

Medical Update – Nebenwirkungsmanagement bei Radiochemotherapie und immunonkologischen Präparaten im Rahmen der Behandlung des Bronchuskarzinoms

in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich (AHOP)



Teilnehmer:

Harald Titzer, BSc, MSc, Wien, OÄ Dr. Petra Feurstein, Wien, DGKP Kevin Haring-Sedler, BSc, Graz, OA Dr. Maximilian J. Hochmair, Wien, DGKP Maristella Lung, BSc, BA, Wien, DGKP Maria Röthlin, Linz

EINLEITUNG

Die Situation der onkologischen Behandlung hat sich in den letzten 30 Jahren stark verändert: So ist nicht nur die Anzahl an KrebspatientInnen stetig gestiegen, auch die Behandlungsmöglichkeiten von Krebserkrankungen haben sich kontinuierlich verbessert. Dies ist einerseits auf die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung und andererseits darauf zurückzuführen, dass Krebserkrankungen früher erkannt und besser behandelt werden, wodurch langfristig der Anteil chronisch oder latent krebserkrankter Menschen steigt. Die onkologischen Behandlungskonzepte werden zunehmend komplexer und neue therapeutische Optionen finden in immer kürzeren Abständen Einzug in die klinische Praxis.

Vor rund 20 Jahren bestand die Krebstherapie aus drei zentralen Säulen: Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie. Heute werden sie u. a. durch Hormon-, Knochenmark-, Stammzell-, Antikörper- und Immuntherapien ergänzt. Während die Chemotherapie und die zielgerichtete Antikörpertherapie das Wachstum und die Vermehrung von Tumorzellen direkt beeinträchtigen, nutzen Immuntherapeutika wie Checkpoint-Inhibitoren die natürliche, körpereigene Immunantwort ge-

gen den Krebs, um ihn anzugreifen und zu vernichten.

Mit diesen Therapien konnten bei vielen bedrohlichen Tumorerkrankungen zuvor unerreichbare Behandlungserfolge erzielt werden. Gleichzeitig wurde jedoch eine Reihe neuer, z. T. schwerer Interaktions- und Toxizitätsmuster beobachtet.

Durch die Kombination der Immuntherapie mit Chemo- und/oder Radiochemotherapie oder die kombinierte Checkpoint-Blockade können neue und komplexere Nebenwirkungen auftreten [1; 2; 3]. In Einzelfällen können immun-vermittelte Toxizitäten sogar lebensbedrohlich sein, sodass die Vorzeichen von seltenen, unter Umständen tödlichen Komplikationen rasch erkannt werden müssen. Die onkologisch tätigen ÄrztInnen und das Pflegepersonal müssen abwägen, bei welchen Therapien welche Nebenwirkungen zu erwarten sind und welches individuelle Risiko besteht. Entscheidend für die frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Therapie von immun-vermittelten Nebenwirkungen ist es, bei sämtlichen Symptomen und Beschwerden einer PatientIn unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie an eine potentielle autoimmune Nebenwirkung zu denken [4; 5].

RADIOCHEMOTHERAPIE IN DER BEHANDLUNG DES NSCLC

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist eine der weltweit führenden Todesursachen [6]. Bei ungefähr 30% der PatientInnen wird die Diagnose gestellt, wenn sie bereits an einer Erkrankung im Stadium III leiden [7; 8; 9]. Für diese inoperablen PatientInnen war der historische Standard der Behandlung eine platinbasierte Doublet-Chemotherapie, die mit einer Strahlentherapie (Radiochemotherapie/CRT) in kurativer Absicht einherging. Allerdings hat die Wirksamkeit der Standard-CRT in diesem Stadium ein Plateau erreicht, denn eine Eskalation der Strahlendosis und der konsoli-

dativen Chemotherapie konnte die Ergebnisse nicht verbessern [10; 11; 12; 13]. Die Prognose der PatientInnen blieb schlecht und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei etwa 15 bis 30% [8; 9].

Eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Verlaufs und des Gesamtüberlebens konnte erst durch die Gabe des Immun-Checkpoint-Inhibitors Durvalumab nach Bestrahlung mit Chemotherapie erzielt werden, sodass dieses Regime den aktuellen Behandlungsstandard bei PatientInnen mit NSCLC im inoperablen Stadium III darstellt [7; 8; 9; 14; 15].

IMMUN-CHECKPOINT-INHIBITOREN IN DER BEHANDLUNG DES NSCLC

Eine entscheidende Bedeutung bei der Kontrolle der adaptiven Immunantwort auf Tumoren kommt den Immun-Checkpoints zu, die die Steuerung der Immunantwort gegen Tumorzellen regulieren. Diese Kontrollpunkte sind häufig T-Zell-Rezeptoren, die den Organismus normalerweise vor Autoimmunität schützen, bei der sich T-Zellen langfristig gegen das eigene Gewebe richten. Im Falle eines Karzinoms benutzt der Tumor allerdings den Checkpoint-Mechanismus, um einem Angriff des Immunsystems zu entkommen [16].

