

9.5 Biologika mit dermatoonkologischer Hauptindikation

In den vergangenen Jahren ist es zu einem Durchbruch in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Hauttumoren gekommen. Stand bis 2011 nur die Chemotherapie mit Dacarbazin als zugelassene Systemtherapie z.B. des metastasierten Melanoms mit nur geringem Ansprechen zur Verfügung, kommen heutzutage mit den stetig an Zahl zunehmenden Systemtherapeutika Behandlungsoptionen zum Einsatz, die zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeiten führen. In nicht wenigen Fällen kommt es zu einem kompletten und langanhaltenden Ansprechen.

Zum einen werden Immuntherapien (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab, Avelumab) eingesetzt, die als sog. „Immune Checkpoint Inhibitors“ (ICI) die Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten verstärken und somit die körpereigene Tumorabwehr verbessern. Tumoren (z. B. MM, cSCC, MCC) mit hoher Mutations- und hoher Neoantigenlast sprechen besser auf solche Inhibitoren an. Gleiches gilt bei Vorliegen sog. DNA-Mismatch-Repair-Mutationen. Zum anderen können bei Patienten mit einem BRAF-mutierten Melanom „zielgerichtete Therapien“ – sog. BRAF- und MEK-Inhibitoren – verwendet werden (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib), welche die mutationsbedingte, überaktivierte Signalübertragung im MAPK-Signalweg inhibieren und dadurch die Tumorprogression verhindern (Kap. 10.1, Kap. 10.2). Anmerkung: Beim fortgeschrittenen Melanom mit BRAF-Mutation sollte die Immuntherapie **vor** der zielgerichteten Therapie erfolgen, da mit einem höheren Ansprechen gerechnet werden kann.

Im Rahmen der Immuntherapien mit ICI kann es zu entzündlichen, immunvermittelten Nebenwirkungen kommen, die durch eine erhöhte bzw. übermäßige Aktivität des Immunsystems bedingt sind (immunbedingte unerwünschte Wirkungen, ibUW, auch irAE). Von diesen ibUW können nahezu alle Organsysteme des Menschen (z. B. Lunge, Herz, Magen-Darm-Trakt, Leber, Nieren, endokrine Systeme, Haut) betroffen sein und unter Umständen letal verlaufen (Cave kardiale und neurologische ibUW). Die Wirksamkeit einer Immuntherapie ist bei älteren Patienten nicht geringer und das Risiko für irAE nicht höher als bei jüngeren. Die ICI-Infusionen sollten vor 16.30 Uhr abgeschlossen sein, da es zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens zu kommen scheint (chronobiologische Gabe).

Daher ist es entscheidend, die Patienten engmaschig zu betreuen, eine Vigilanz für mögliche ibUW (wie z. B. Atemnot, Husten, Diarrhö, häufigerer Stuhlgang, Blut im Stuhl, erhöhte Leberfunktionswerte, Endokrinopathie und Hautausschlag) zu schaffen und den Patienten durch Aushändigung einer Telefonnummer einen 24h-Kontakt zu garantieren.

Die engmaschige Überwachung der Patienten sollte mind. ein ½ Jahr lang über die letzte Applikation hinaus erfolgen, da Nebenwirkungen unter der Immuntherapie jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können. Solange sich keine anderen Ursachen ohne aufwendige Diagnostik feststellen lassen, sollten alle neu auftretenden Anzeichen und Symptome zunächst als immunvermittelt gelten.

Eine rasche Abklärung und schnellstmögliche Therapie sind wesentlich, um lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden. Für die Behandlung schwerer ibUW sollte als „First-Line-Therapie“ systemisches, hochdosiertes Kortikosteroid eingesetzt werden (mind. 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent). Bei fehlendem Ansprechen innerhalb weniger Tage sollte eine adäquate immunsuppressive Zusatztherapie in Betracht gezogen werden (z. B. Mycophenolat-Mofetil bei immunvermittelter Hepatitis, Infliximab bei immunver-

mittlerer Colitis). Außerdem sollte der behandelnde Arzt umgehend über den Verdacht informiert und alle weiteren Maßnahmen besprochen werden.

Hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen und des entsprechenden Managements erhebt das vorliegende Werk keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es sollen wesentliche Nebenwirkungen genannt und die Grundsätze im Umgang vermittelt werden. Die detaillierte Beschreibung jeder möglichen immunvermittelten Reaktion würde den Rahmen des Buches übersteigen. Die getroffenen Aussagen bezüglich der Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen beziehen sich auf die „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 5.0“ [11], die als Grundlage zur Bewertung dienen (► Tab. 14.12) [10].

