochenmarkbiopsie
- Transfusion, Steroide, ev. Rituximab

Probeneingang		12.10.2017 12:40		12.10.2017 07:20	11.10.2017 16:45	,	11.10.2017 07:30 11.10.2017 08:24		10.10.2017 09:25 10.10.2017 09:38				
			12.10.2017 12:56	12.10.2017 07:55	11.10.2017 17:06								
Auftragsnummer	Referenz	Einheit	10746646		10749052		10746700		10746689		10072588		
Hämatologie													
Morphologie													
Hämatogramm 1													
Leukozyten	2.6-7.8	Giga/L	5.7		5.0		6.1		6.0		8.0	1	
Erythrozyten	4.1-5.4	Tera/L	4.44		4.62		4.91		4.91		5.31		
Hämoglobin	127-163	g/L	147		153		162		164	1	174	1	
Hämatokrit / HCT	0.37-0.46		0.41		0.43		0.45		0.46		0.49	1	
MCV	80-97	fL	93		92		93		93		92		
MCH	27-34	pg	33		33		33		33		33		
MCHC	330-364	g/L	356		360		357		360		356		
Anisozytose (RDW)	37-54	fL	44		44		45		44		44		
Thrombozyten	130-330	Giga/L	16	4	7	4	14	4	13	↓ (1, 2)	40	4	

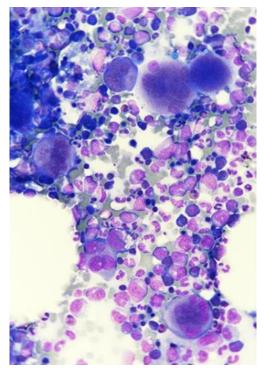


Abbildung: K. Arn (LUKS)

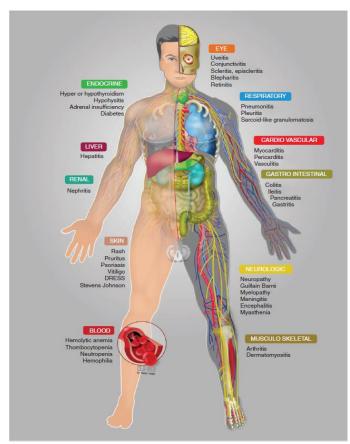


Weitere Aspekte

- Vorbestehende Steroide und Antibiotika schwächen möglicherweise die Immuntherapie-Wirkung auf den Tumor. Diese Hypothese bedarf noch einer prospektiven Validierung und hat in Notfallsituationen keine Bedeutung
- Deshalb: Kortikosteroide je nach Situation und Gefahrenpotenzial sofort, empirisch, intravenös, hochdosiert und nur sehr langsam und vorsichtig ausschleichen
- Prophylaxe von Steroid-NW nicht vergessen
- HIV, HBV (und Tuberkulose?) vor Einleitung einer Immuntherapie behandeln
- PD(L)1-Inhibitoren: sehr hohes Risiko von Transplantat-Abstossung und GvH nach allogener Stammzelltransfusion
- Immuntherapien sind absolut kontraindiziert bei Schwangeren



Das Wichtigste für Sie



Figur: Champiat Annals 2016

- 1. Halten sie Leitlinien griffbereit
- 2. Finden sie heraus, wie die Tumortherapie des Patienten genau heisst
- 3. Endet der generische Name mit *mab*, dann ist bis zum Beweis des Gegenteils eine Immuntherapie-NW anzunehmen
- 4. Kontaktieren sie die Onkologen und besprechen sie die Diagnosik zusammen
- 5. Setzen sie grosszügig Kortikosteroide ein
- 6. Überprüfen sie die Tumorsituation (CT)