



Neue Substanzen – Neues Nebenwirkungsmanagement

Von der Interaktion mit dem Immunsystem zur Nebenwirkung

Dr. Jesco Panther
Clinical Research Associate

Dr. Nader Hirmas, MD/PhD
Medical Advisor

Teil I

- Einführung in das Immunsystem
- Krebs und das Immunsystem

Teil II

- Brustkrebs und Immuncheckpoint Inhibitoren
- Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAEs)

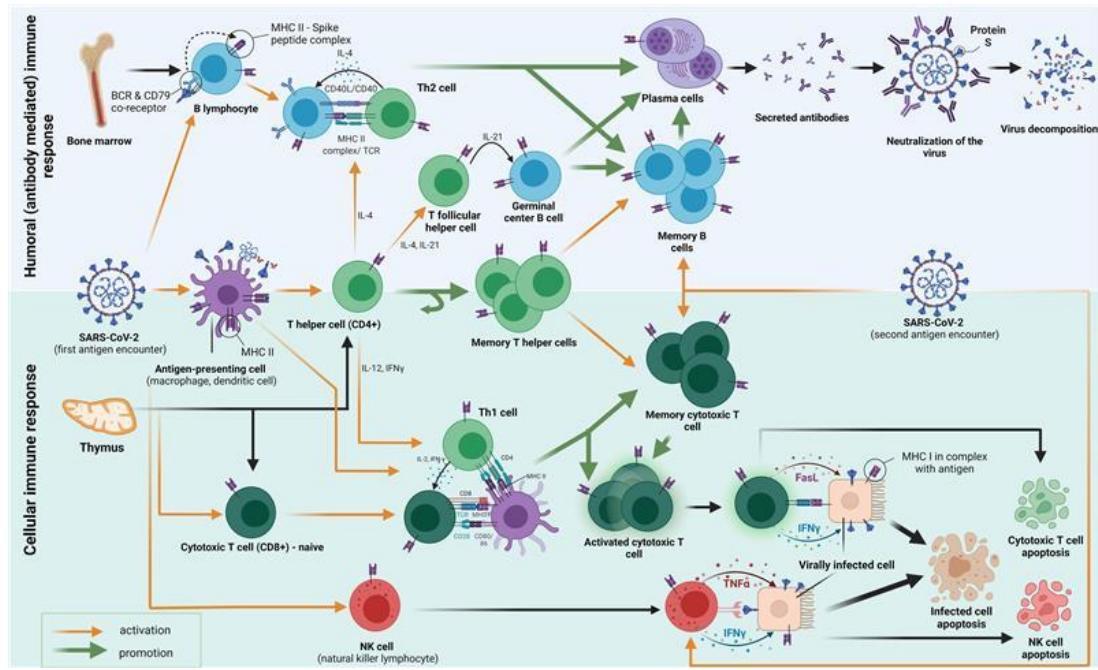
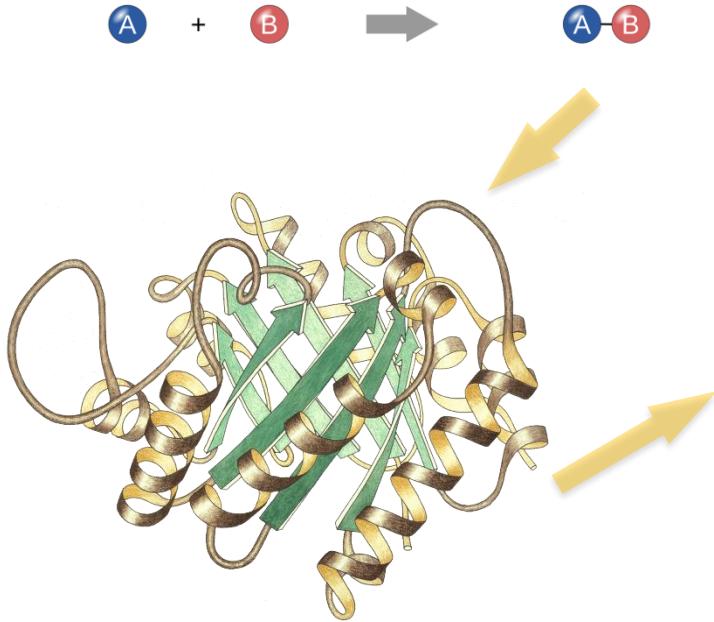


TEIL I

Einführung in das Immunsystem

Krebs und das Immunsystem

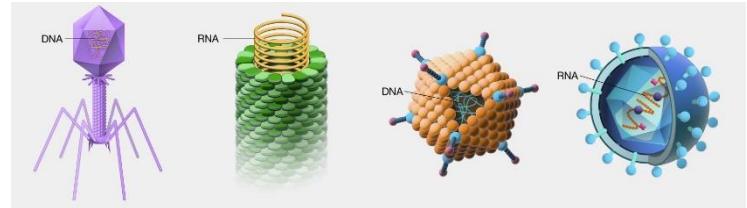
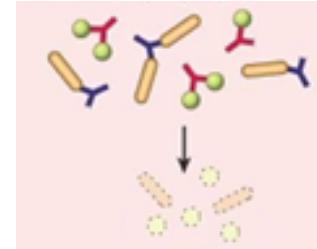
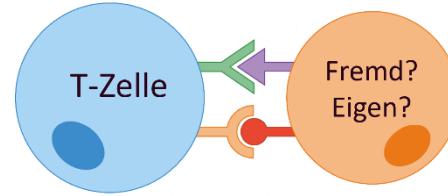
Grundlagen des Immunsystems