9.5.1 PD-1 und PD-L 1(Programmed Cell Death 1 Protein)-Inhibitoren (PD-1i bzw. PD-L1i)

Allgemein

Die derzeit bei Erwachsenen für die Monotherapie des therapienaiven fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms, kutanen Plattenepithelkarzinoms sowie Merkel-Zellkarzinoms zugelassenen PD-1i bzw. PD-L1i Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab und Avelumab haben einige Gemeinsamkeiten, die im Folgenden aufgeführt sind. Mögliche klinische oder molekulare Faktoren, die ein Ansprechen vorhersagen könnten (Biomarker), sind in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. In den Fokus sind hierbei auch das Mikrobiom des Darms sowie Ernährungsgewohnheiten gerückt. So wirkte sich in einigen Studien eine ballaststoffreiche Ernährung positiv auf das Ansprechen aus, wohingegen ein ungezielter Einsatz von Antibiotika möglicherweise das intestinale Mikrobiom ungünstig beeinflusst. Bei hoher Expression von PD-L1 ist das Ansprechen tendenziell etwas besser, allerdings ist die Bestimmung nicht obligat.

► **KI absolut.** Keine

► **KI relativ**

- Autoimmunerkrankungen
- Organtransplantation
- Schwangerschaft, Stillzeit

► **Klinisch relevante WW.** Keine, da nicht zu erwarten

► **Klinisch relevante NW.** NW unabhängig vom Alter des Patienten und Schweregrad in bis zu 60–80% in absteigender Häufigkeit: Müdigkeit > Pruritus, Diarrhö > Hypothyreose > Hyperthyreose. Einzelfälle von Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Hypophysitis, Thyreoiditis. Im Schnitt weisen 2 J nach Therapieende die Patienten in ca. 10% eine Hypothyreose, jeweils in ca. 3% eine Arthritis, eine Nebenniereninsuffizienz und eine Neuropathie auf. Das Auftreten von ibUW ist je nach betroffenem Organsystem zeitlich unterschiedlich: kutane NW (2–3 Wo nach Therapiebeginn), gefolgt von Hepatitis (6 Wo) und anderen gastrointestinalen NW (8 Wo), Pneumonitis (10 Wo) und endokrine NW (6–16 Wo).



Cave

- Aushändigung der Patientenkarte und Aufklärung über die Risiken des Medikaments
 - **Lungenprobleme (Pneumonitis):** Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Neuaufreten oder Verschlechterung eines bestehenden Hustens
 - **Darmprobleme (Kolitis):** Durchfall, ungewöhnliche Darmbewegungen, Stuhlveränderungen (dunkel, teerartig, blutig, schleimig), heftige Bauchschmerzen
 - **Leberprobleme (Hepatitis):** Gelbverfärbung von Haut und Lederhaut der Augen, dunkler Urin, Übelkeit, Erbrechen, geringerer Appetit, Schmerzen im rechten Bauch, Auftreten von Blutergüssen
 - **Hormondrüsenprobleme (Hyperthyreose, Hypothyreose, Hypophysitis):** Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, vermehrtes Schwitzen, Haarausfall, Tieferwerden der Stimme, Muskelschmerzen, Schwindel, dauerhafte oder ungewöhnliche Kopfschmerzen, Herzrasen, Stuhlprobleme, Schüttelfrost
 - **Nierenprobleme (Nephritis):** Veränderungen von Menge und Farbe des Urins
 - **Augenprobleme:** trockene Augen, Augenschmerzen, Verschwommensehen
 - **Knochen- und Muskelprobleme:** Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Gelenkschwellungen, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen
- Frauen: sichere Kontrazeption während und bis mind. 5 Mon nach der letzten Infusion
- Auftreten immunmediierter Reaktionen bereits in der 1. Behandlungswoche oder Wo bis Mon später, vornehmlich zwischen 6 und 12 Wo → regelmäßige Kontrolle der Patienten während/nach der Therapie – *Anmerkung: Auftreten immunvermittelter Reaktionen auch Monate bis Jahre nach der letzten Infusion noch möglich!*
 - bei schwerer Kolitis Risiko für Darmperforation ↑
 - keine gleichzeitige i. v.-Gabe von anderen Medikamenten über dasselbe Infusionssystem
 - vor Licht schützen und bei 2–8 °C lagern
 - Beeinträchtigung der aktiven Verkehrsteilnahme möglich
 - bei Monotherapie Ansprechrate ca. 40–50 %