Da die Blockierung der Checkpoints eine signifikante Verbesserung der T-Zell-Funktion bewirkt, wurden die sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren entwickelt. Einer dieser Checkpoints im Immunsystem ist das „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA-4), ein Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen. Durch verschiedene Faktoren können Krebszellen diesen Rezeptor aktivieren und so das Immunsystem daran hindern, eine spezifische Immunantwort auszulösen. Ein zweiter immunologischer Kontrollpunkt ist der Programmed-death (PD)-1-Rezeptor. Dieser kann entweder durch Antikörper gegen den Rezeptor selbst oder durch Antikörper, die den Liganden des Rezeptors (PD-L1) binden, blockiert werden. Durch die gezielte Rezeptor-Blockade wird eine Immunantwort gegen die Tumorzellen wieder möglich, die Krebszellen können als Folge durch das körpereigene Immunsystem wiedererkannt und somit kontrolliert werden [16; 5].

Ipilimumab ist der erste Anti-CTLA-4-Antikörper, der in Europa für PatientInnen mit fortgeschrittenem Melanom und fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) zugelassen ist. Die Anti-PD-1-blockierenden Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sind u. a. zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert [17; 18]. Weiters sind drei monoklonale Antikörper gegen den Liganden von PD-1 (PD-L1) zugelassen. Atezolizumab ist bei Lungenkrebs (NSCLC, kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IV/SCLC-ED), Urothelkarzinom und Triple-negativem Brustkrebs indiziert. Avelumab wird zur Behandlung von metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC), Urothelkarzinomen und fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom angewendet. Durvalumab ist zur Behandlung eines inoperablen, lokal fortgeschrittenen Stadium III NSCLC nach platinbasierter CRT zugelassen.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) greifen in hemmende Signalwege auf Immunzellen (wie z. B. CTLA-4 und PD-1/PD-L1) ein, schränken somit die Immuninhibition ein und ermöglichen dadurch eine effektive Anti-Tumor-Immunantwort [5].

NEBENWIRKUNGEN DER RADIOTHERAPIE IM THORAXBEREICH

Zu den frühen Reaktionen, die während oder kurz nach einer Bestrahlung auftreten, zählen Müdigkeit („Fatigue“) und Energielosigkeit. Organspezifische Nebenwirkungen treten nur in der bestrahlten Region auf, wobei eine Verstärkung durch konkomitante Chemotherapie möglich ist. Üblicherweise klingen Frühreaktionen im Laufe von wenigen Wochen nach der Strahlentherapie folgenlos ab.

Zu den organspezifischen Frühreaktionen nach CRT der Lunge gehören die radiogene Tracheitis oder Bronchitis mit Husten. Ebenso kann eine radiogene Ösophagitis mit Schluckbeschwerden, Schmerzen und gestörter Nahrungsaufnahme auftreten.

Mittelspäte Reaktionen, die innerhalb von 6 Monaten nach der Bestrahlung auftreten, klingen (meist unter Therapie) folgenlos ab. Eine Strahlentherapie birgt das Risiko einer Strahlenpneumonitis, wenn große Anteile der Lunge über längere Zeit hohen Strahlendosen ausgesetzt werden. Eine Strahlenpneumonitis kann bis zu 3 Monate nach Ende der Behandlung auftreten. Husten, Dyspnoe, leichtes Fieber oder pleuritische Brustschmerzen können ebenso auf die Erkrankung hinweisen, wie Rasselgeräusche oder Pleurareiben, die

bei einer Brustauskultation aufgefunden werden. Der Röntgenthorax kann unspezifische Befunde haben und eine Computertomographie kann ein unspezifisches Infiltrat ohne offensichtliche Raumforderungen zeigen. Die Diagnose ist häufig eine Ausschlussdiagnose. Eine Strahlenpneumonitis kann mit einem Kortikosteroid-Taper über mehrere Wochen und mit Bronchodilatoren zur Symptomlinderung behandelt werden.

Späte Reaktionen, die ab einem halben Jahr bis Jahre nach einer Strahlentherapie auftreten, können im Bindegewebe, in parenchymatösen Organen und im Gehirn auftreten. Diese Reaktionen klingen in der Regel nicht ab, sondern neigen zur Progredienz. Sie können aber durch Einhaltung der „Organ Constraints“ vermieden werden.