Primorac et al, Front Immunol. 2022

Aufgaben des Immunsystems

- **Unterscheidung Fremd - Eigen**
 - fremd und gefährlich zu bekämpfen
 - eigen oder harmlos zu schonen
- **Extrazellulär: Bakterien, Pilze, Fremdkörper**
 - humorale Antwort: B-Lymphozyten
- **Intrazellulär: etwa gegen Viren**
 - zelluläre Antwort: T-Lymphozyten
- **Immunogenität**
 - Abhängig von Fremdheit, Größe, Komplexität



genome.gov

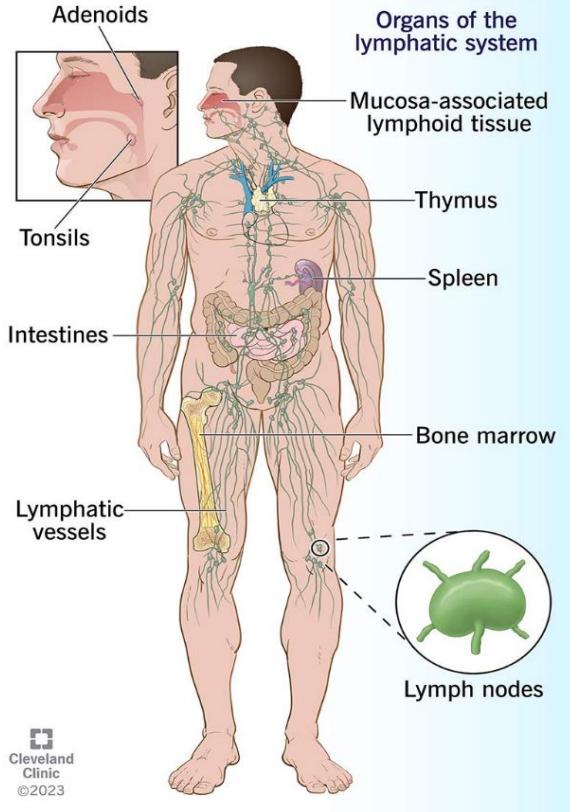
Organe des Immunsystems

■ Zentrale Lymphatische Organe

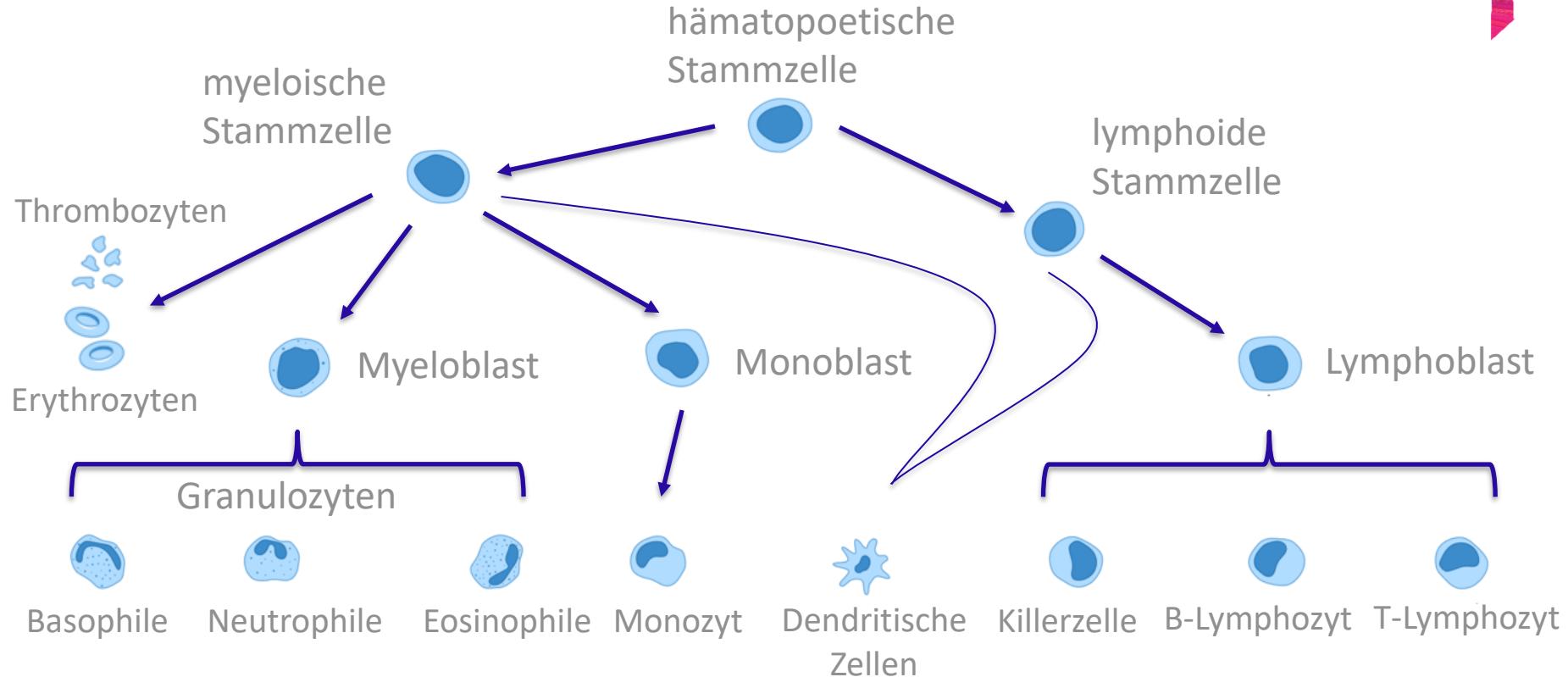
- Knochenmark
- Thymus

■ Periphere lymphatische Organe

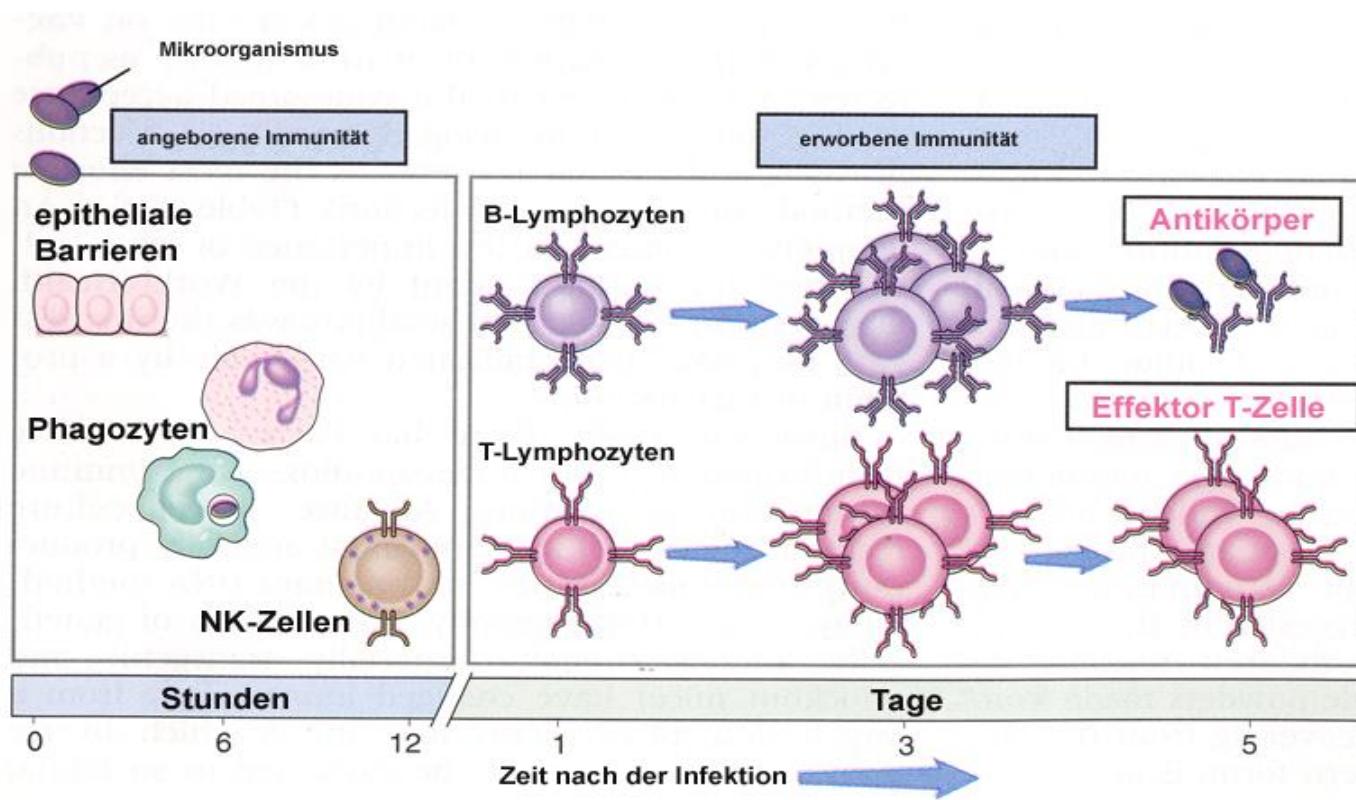
- Lymphsystem mit Lymphknoten
- Milz
- Lymphatische Gewebe z.B. Tonsillen



