

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 26. Februar 2019 in Stuttgart

im Rahmen des 4th German Pharm-Tox Summits

„Prävention und Management immunologischer Nebenwirkungen bei innovativen Therapieansätzen“

PD Dr. Bestehorn/VKliPha und **PD Dr. Sigbert Jahn**/Medizinischer Direktor bei Sanofi Aventis Deutschland GmbH begrüßen die rund 180 Teilnehmer zu diesem von der PMS unterstützten Symposium; Sigbert Jahn stellt die vom vfa getragene PMS kurz vor.

PD Dr. Sigbert Jahn erläutert "**Pathomechanismen der Entstehung immunologischer Nebenwirkungen bei der Anwendung von Biotherapeutika**". Einleitend stellt er die FDA-Definition für Biologika vor ("... aus lebenden Organismen gewonnene Medikamente ...") sowie eine Übersicht über die 84 aktuell in Deutschland/EU zugelassenen monoklonalen Antikörper (MABs), darunter 68 Originalprodukte und 16 Biosimilars einschließlich deren Nomenklatur, die auf die Herkunft (murin: -momab, chimär - ximab, humanisiert - zumab und human - umab) und das Einsatzgebiet (z.B. tu für Anti-Tumor- und li für immunmodulierende Wirkung) hinweist. Ausgehend von der Einteilung der Immunreaktionen nach Coombs und Gell, die zwischen Antikörper (Typ I-III) und zellulär vermittelten (Typ IV) Überempfindlichkeitsreaktionen unterscheiden, geht er näher auf folgende Nebenwirkungen ein: Reaktionen an der s.c. Einstichstelle (Dermis enthält viele Immunzellen); Infusionsreaktionen: allergische Reaktion auf den Anteil an Fremdproteinen (bei murinen MABs am höchsten); Tumorlyse-Syndrom; Zytokin-Freisetzung infolge Immunzell-Depletion (lokal und systemisch) sowie Zytokin-Sturm. Weiterhin sind folgende Nebenwirkungen möglich: aufgrund des Wirkmechanismus (z.B. bei Interleukin 6-Hemmern wegen der vielfältigen physiologischen Funktionen dieses Zytokins); aufgrund des jeweiligen Targets; Bildung von neutralisierenden und nicht-neutralisierenden Antikörpern; Reprogrammierung des Immunsystems. Zusammenfassend stellt er fest: Biologika, insbesondere MABs, haben die zielgerichtete Immuntherapie (Immunmodulation) revolutioniert. Deren lokale und systemische Nebenwirkungen sind hauptsächlich auf eine veränderte/vermehrte/verringerte Zytokin-Produktion zurückzuführen. Die Kenntnis dieser Mechanismen ermöglicht die Beherrschung der klinischen Symptomatik dieser Nebenwirkungen und nicht zuletzt eine gute Patientenführung.

Seite 1/3

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-300
info@paul-martini-
stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

Prof. Dr. Thomas Harrer / Schwerpunktprofessur Infektiologie und Immundefizienz am Universitätsklinikum Erlangen präsentiert "**Infektionsrisiken bei Therapie mit Biotherapeutika in der Rheumatologie**". Zunächst gibt er eine Übersicht über Inhibitoren von Zytokinen und Zytokin-Inhibitoren, insbesondere über die verfügbaren TNF alpha Blocker und deren Unterschiede. Anschließend geht er auf das Risiko einer Reaktivierung einer Tuberkulose (TB) ein, das erstmals 2001 als Nebenwirkung von Infliximab entdeckt wurde. Ursache ist die Beseitigung des „Schutzwalls“, den der Organismus zur Eingrenzung der TB-Erreger aufgebaut hat. Aus Metaanalysen randomisierter Studien wurde ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko einer TB-Reaktivierung ermittelt. Harrer bringt hierzu ein Fallbeispiel und weist darauf hin, dass neben den TNF-alpha-Blockern auch andere Biologika wie die IL6-Rezeptor-Blocker und auch die JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib und Baricitinib das Risiko für eine Reaktivierung einer Tuberkulose erhöhen. Daraus folgt die Notwendigkeit, vor Therapiebeginn ein TB-Screening durchzuführen und ggfs. eine latente TB zu behandeln. Eine Therapie mit einem Biologikum sollte erst vier bis acht Wochen nach Einleitung einer Isoniazid-Behandlung gestartet werden. Das Bild bei anderen Infektionskrankheiten ist wie folgt: atypische Mykobakterien: nicht höher als bei Behandlung mit einem Basistherapeutikum (DMARD); bakterielle Infektion wie Lungenentzündung: Risiko leicht erhöht; nicht virale opportunistische Infektionen wie Legionellen, Toxoplasma, Aspergillose: leicht erhöht; Reaktivierung einer chronischen Hepatitis B-Infektion: Verweis auf Risiko-Score zur Beurteilung, ob eine Biologika-Therapie in Frage kommt; Herpes Zoster: leicht erhöht, aber inzwischen Tot-Impfstoff verfügbar; Candidiasis: leicht erhöht bei Interleukin-17/17R-Präparaten. Bei Interleukin 6-Präparaten: Cave CRP-Reduktion; kann in seltenen Fällen zu schweren Infektionen führen. Abschließend geht Harrer noch kurz auf das Risiko von Late-onset-Neutropenien unter Rituximab ein und betont, wie wichtig eine gute Patientensteuerung sei.