Prinzipiell können potentielle, seltene Spätreaktionen wie Lungenfibrose, Ösophagusstriktur, Herzkranzgefäßverengung, Herzwandfibrosierung und Plexus-brachialis-Schädigung durch eine gute Bestrahlungsplanung und Einhaltung der Toleranzdosen der Risikoorgane weitestgehend vermieden werden. Das Auftreten möglicher Spätnebenwirkungen hat keinen Zusammenhang mit frühen Nebenwirkungen der Strahlentherapie.

Im Vergleich zu klassischen Chemotherapeutika treten unter den Immuntherapeutika numerisch deutlich weniger Nebenwirkungen auf, insbesondere werden kaum hämatotoxische Nebenwirkungen, Haarausfall, Übelkeit mit Erbrechen und andere typische Nebenwirkungen der Chemotherapie berichtet [5; 19; 20; 21]. Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) werden von den meisten PatientInnen sehr gut vertragen, allerdings können durch die Aktivierung der körpereigenen Immunantwort gegen Krebszellen überschießende Immunreaktionen auftreten. Diese immunbedingten unerwünschten Ereignisse (imAE) können jedes Organsystem betreffen, wobei Haut, Magen-Darm, Leber und Hormonsystem im Vordergrund stehen (Tabelle 1). Häufig sind Kolitis, Hepatitis, kutane Nebenwirkungen, Endokrinopathie (Thyreoiditis oder Hypophysitis), während (Kardio-)Myositiden und neurologische Nebenwirkungen seltener auftreten [22]. Die meisten dieser Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig und reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt und entsprechend behandelt werden.

Entscheidend für das rasche und erfolgreiche Management von immun-vermittelten Nebenwirkungen unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie ist die Früherkennung durch eine engmaschige Überwachung, die neben regelmäßigen klinischen und elektrokardiographischen Kontrollen Laboruntersuchungen enthält (Tabelle 2). So kann etwa der frühzeitige Einsatz von Glukokortikoiden imAE verkürzen und Komplikationen (z. B. Darmperforationen) vermeiden [22].

In einem Positionspapier wurden fünf Pfeiler des Managements von imAE definiert (Abbildung 1) [23]. Zur Vorsorge sollte man das entsprechende Toxizitätsprofil des angewendeten ICI kennen, und der PatientIn sowie alle in die Behandlung der PatientIn involvierten Personen sollten darüber informiert werden (z. B. betreuende AllgemeinmedizinerInnen, Pflegekräfte und Angehörige). Darüber hin-

aus sollte das „Immunrisiko“ der PatientIn bekannt sein, d. h. Kenntnis von Autoimmunerkrankungen und anderen Vorerkrankungen der PatientIn oder ihrer Familie sowie eine HIV-Infektion oder eine bereits abgelaufene, interstielle Pneumonie [24]. Die Begleitmedikation ist ebenfalls wichtig, da bestimmte Medikamente wie Antiarrhythmika oder Antibiotika (z. B. Vancomycin) mit dem Auftreten einer Autoimmunerkrankung assoziiert sind [23; 25].

Die meisten imAE treten etwa 4–12 Wochen nach Therapiebeginn auf, wobei Hautveränderungen häufig nach der ersten Dosis beobachtet werden [26]. Die Symptome können früh (innerhalb der ersten Woche) bis spät (54 Wochen oder länger) nach Therapiebeginn auftreten (Tabellen 1 und 3) [27].

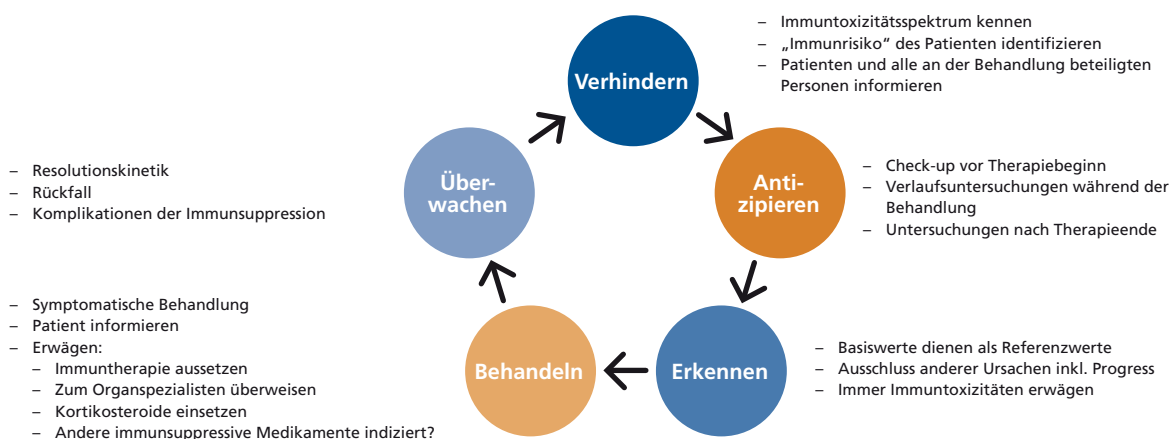
Insgesamt weisen Inhibitoren gegen PD-1 und PD-L1 ein ähnliches imAE-Profil auf, das sich von dem des Anti-CTLA-4-Wirkstoffes Ipilimumab unterscheidet [28; 25]. Unter Ipilimumab ist die Gesamtinzidenz an imAE höher als unter den anderen ICI [28; 29]. Dies gilt insbesondere für Hautreaktionen (alle Grade) und gastrointestinale Symptomatik (z. B. Durchfall, Kolitis Grad ≥ 3) [28; 29; 30].