Zellen des Immunsystems

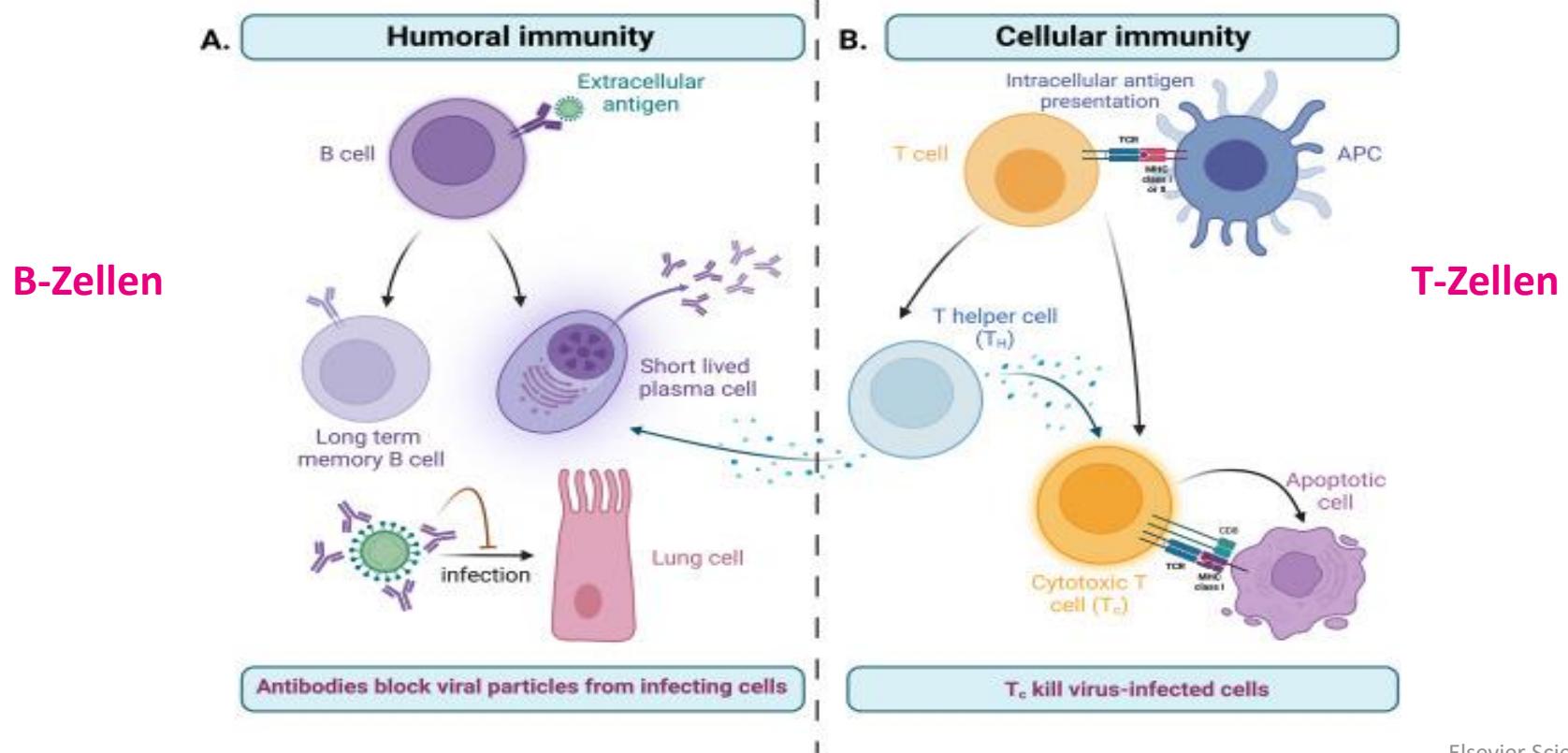


Komponenten des Immunsystems



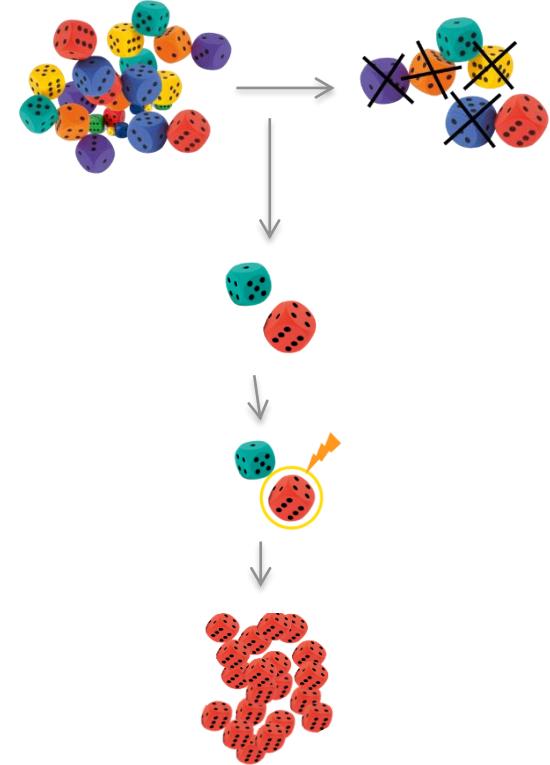
Abbas et al, Cell Mol Immunol. 1999.

Zellen des „erworbenen“ Immunsystems

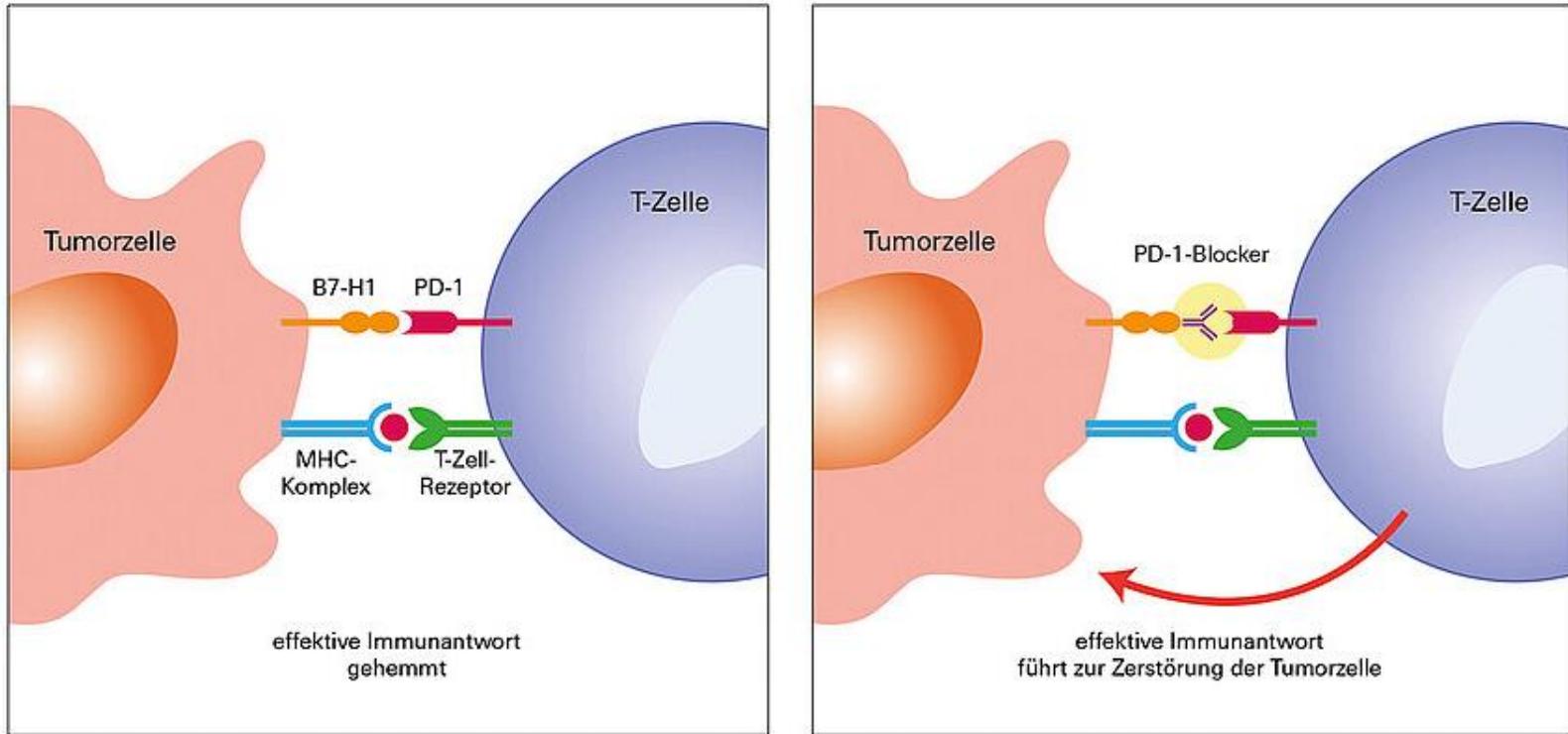


Zellen des „erworbenen“ Immunsystems

- T- und B-Zell Klone mit individuellen Rezeptoren.
- Autoreaktive T- und B-Zellen werden eliminiert, nicht-autoreaktive Zellen warten.
- Taucht ein Feind auf, auf den der Rezeptor passt, wird die T- oder B-Zelle aktiviert und amplifiziert.
- Die Rezeptoren werden durch weitere Mutationen optimiert.
- Nach einigen Tagen ist ein Heer von spezifischen Immunzellen vorhanden.