► Praxistipps

- Auftreten von kutanen NW (allen voran Hypopigmentierung, Vitiligo) als Hinweis auf besseres Ansprechen (längere progressionsfreie Intervalle)
- primäre Hypothyreose → Hormonsubstitution **ohne** Therapiestopp, Schilddrüsenhormongabe ½ h vor dem Frühstück mit 1 Glas Leitungswasser, anschließend 2 h Meiden von Milch und Milchprodukten – *Achtung:* Eine zentrale Hypothyreose im Rahmen einer Hypophysitis kann sich zeitversetzt entwickeln.
- nur Patienten mit hoher Therapieadhärenz mit PD-1i behandeln

► Monitoring. s. ► Tab. 9.18

• vor Therapie

- Ausschluss von Infektionskrankheiten (Hepatitis B/C*, EBV*, CMV*, HIV*), Schwangerschaftstest, U-Status
- EKG, KG, RR
- Diff-BB, γ GT, GOT, GPT, LDH, Bili, Glukose, Cortisol (bei Kombination mit CTLA4i), TSH, fT 4, Lipase, Krea, HS, CRP, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, CK

Tab. 9.18 Therapiemonitoring auf einen Blick (individuell anzupassen).*

Pembrolizumab/Nivolumab/ Cemiplimab/Avelumab	Medium	Vorher	Vor jedem Zyklus	Nach Therapie- stopp (alle 3 Wo über 1 J)
Diff-BB	EDTA	X	X	X
Elektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻), GOT, GPT, γGT, Bili, LDH, Lipase, Glukose, Krea, HS, CK, TSH, fT 4, Cortisol (bei Kombination mit CTLA4i)	Serum	X	X	X
U-Status	Urin	X	X	X
Troponin-T, NT-pro BNP	Serum	X	X	∅
CRP, Testosteron (m), Estradiol (w), FSH, LH	Serum	X	∅	
Gerinnung (Quick, INR)	Na-He- parin	X		
Hep. B/C, HIV, CMV, EBV	Serum	X		
Rheumafaktor, ANA, ANCA	Serum	X		
Schwangerschaftstest	Urin	X		
Echokardiografie	∅	X		
EKG, KG, RR	∅	X		
*bei Kombination mit CTLA4i ggf. engmaschiger in der Kombinationsphase				

- Gerinnung (Quick, INR)
- Rheumafaktor, ANA, ANCA
- Troponin T, NT-pro BNP
- Echokardiografie
- **vor jeder Infusion** (Pembrolizumab Q 3 W/Q 6 W, Nivolumab Q 2 W/Q 4 W, Cemiplimab Q 3 W, Avelumab Q 2W)
 - Diff-BB, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻), GOT, GPT, γGT, HS, Bili, LDH, Lipase, Glukose, Krea, CK, Troponin T, NT-pro BNP, TSH, fT 4, Cortisol (bei Kombination mit CTLA4i), U-Status
- **bei Auftreten oder V. a. ibUW**
 - interdisziplinäre Behandlung anstreben

Nivolumab (PD-1i)

► Präparatebeispiel. OPDIVO

► Applikationsform

- 10 mg/ml zur Herstellung einer Infusions-Lsg.; 4 ml/10 ml Durchstechflasche
- 1 ml ≙ 10 mg Nivolumab (4 ml = 40 mg Nivolumab; 10 ml = 100 mg Nivolumab)

► **Dermatologische Indikationen**

- Monotherapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms Stadium IV bei Erwachsenen
- komplett reseziertes Melanom (Lymphknoten-/Fernmetastasen) im Stadium III und IV als adjuvante Therapie für max. 1 J
- In Kombination mit Ipilimumab zur Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms → Anstieg von Ansprechrates, PFS und OS

► **Dosierung.** Fixdosis 240 mg alle 2 Wo (Q2W) oder 480 mg alle 4 Wo (Q4W) als Infusion über 30 min (240 mg) oder 60 min (480 mg) bis zum Auftreten von Tumorprogress oder nicht tolerierbarer Toxizität