Seite 2/3

PD Dr. Jost Leemhuis / Head Safety Science Roche Pharma AG trägt zu "**Risiko-Prävention zur Vermeidung/zum Management von immunologischen Nebenwirkungen von Biotherapeutika**" vor. Einleitend stellt er die bisher verfügbaren Checkpoint-Inhibitoren – PD1-, PD L1- und CTLA4-Hemmer – vor. Insbesondere die PD1- und PD L1- Inhibitoren weisen deutlich weniger Nebenwirkungen als Chemotherapien auf; diese bessere Verträglichkeit wurde z.B. auch in Nutzenbewertungsbeschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses als Zusatznutzen anerkannt. Anschließend stellt er das immunologische Nebenwirkungsspektrum der Checkpoint-Inhibitoren vor, das insbesondere Magen-Darm, Haut, Leber und das endokrine System betrifft. Aber auch alle anderen Organsysteme können betroffen sein. Sehr wichtig sei es, Verständnis und Aufmerksamkeit für diese zum Teil seltenen und neuen Krebsimmuntherapie-Nebenwirkungen bei Ärzten und Patienten zu generieren. Die immunologischen Nebenwirkungen der PD1- und PD L1-Inhibitoren sind in der Regel einfach zu behandeln, wenn sie rechtzeitig erkannt werden; die Behandlung der Grad 3 und 4

Ereignisse sollte durch ein erfahrenes crossfunktionales Team koordiniert werden. Mit den Zulassungsbehörden abgestimmte Pharmakovigilanz-Schulungsmaterialien, den sogenannten Blaue Hand Schulungsmaterialien, werden Ärzte, Apotheker und Patienten individuell über diese Risiken geschult und Behandlungsstrategien aufgezeigt. Ziel dieser Risikominimierungsmaßnahmen sei es, die Bekanntheit dieser zum Teil seltenen Nebenwirkungen bei Ärzten und vor allem auch bei den Patienten zu erhöhen. Die Pathogenese dieser auto-immunologischen Nebenwirkungen ist meist noch unbekannt; und auch das Behandlungsmanagement leitet sich für eine Substanz aus den Erfahrungen der gesamten Substanzklasse ab. Hier spielen international abgestimmte Empfehlungen eine besondere Rolle, wie die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vom Juni 2018.

Seite 3/3

PD Dr. Thomas Eigentler / Zentrum für Dermatoonkologie am Universitätsklinikum Tübingen berichtet über **"Immunologische Nebenwirkungen bei neuen innovativen Krebstherapien zur Behandlung des malignen Melanoms"**. Dies veranschaulicht er an einem Patienten mit einem großen malignen Melanom am Kopf, der mit einer Kombination der Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab/Ipilimumab behandelt wird, die gut anschlägt, aber zu einer Hepatitis, Pankreatitis, Pneumonitis und Thyreoiditis führt. Diese waren insbesondere durch Gabe von Corticoiden und Antibiotika gut in den Griff zu bekommen. Weitere Nebenwirkungen von Ipilimumab betreffen den Gastrointestinaltrakt; Nebenwirkungen an der Haut sind dagegen eher selten. Auch neurologische Nebenwirkungen sind selten, aber schwer, zum Glück aber auch reversibel. Endokrine Nebenwirkungen dagegen sind häufig und oft bleibender Natur. Nebenwirkungen treten meist bald nach Therapiebeginn auf, in der Regel innerhalb der ersten 12 Wochen. Zum Management von Nebenwirkungen sind insbesondere die von den Firmen zusammen mit den Zulassungsbehörden erstellten Patientenbroschüren sehr hilfreich, aber auch die Leitlinie „Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy“ der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Eine Übersicht bietet auch ein aktueller Artikel „Checkpoint-Inhibitoren: Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen“ (Dtsch Arztebl Int 2019; 116(8): 119-26), in dem Therapieassoziierte Nebenwirkungen bei mehr als zwei Prozent der mit Nivolumab, Ipilimumab sowie einer Kombination dieser beiden Checkpoint-Inhibitoren behandelten Patienten aufgeführt sind. Eigentler stellt dann das spezielle Vorgehen bei einem Fall von Hypophysitis sowie als weitere Kasuistik die Entwicklung und das Management einer Hepatitis vor. Abschließend resümiert er: Neue Therapien bieten neue Chancen, aber bringen auch neue Nebenwirkungen mit sich. Immuntherapien können teils erhebliche Nebenwirkungen haben, die sich sub-akut bis schleichend entwickeln. Es gilt, die Chance eines frühen therapeutischen Gegensteuerns zu nutzen, um eine gute Compliance der Patienten zu erreichen.