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Ipilimumab sind Müdigkeit, Durchfall, Pruritus, Hautausschlag und Kolitis [31]. Die Kombination aus Ipilimumab plus Nivolumab ist generell mit einer höheren Inzidenz und einem höheren Schweregrad an imAE assoziiert als jede Substanz allein [32; 33].

Unerwünschte Ereignisse bei $>20\%$ der PatientInnen, die PD-1-Hemmer erhalten, sind Müdigkeit, Hautausschlag, Pruritus, Husten, Durchfall, verminderter Appetit, Verstopfung und Arthralgie [31].

Hautreaktionen wie Ausschlag und Juckreiz sind die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Sie treten typischerweise früh nach Behandlungsbeginn auf, sind meist leicht oder moderat ausgeprägt und lassen sich gut symptomatisch

Abbildung 1
Fünf Pfeiler des Managements immun-vermittelter Nebenwirkungen



modifiziert nach Champiat et al., 2016 [23]

behandeln. Das Spektrum der Hautmanifestationen reicht von einem Exanthem über eine Dermatitis bis hin zu einem bullösen Pemphigoid. Schwerwiegende Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse werden selten beobachtet [22; 34].

In der Regel sprechen Juckreiz und Ausschlag gut auf harnstoffhaltige Cremes/Lotionen, ggf. in Kombination mit topischen Steroiden, an. PatientInnen mit höhergradigen oder refraktären Hautveränderungen wie z. B. bullösen Eruptionen, die ein Anzeichen für eine schwerwiegende Nebenwirkung mit möglicher systemischer Beteiligung (potentiell lebensbedrohlich) sein können, sollten einer erfahrenen DermatologIn vorgestellt werden [5; 24].

Neurologische imAEs (z. B. Multiple Sklerose,

Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis) sind selten, können aber lebensbedrohlich sein und wurden unter Anti-CTLA-4-Antikörper sowie Anti-PD-1-Antikörper beobachtet [25; 35; 36].

Pulmonale Symptome wie Husten, Dyspnoe, Fieber und Brustschmerzen müssen unverzüglich abgeklärt werden, da eine **ICI-induzierte Pneumonitis** auch letal verlaufen kann [37; 38].

Frühzeitiges Erkennen von immun-vermittelten Reaktionen und proaktives Management der Nebenwirkungen können schwerwiegende Komplikationen minimieren oder verhindern.

Tabelle 1
Immun-vermittelte unerwünschte Ereignisse – Symptome in den betroffenen Organsystemen

Organsystem	Symptome
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonitis - unspezifische Symptome - Trockener Husten - Zunehmende Kurzatmigkeit - Feines inspiratorisches Rasseln - Tachypnoe - Hypoxie - Radiologische Veränderungen im Röntgenbild oder CT-Scan - Fieber - Brustschmerzen
Magen-Darm-Trakt	<ul style="list-style-type: none"> - Abdominale Schmerzen - Krämpfe - Veränderung der Stuhlgewohnheiten - Vermehrte Darmentleerung - Schleim oder Blut im Stuhl
Leber	<ul style="list-style-type: none"> - asymptomatischer Anstieg der Leberwerte im Serum: <ul style="list-style-type: none"> - Alanin-Aminotransferase (ALT) - Aspartat-Aminotransferase (AST) - Gesamtbilirubin ist kaum erhöht - Manchmal begleitendes Fieber
Niere	<ul style="list-style-type: none"> - Meist asymptomatische Laborbefunde - ↑ Kreatinin und Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) - Fieber kann auftreten - <u>Alarmzeichen = Symptome des Nierenversagens:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderungen bei der Urinausscheidung - Proteinurie - Schmerzen - Ödem
Endokrines System	<ul style="list-style-type: none"> - nichtspezifische konstitutionelle Symptome, z.B. Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgie, generelles Unwohlsein - Hypophysitis (häufigste immun-vermittelte Endokrinopathie) - Thyreoiditis - Intrinsische Inflammation der Schilddrüse (primäre Thyreoiditis) oder sekundär nach immun-vermittelter Hypophysitis (sekundärer Hypothyreoidismus) - Pankreatitis (Anstieg von Lipase und Amylase) - Insulinitis mit Hyperglykämie und in einigen Fällen Typ-I-Diabetes
Haut	<ul style="list-style-type: none"> - Asymptomatischer Ausschlag - Ausschlag verbunden mit Pruritus - Pruritus - Erythem - Vitiligo - <u>Alarmzeichen – potentiell lebensbedrohlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Stevens-Johnson Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse - Arzneimittelreaktionen mit eosinophilen und systemischen Symptomen (DRESS) - Bullöses Pemphigoid - Sweet-Syndrom
Herz – Immun-vermittelte Myokarditis (sehr selten)	<ul style="list-style-type: none"> - Schwäche - Herzrhythmusstörungen - thorakale Schmerzen - <u>Alarmzeichen:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dyspnoe - Ödeme