► **Dosisanpassung**

- Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen
- grundsätzlich: dauerhafter Therapieabbruch bei ibUW Grad 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation persistieren, oder die Kortikosteroiddosis nicht auf 10 mg/d reduzierbar ist
- Alter ≥ 65J: nicht erforderlich
- leichte oder mäßige Niereninsuffizienz: nicht erforderlich
- leichte Leberfunktionsstörung: nicht erforderlich
- mäßige Leberfunktionsstörung (Gesamt-Bili > 1,5–3-fachem ONW und beliebige GPT) oder schwere (Gesamt-Bili > 3-fachem ONW und beliebige GPT): engmaschige Laborkontrollen empfohlen

► **Therapiepause.** bei ibUW: bis zum Erreichen von Reaktionen Grad 0 oder 1 und bei oraler Prednisongabe ≤ 10 mg/d

- **Pneumonitis:** Grad 2: Prednison 1–2 mg/kgKG/d p. o.; Grad 3: Methylprednisolon 2–4 mg/kgKG/d p. o./i. v. und Beenden der Therapie – *Anmerkung:* radiologische Bestätigung sowie Ausschluss infektiöser (Reaktivierung einer Tbc mit schlechter Prognose) und anderer krankheitsbedingter Ursachen erforderlich
- **Diarrhö/Kolitis:** Bei allen Schweregraden orale Gabe einer Elektrolytlösung, wenn nicht ausreichend Ringer-Lösung i. v. Grad 1: Loperamid bis zu einer maximalen oralen Tagesdosis von 8 mg, Grad 2: Prednis(ol)on 0,5–1 mg/kgKG/d p. o. und Behandlungspause; Grad 3: Methylprednisolon 1–2 mg/kgKG/d p. o./i. v. und Absetzen der Therapie, bei Besserung → schrittweises Absetzen des Steroids über mind. 4–6 Wo
- **Hepatitis:** Grad 2 (GOT oder GPT > 3– ≤ 5-fachem ONW und/oder Bili gesamt > 1,5– ≤ 3-fachem ONW): Prednison 0,5–1 mg/kgKG/d p. o.; Grad 3 (GOT oder GPT > 5–20-fachem ONW und/oder Bili gesamt 3–10 × ONW): Methylprednisolon 1–2 mg/kgKG/d p. o./i. v. und Absetzen der Therapie
- **Nephritis und Nierenfunktionsstörung** (Krea > 1,5-Fache des Ausgangswertes bis ≤ 6-fachem ONW): Therapieeinleitung mit Prednison 0,5–1 mg/kgKG; bei Progress oder ausbleibender Besserung → Prednisondosis ↑ auf 1–2 mg/kgKG und Therapieabbruch
- **symptomatische Endokrinopathien** (einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz und Diabetes mellitus): bis sich Symptome zurückgebildet haben oder die Behandlung mit Steroiden beendet ist; Fortführung der Behandlung mit Nivolumab begleitend zur Hormonersatztherapie möglich, sofern keine Symptome auftreten

- **Hautveränderungen** (Grad 3): Therapieeinleitung mit Prednison 1–2 mg/kgKG p. o.; bei Progress oder ausbleibender Besserung → Nivolumab-Therapieabbruch
- ▶ **Permanenter Therapieabbruch.** bei ibUW und stationäre Aufnahme
- jede lebensbedrohliche Reaktion (Grad 4)
- **Pneumonitis** (Grad 3/4): Therapieeinleitung mit Prednison 2–4 mg/kgKG p. o.
- **Diarrhö/Kolitis** (Grad 4): Therapieeinleitung mit Prednison 1–2 mg/kgKG p. o. oder i. v., bei Nichtansprechen Infliximab 5 mg/kgKG i.v oder p. o.
- **Hepatitis** (GOT oder GPT > 5-fachem ONW und/oder Bili gesamt > 3-fachem ONW): Therapieeinleitung mit Prednison 1–2 mg/kgKG p. o. oder i. v., bei Nichtansprechen MMF 2 g/d p. o.
- **Nephritis und Nierenfunktionsstörung** (Krea > 6-fachem ONW): Therapieeinleitung mit Prednison 1–2 mg/kgKG p. o. oder i. v.
- **Hautveränderungen** (Grad 4): Therapieeinleitung mit Prednison 1–2 mg/kgKG p. o.
- ▶ **NW-Management**
- Gabe des Steroids bis Erreichen einer Reaktion Grad ≤ 1 → Reduktion des Steroids über 1–2 Mon
- Dosisreduktionsschritte über 2 Mon (schnellere Steroidreduktion nach interdisziplinärer Absprache)
 - Steroidreduktion um 10–20 mg alle 3 d bis zu einer Tagesdosis von 30–40 mg
 - dann Reduktion um 5 mg alle 3 d bis zu einer Tagesdosis von 10 mg
 - anschließend Reduktion alle 3 d um 1 mg
- ▶ **Klinisch relevante NW**
- **sehr häufig:** Appetit ↓, Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, Pruritus, Müdigkeit
- **häufig:** Infektionen der oberen Atemwege, infusionsbedingte Reaktion, Hypothyreose, Hyperthyreose, Hyperglykämie, Hyponatriämie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hypertonie, Pneumonitis, Dyspnoe, Husten, Kolitis, Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Ödeme (einschl. peripheres Ödem)
- **gelegentlich:** Bronchitis, histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis), anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Nebennieren-, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyreoiditis, diabetische Ketoazidose, Diabetes mellitus, Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Polyneuropathie, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Tachykardie, Uveitis, Vaskulitis, Lungeninfiltration, Pankreatitis, Duodenalulkus, Erythema multiforme, Psoriasis, Rosazea, Urtikaria, rheumatische Polymyalgie, tubulointerstitielle Nephritis, Nierenversagen
- **k.A.:** eruptive Keratoakanthome (→ anti-inflammatorische Ther.)
- ▶ **Laborwertveränderungen**
- **sehr häufig**
 - Erhöhung von: GPT, GOT, Bili gesamt, AP, Krea
 - Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie
 - Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie