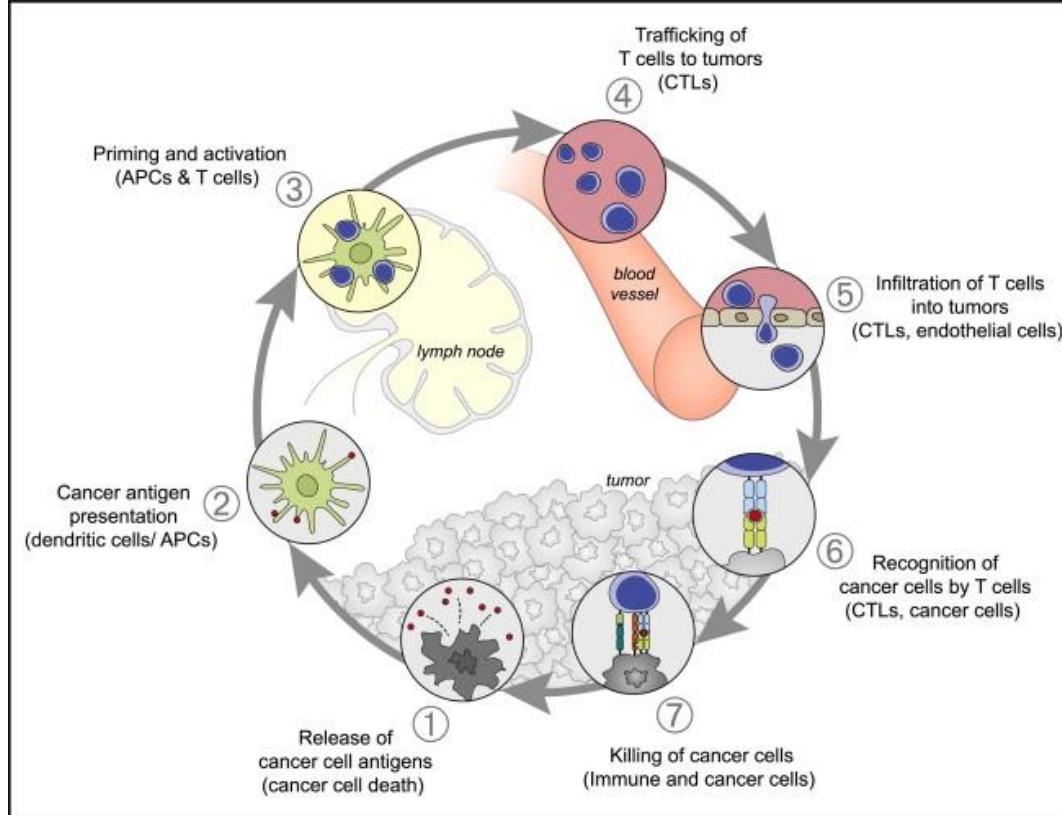


T-Zellen-Immunantwort



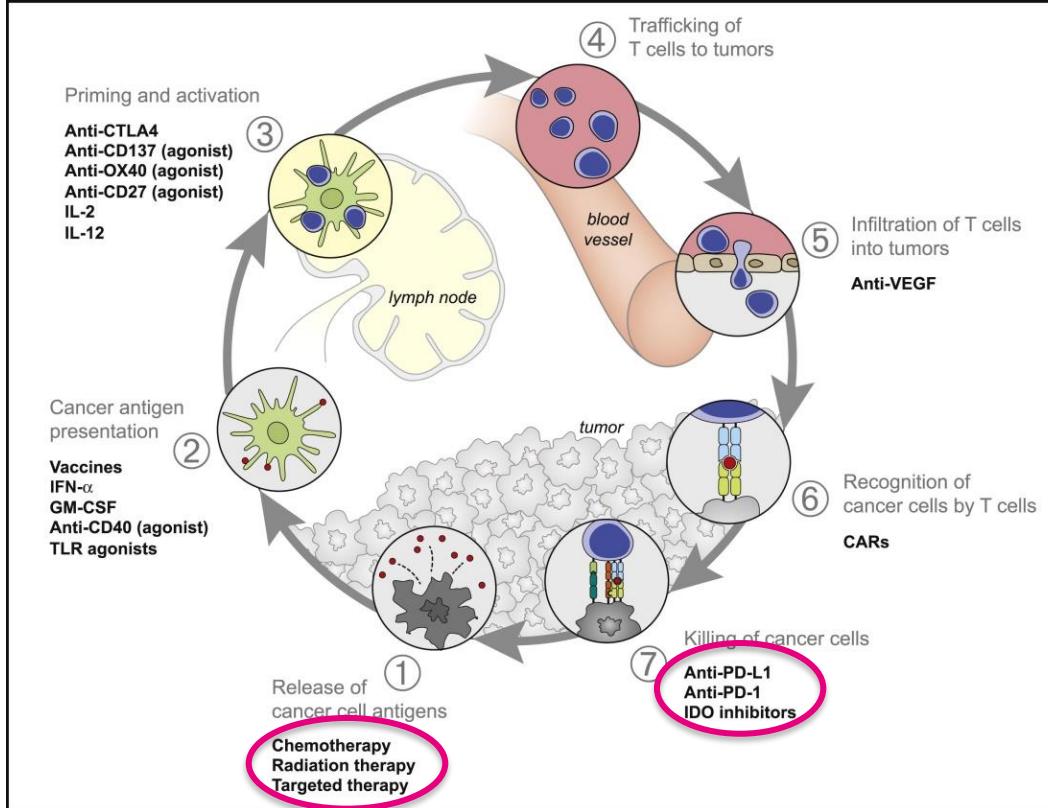
Universitätsklinikum Würzburg

Der Zyklus der Immunantwort



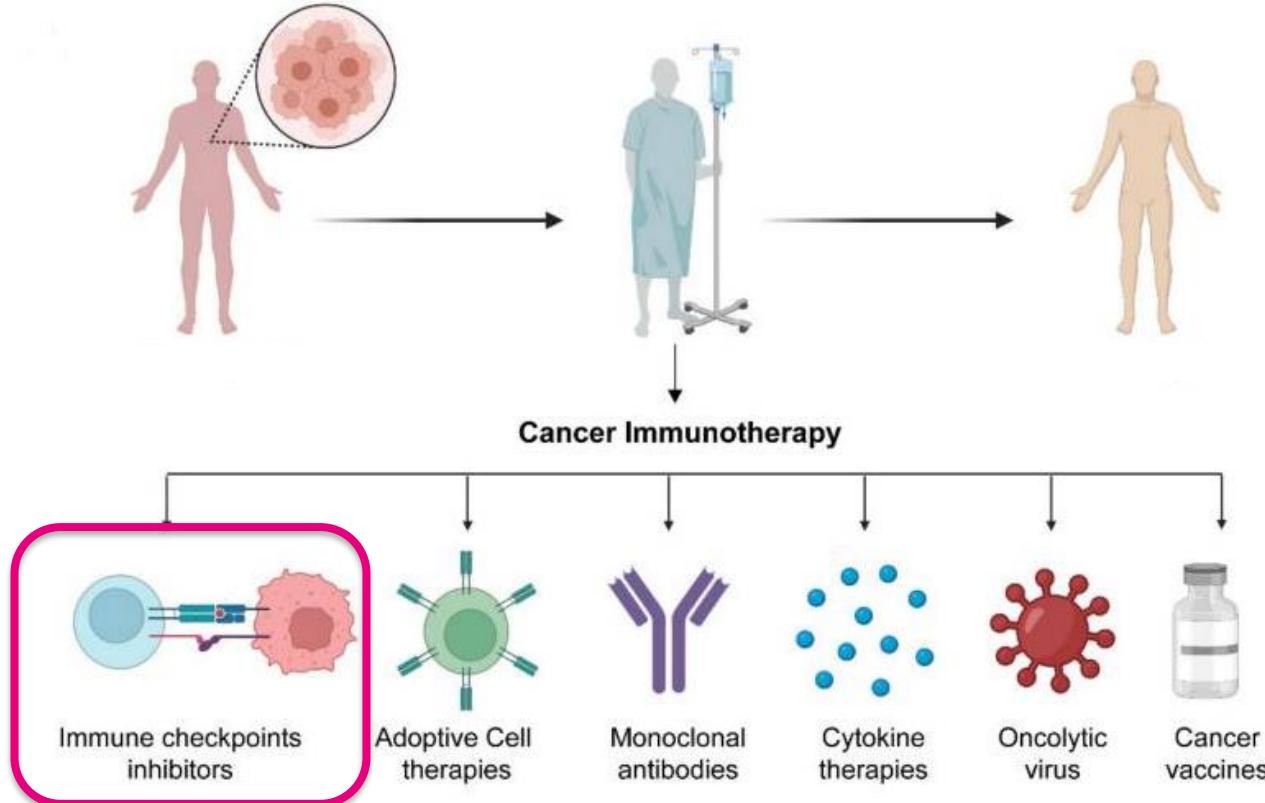
Chen et al, Immunity. 2013

Behandlungsmöglichkeiten



Chen et al, Immunity. 2013

Immuntherapie



Mishra et al, Diseases. 2022

Zusammenfassung – Teil I

- Das Immunsystem besteht aus vielen Zellen, Geweben und Organen, die hochgradig reguliert sind, um eine Immunantwort gegen den „Feind“ zu gewährleisten
- Das Immunsystem verfügt über starke negative und positive Rückkopplungsmechanismen, um die Immunantwort streng zu regulieren.
- Tumore können sich dem Zugriff des Immunsystems zum Teil durch Ausnutzung solcher Regulations-Mechanismen entziehen.
- Checkpoint-Inhibitoren wirken an solchen Regulierungspunkten und lösen die Bremse, so dass Tumorzellen von den Immunzellen erkannt und zerstört werden können.