modifiziert nach Michot et al., 2016; Champiat et al., 2016 [23; 28]

Tabelle 2
Laborchemische Diagnostik vor und unter Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Laborparameter	Vor Therapie-einleitung	Vor jedem Zyklus
Differentialblutbild	X	X
Klinische Chemie inklusive		
Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)	X	X
Kreatinin	X	X
Kreatinkinase	X	X
Bilirubin	X	X
Leberenzyme (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT])	X	X
Laktatdehydrogenase (LDH)	X	X
Lipase	X	X
Glukose	X	X
Thyreostimulierendes Hormon (TSH)	X	X
Freies Trijodthyronin (fT ₃), freies Tetrajodthyronin (fT ₄)	X	(X)
Kortisol	(X)	(X)
Urinstatus		
Serologie		
Hepatitis B	X	-
Zytomegalievirus (CMV)	(X)	-
Humanes Immundefizienzvirus (HIV)	(X)	-

Abedin et al., 2019 [5]

Maßnahmen gegen Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen

Alle Checkpoint-Inhibitoren-bedingte Nebenwirkungen werden nach bestimmten gemeinsamen Grundsätzen behandelt [23; 39]:

- Nebenwirkungen der Haut Grad 1 (leichten Grades) oder Grad 2 (mäßigen Grades) werden in der Regel symptomatisch (mit topischen Pflegecremen, oralen Antihistaminika und/oder topischen Kortikosteroiden) behandelt und die Checkpoint-Inhibitor-Therapie fortgesetzt.
- Bei PatientInnen mit persistierenden (fortdauernden) Symptomen von Grad 2 kann es notwendig sein, eine oder mehrere Behandlungsdosen des Checkpoint-Inhibitors zu überspringen (sowie eine symptomatische Behandlung mit topischen oder niedrigdosierten Kortikosteroiden zu verabreichen), bis sich die Symptome gebessert haben.
- Bei PatientInnen mit Symptomen von Grad 3 (schweren Grades) oder Grad 4 (sehr schweren Grades/lebensbedrohlich) wird die Behandlung normalerweise abgebrochen und es erfolgt üblicherweise eine Überweisung an eine FachärztIn, wie z. B. bei schweren Hautsymptomen an eine DermatologIn.
- Bei schweren oder persistierenden (anhaltenden) Nebenwirkungen werden orale oder intravenöse Kortikosteroide oder andere immunsuppressive Medikamente gegeben; diese scheinen die Wirksamkeit der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht zu beeinträchtigen [39].

Die frühzeitige Erkennung und das schnelle Management der immun-vermittelten Nebenwirkungen ist entscheidend, um einen Therapieabbruch zu vermeiden. Darüber hinaus kann eine umgehende und effektive Behandlung mit Steroiden oder anderen Therapien die Verschlechterung und einen höheren Schweregrad der imAE verhindern [23].



PFLEGERISCHE ASPEKTE IM NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

Pflege ist Bestandteil jeder zielgerichteten multidisziplinären Zusammenarbeit in der Versorgung onkologischer PatientInnen. Eine optimale medizinisch-pflegerische Versorgung orientiert sich an den individuellen physischen und psychischen Bedürfnissen der PatientInnen.

Die Vielzahl an Therapieoptionen erfordert von Pflegenden in der Onkologie ein breites Fachwissen. Sie müssen abwägen, bei welchen Therapien welche Nebenwirkungen zu erwarten sind und welches individuelle Risiko besteht. Viele Begleitscheinungen der Krebserkrankung und Nebenwirkungen erfordern eine präventive Therapie, um einer Chronifizierung frühzeitig entgegenzuwirken, z. B. bei Schmerzen, chemotherapiebedingter Übelkeit und Polyneuropathie [40].