- **häufig**
 - Erhöhung von: Lipase, Amylase (asymptomatisch, bei Symptomen: Ausschluss Pan-
kreatitis)
 - Neutropenie, absolute Neutrophilenzahl ↓
 - Hypermagnesiämie, Hypernatriämie
- ▶ **Einnahmehinweise**
- 2,5 mg Na/ml Nivolumab → Berücksichtigung bei Patienten unter Natriumdiät
- keine Verabreichung als i. v.-Druck- oder -Bolusinjektion
- Infundieren der erforderlichen Gesamtdosis unverdünnt als Lsg. mit 10 mg/ml oder mit-
tels einer NaCl-0,9% oder Glukose-Lsg. 5% für Injektionszwecke bis auf eine Konzentra-
tion von 1 mg/ml verdünnt
- Aufbewahren der ungeöffneten Durchstechflasche bis zu 48 h bei bis zu 25 °C und
Raumbeleuchtung

Pembrolizumab (PD-1i)

▶ **Präparatebeispiel.** KEYTRUDA

▶ Applikationsform

- 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lsg.
- 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lsg.

▶ **Dermatologische Indikationen.** Monotherapie des fortgeschrittenen (nicht resezier-
baren oder metastasierten) Melanoms im Stadium IV bei Erwachsenen; Monotherapie
zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbetei-
ligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

▶ OLU

- Fortgeschrittenes Polyomavirus (MCPyV) pos. und neg. Merkelzellkarzinomen Stadium
IIIB und IV (Einsatz in klinischen Studien). In ca. 55% kommt es im Vergleich zur Che-
motherapie zu einer länger dauernden Remission. Das Ansprechen korreliert nicht mit
dem MCPyV- oder PD-L1-Status.
- rezidivierendes oder metastasierendes oder fokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepi-
thel-Ca, das durch OP oder Bestrahlung nicht kurierbar ist.
- Xeroderma pigmentosum

▶ **Dosierung.** Fixdosis 200 mg i. v. über 30 min. alle 3 Wo (Q3W) oder 400 mg i. v. über
30 min alle 6 Wo (Q6W) bis zum Auftreten von Tumorprogress oder nicht tolerierbarer
Toxizität, bei MCC und cSCC bis zu 24 Mon einsetzbar

▶ Dosisanpassung

- leichte und moderate Niereninsuffizienz: nicht erforderlich
- schwere Niereninsuffizienz: nicht untersucht
- leichte Leberinsuffizienz (Gesamt-Bilirubin \leq ONW und GOT $>$ ONW oder Gesamt-Biliru-
bin $>$ 1–1,5-fachem ONW und jeder GOT-Wert): nicht erforderlich
- mässige Leberinsuffizienz (Gesamt-Bilirubin $>$ 1,5–3-fachem ONW und jeder GOT-Wert)
und schwere (Gesamt-Bilirubin $>$ 3-fachem ONW und jeder GOT-Wert): keine Daten