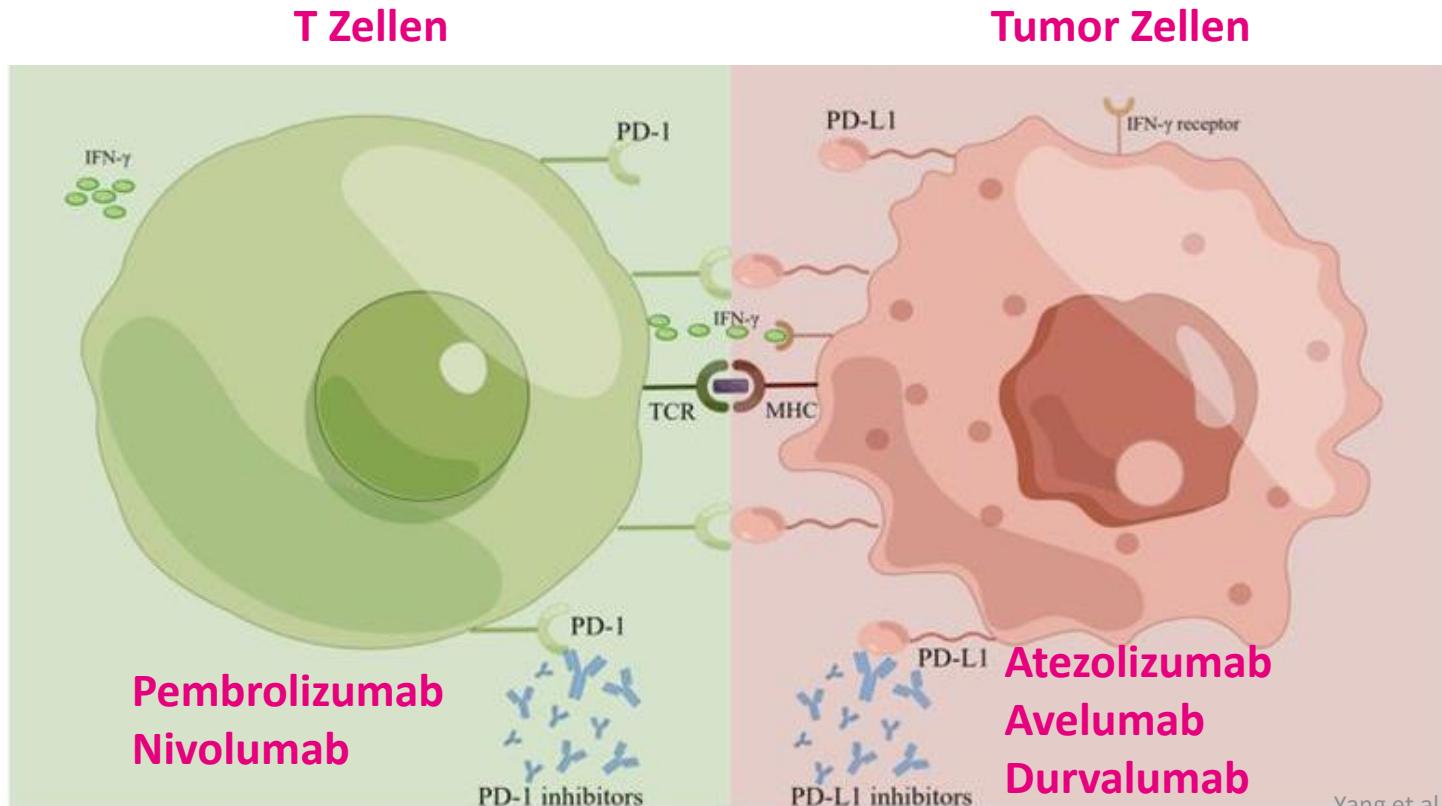


TEIL II

Brustkrebs und Immuncheckpoint Inhibitoren

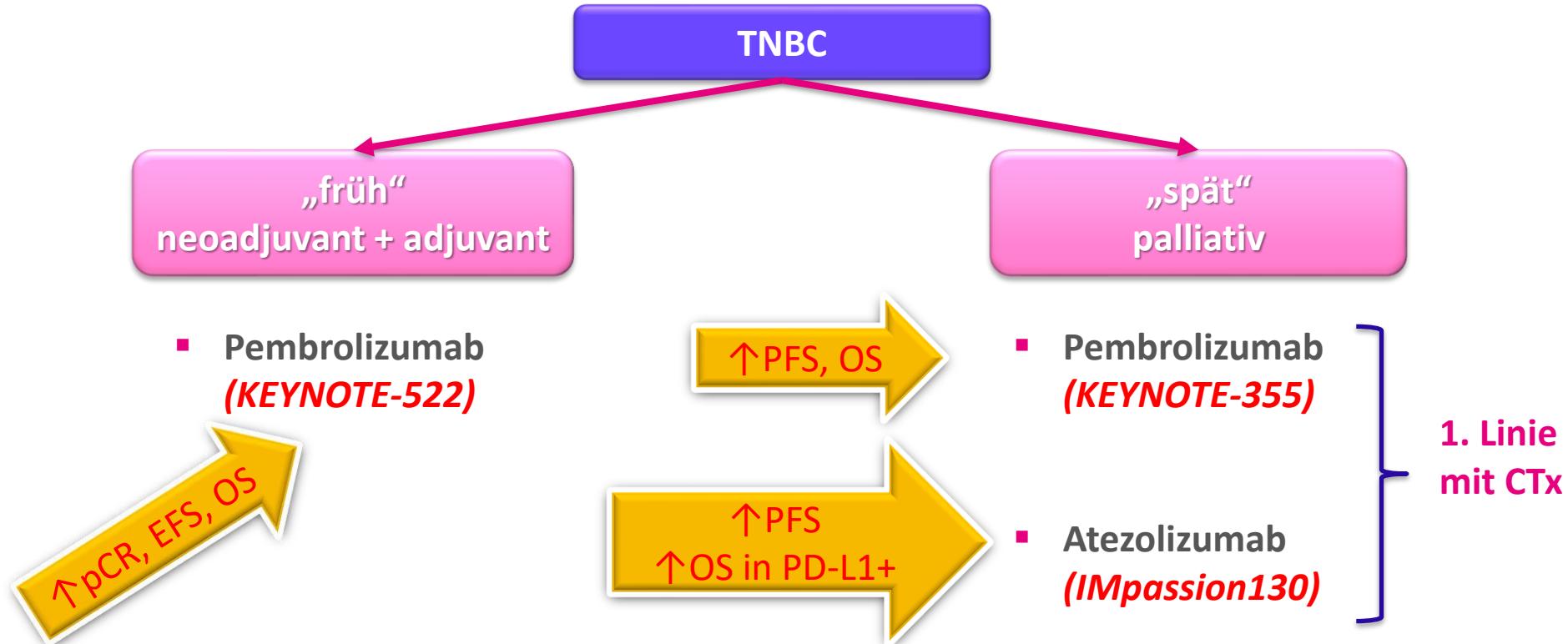
Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAEs)

Immuncheckpoint Inhibitoren (ICI)