Aufklärung und Kommunikation zwischen PatientInnen, Pflegekräften und dem klinischen Team sind

für die rechtzeitige Erkennung und erfolgreiche Behandlung von imAE von entscheidender Bedeutung. Die Früherkennung von imAE durch eine engmaschige Überwachung ermöglicht ein rasches und erfolgreiches Management immunassoziierter Nebenwirkungen.

Dabei ist auf jedes neue Symptom zu achten, auch wenn es noch Monate nach der letzten Gabe des Checkpoint-Inhibitors auftritt. Wichtig ist, die PatientInnen im Rahmen von Kontroll- und Nachsorge-Untersuchungen proaktiv nach körperlichen Veränderungen, die potentielle Nebenwirkungen sein können, zu fragen (Tabelle 3).

Neben der medikamentösen Prophylaxe von imAE müssen den PatientInnen auch die jeweiligen Therapiepläne mit potentiellen Auswirkungen erläutert werden, um die Compliance nicht zu gefährden. Der gezielte Einsatz

Tabelle 3
Fragen zu Nebenwirkungen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Organsystem	Fragen
Allgemein	Haben Sie Fieber? Haben Sie Kopfschmerzen?
Lunge	Leiden Sie unter Atembeschwerden, z. B. Kurzatmigkeit, Atemnot, Husten?
Magen-Darm-Trakt	Leiden Sie an Übelkeit und/oder Erbrechen? Befand sich Blut oder Schleim in Ihrem Stuhl? Ist der Stuhl dünn oder wässrig oder hat er einen üblen Geruch? Haben Sie schmerzhaften Stuhlgang? Haben Sie Krämpfe?
Leber	Haben Sie festgestellt, dass Ihre Haut gelb wird? Haben sich Ihre Augen verfärbt? Haben Sie Schmerzen im rechten Bauchbereich?
Niere	Hat sich Ihre Harnmenge verändert? Hat sich Ihr Urin dunkel verfärbt?
Endokrines System	Leiden Sie unter extremer Müdigkeit, Schwäche oder sind Sie deprimiert? Sind Sie besonders gereizt? Haben Sie übermäßigen Durst? Leiden Sie an Appetitlosigkeit?
Haut	Leiden Sie an Hautausschlag oder Juckreiz? Haben Sie Blasen und/oder Ablösungen der Haut? Haben Sie wunde Stellen im Mund?
Augen	Haben Sie Augenschmerzen oder Rötungen der Augen an sich festgestellt? Haben Sie Veränderungen Ihres Sehvermögens bemerkt?
Nervensystem	Leiden Sie unter Taubheit/Kribbeln an Händen und Füßen? Fühlen Sie sich schwindelig, schwach oder benommen? Haben Sie Schwierigkeiten beim Schlafen/Aufwachen?

Abedin et al., 2019 [5]

von Assessments zur Einschätzung des Schweregrades von Nebenwirkungen gehört ebenso wie Beratung und Schulung zum pflegerischen Aufgabenspektrum, um betroffene Menschen im Umgang mit den Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen zu unterstützen [40].

Mit den neuen Medien ist der Beratungsbedarf krebskranker Menschen und ihrer Familien nicht weniger, sondern eher mehr geworden. Informationen im Internet sind unüberschaubar und Falschinformationen sowie die fehlende individuelle Übertragbarkeit belegen den gesteigerten Informations- und Beratungsbedarf

krebskranker Menschen. Dies stellt ein zentrales Aufgabenfeld der onkologischen Fachpflege dar [40]. Pflegefachwissen fördert das Selbstmanagement und die Autonomie der PatientInnen und damit die Therapiewirksamkeit.

Entscheidend ist, die PatientInnen im Rahmen von Kontroll- und Nachsorge-Untersuchungen proaktiv nach körperlichen Veränderungen zu fragen und über deren potentielle Konsequenzen aufzuklären.

Literatur

- 1 Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;1:23-34
- 2 Peng M, et al. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor combination therapy in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:7369-7383
- 3 Zhou Y, et al. Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):155
- 4 Richtig E. Anti-CTLA-4-Antikörper und Anti-PD-1-Antikörper – Management der Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren. *Spectrum Onkologie* 2016;03
- 5 Abedin N, et al. Zulassungsstatus und Nebenwirkungen von Immun-checkpointinhibitoren. *Gastroenterologie* 2019;143:203-215
- 6 Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424
- 7 Stewart R, et al. Identification and characterization of MED14736, an antagonistic anti- PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res* 2015;3:1052-1062
- 8 Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2017;8:1-20
- 9 Bradley JD, et al. Long-term results of RTOG 0617: a randomized phase 3 comparison of standard dose versus high dose conformal chemoradiation therapy ± cetuximab for stage III NSCLC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(suppl):S105.
- 10 Hanna N, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent

- chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5755-60
- 11 Bradley JD, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):187-199
- 12 Ahn JS, et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2660-6
- 13 Ramroth J, et al. Dose and fractionation in radiation therapy of curative intent for non-small cell lung cancer: Meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:736-747
- 14 Antonia SJ, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342-2350
- 15 Antonia SJ, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-1929
- 16 Fridman WH, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:298-306
- 17 Robert C, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384(9948):1109-17

Zusammenfassung

- Anti-CTLA-4- und Anti-PD1/PDL-1-Antikörper sowie die Kombination dieser ICI sind wirksame Therapieoptionen mit einem im Vergleich zu Chemotherapien und zielgerichteten Therapien unterschiedlichen Sicherheitsprofil.
- Immun-vermittelte Nebenwirkungen sind dosisabhängig und treten typischerweise nicht sofort auf, sondern können sich auch noch Monate nach Behandlungsende entwickeln.
- Dabei ist die Nebenwirkungsrate bei CTLA-4-Inhibitoren höher als bei PD-1/PD-L1-Inhibitoren und am höchsten, wenn beide Optionen miteinander kombiniert werden.
- Die häufigsten Autoimmunreaktionen sind Hautreaktionen, Durchfall und Fatigue.
- Darüber hinaus wurden auch Hypo- oder Hyperthyreose, Hypophysitis, adrenale Insuffizienz sowie Autoimmunhepatitiden, Nephritiden und Myokarditiden beobachtet.
- Die Pneumonitis stellt eine äußerst gefährliche Komplikation dar, bei der rasches Handeln unerlässlich ist.
- Die Therapieprinzipien bestehen abhängig vom Grad der immunologischen Nebenwirkung aus Pausieren der Immuntherapie, immunsuppressiver Therapie, z. B. mit Glukokortikoiden sowie symptomatischer Therapie wie Hormonsubstitution bei endokrinologischen Nebenwirkungen.
- Die Behandlung der imAEs mit immunsuppressiver Therapie beeinträchtigt nicht die Aktivität der Immun-Checkpoint-Inhibitoren.
- Eine frühzeitige Behandlung der imAE mit Glukokortikoiden führt zu schnellerer Erholung.
- Wachsamkeit ist der entscheidendste Faktor, um imAE unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie frühzeitig zu erkennen.
- Kommunikation und Aufklärung sind wichtig, um PatientInnen zu ermutigen, so früh wie möglich von Symptomen zu berichten, damit ein umgehendes und effektives Management der Nebenwirkungen eingeleitet werden kann.
- Jedes neue Symptom ist dahingehend zu hinterfragen, ob es mit der Immuntherapie in Zusammenhang stehen könnte. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Nebenwirkungen noch im längeren zeitlichen Abstand zur Therapie auftreten können.
- Die Hersteller der Immun-Checkpoint-Inhibitoren stellen klare Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement zur Verfügung. Werden diese Empfehlungen beachtet, ist die Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Regel sicher durchzuführen.
- Onkologische Pflegefachkräfte sind vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur Nachsorge vertrauensvolle Ansprechpartner für krebserkrankte PatientInnen. Sie versuchen von Anfang an, sensibel zu erspüren, welche Bedürfnisse die PatientInnen haben, welche Informationen sie verarbeiten und welche Maßnahmen sie am besten unterstützen können.

18 Robert C, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330

19 Chai QQ, et al. The Differences in the Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors as Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Pharmacol* 2019;10:1260

20 Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35

21 Eigentler TK, 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

22 Heinzerling L, et al. Checkpoint inhibitors—the diagnosis and treatment of side effects. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:119-26

23 Champiat S, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-74

24 Janning M, et al. Therapie mit Immunecheckpointinhibitoren. Management immunvermittelter Nebenwirkungen. *hautnah Dermatologie* 2018;34(1):38-47

25 Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:76-83

26 Rapoport BL. Editorial: Management of immune-related adverse events for patients undergoing treatment with checkpoint inhibitors. *Front Oncol* 2019;9:365

27 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(1):e53745

28 Michot JM, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-148

29 Gangadhar TC, et al. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(2):91-9

30 Abdel-Rahman O, et al. Risk of gastrointestinal complications in cancer

patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Immunotherapy* 2015;7(11):1213-27

31 Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(5):560-75

32 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

33 Hassel JC, et al. Combined immune check-point blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 2017;57:36-49

34 Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2691-7

35 Mirabile A, et al. PD-1 Inhibitors-Related Neurological Toxicities in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Literature Review. *Cancers (Basel)* 2019;11(3):296

36 Möhn N, et al. Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy-Review of the Literature and Future Outlook. *J Clin Med* 2019;8(11). pii: E1777

37 Delaunay M, et al. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev* 2019;28:190012

38 Wang H, Guo X, Zhou J, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Thorac Cancer* 2020;11(1):191-197

39 Haanen JBAG, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142

40 Lebert B. Die Zukunft der onkologischen Fachpflege. *Entwicklungen und Einsatzfeld*. *Forum* 2018;33:181-185

Experten-Meinungen



OÄ Dr. Petra
FEURSTEIN

OÄ Dr. Petra Feurstein, Wilhelminenspital, Wien

Durch die Ergänzung der Radiochemotherapie durch Immuntherapie kommt es zu einem deutlich besseren Überleben der PatientInnen mit NSCLC im Stadium III. Speziell die Synergie zwischen Immuntherapie und Strahlentherapie trägt wesentlich dazu bei. Die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind meist gut tolerabel; späte Nebenwirkungen können durch eine moderne Bestrahlungsplanung und Durchführung der Therapie weitestgehend vermieden werden.

DGKP Kevin Haring-Sedler, BSc, Graz

Die Bezugspflege ermöglicht im onkologischen Setting eine ganzheitliche Betrachtung der PatientInnen. Dieser individuelle Betreuungsansatz erfasst und kommuniziert Wünsche und Bedürfnisse auf einer professionellen Ebene und erlaubt aus multiprofessioneller Sicht einen durchgängigen Informationsfluss. Ethische Themenstellungen können ebenso beleuchtet werden und ermöglichen eine breitere Entscheidungsfindung. Geplante Beratungsgespräche seitens der Pflege und anderen Berufsgruppen fließen in den Behandlungsprozess mit ein und stärken die PatientInnenedukation und das Empowerment.



DGKP Kevin HARING-
SEDLER, BSc



OA Dr. Maximilian J.
HOCHMAIR

OA Dr. Maximilian J. Hochmair, Krankenhaus Nord – Wien

Beim inoperablen NSCLC ist im Stadium III nach erfolgter Radio-/Chemotherapie Durvalumab der Goldstandard. Entscheidend ist, dass die erste Immuntherapie innerhalb der ersten 2 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie gegeben werden sollte. Die Immuntherapie mit Durvalumab ist insgesamt gut verträglich, aber dennoch ist das Nebenwirkungsmanagement wichtig.

DGKP Maristella Lung, BSc, BA, AHOP Mitglied, Wien

Den Pflegepersonen kommt eine Schlüsselrolle in Hinblick auf Patientenedukation zu, die, wenn möglich, auch Angehörige miteinbezieht, um therapiebedingte Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Damit eine optimale Therapiewirksamkeit erzielt werden kann, braucht es ebenso eine ausgeglichene, einander bedingende Kommunikation zwischen Patienten, Pflegepersonen und Ärzten.



DGKP Maristella
LUNG, BSc, BA



DGKP Maria
RÖTHLIN

DGKP Maria Röthlin, AHOP Vize-Präsidentin, Linz

Ein wesentlicher Aspekt für ein Gelingen im gesamten Behandlungsprozess liegt in der Kommunikation. Betroffene aktiv einzubinden bedeutet zusätzlich zu Information, Aufklärung und Beratung eine Beteiligung an der Symptomüberwachung durch offenen Kommunikationskanäle zu ermöglichen mit dem Ziel einer fortdauernden Adhärenz. Nicht außer Acht gelassen werden darf die Tatsache, dass Nebenwirkungen auch längere Zeit nach bereits beendeter Therapie auftreten können – daher ist es unabdinglich in regelmäßigem Abstand über einen längeren Zeitraum darauf ein Augenmerk zu haben.

Harald Titzer, BSc, MSc, AHOP Präsident, Wien

Immuntherapien in Kombination mit Radiotherapie zählen heutzutage zu aktuellen Therapieansätzen in der modernen Onkologie. Das multiprofessionelle Team ist dabei im Rahmen der Behandlung gefordert auf dem aktuellsten Wissensstand zu bleiben. Neben dieser Anforderung ist es unumgänglich betroffene Personen zu ihren Therapieerfahrungen zu befragen und diese Erkenntnisse in das Nebenwirkungsmanagement einfließen zu lassen. Zeitpunkte und Beratungsinhalte sowie qualitativ hochwertige Informationsmedien bilden das Fundament auf dem Patientenedukation mittels Gesprächen erfolgt.



Harald TITZER,
BSc, MSc

FACHKURZINFORMATION: ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper | **ATC Code:** L01XC28 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 2,4 ml Konzentrat enthält 120 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 500 mg Durvalumab. Durvalumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) gewonnen. **Sonstige Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke **ANWENDUNGSGEBIETE:** IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Schweden **REZEPT-PFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **STAND DER INFORMATION:** 09/2018, Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.