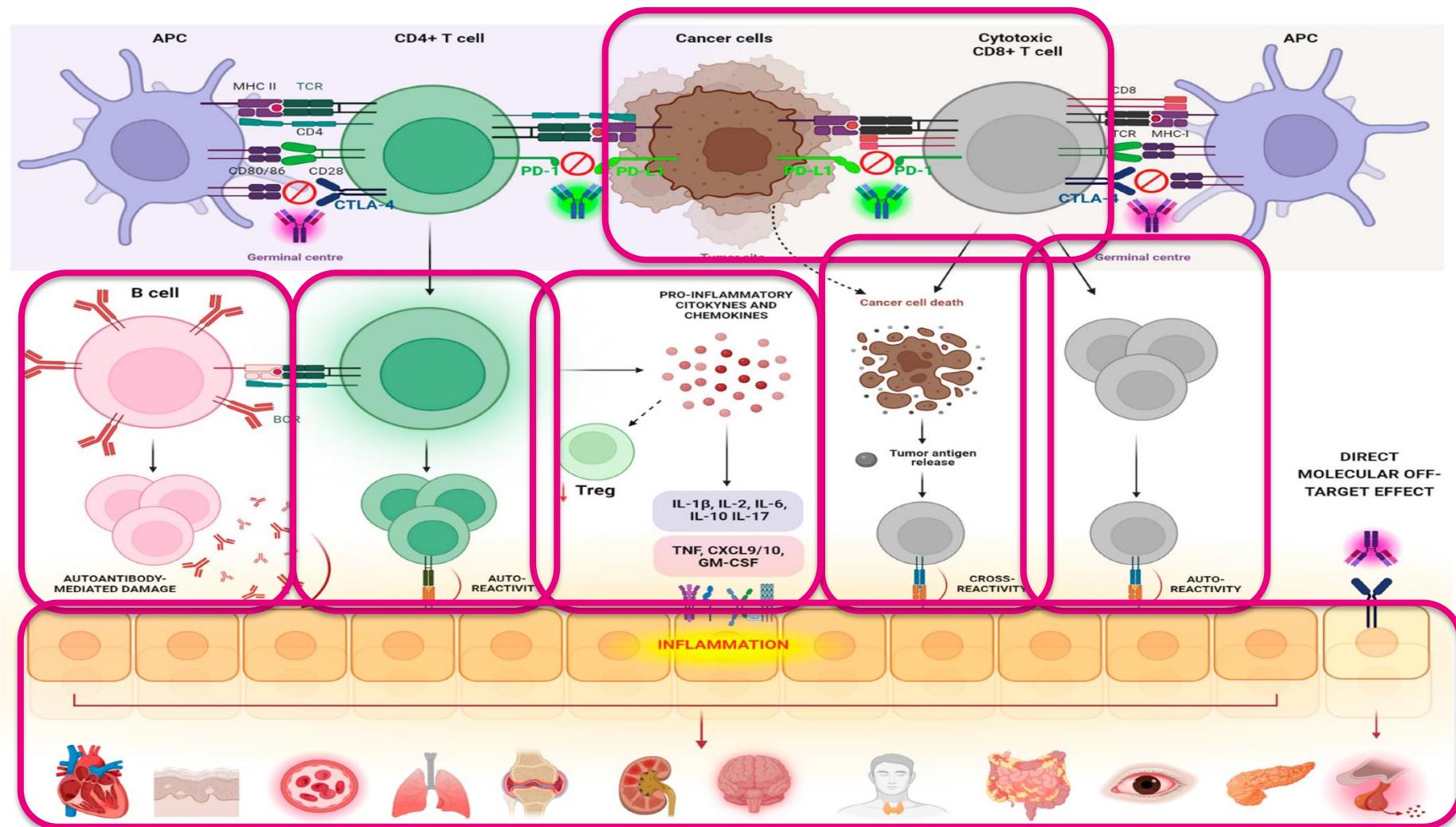


Yang et al, J Pers Med. 2023

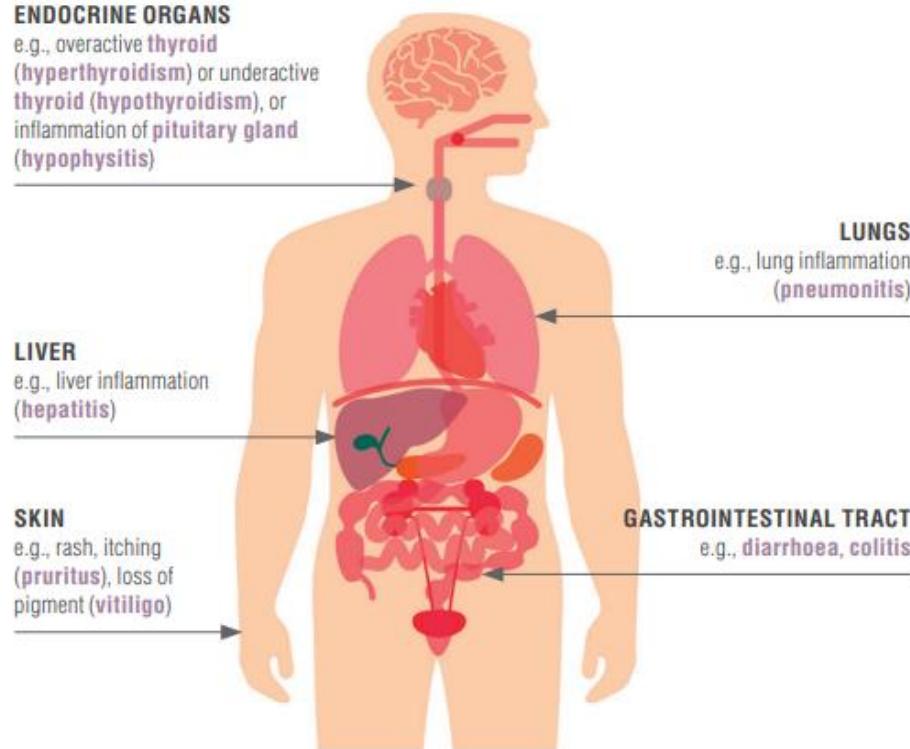
ICI und Mamma-CA: Zugelassene Medikamente



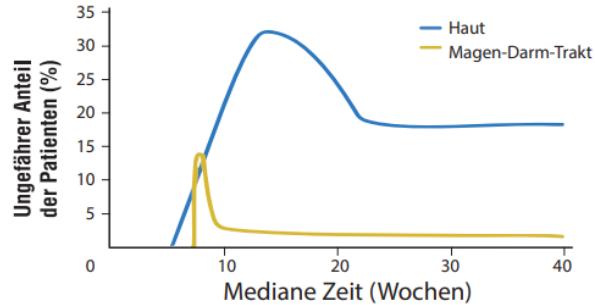
- „Das Übliche“: Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtsverlust, Arthralgie/Myalgie, Anämie, Schwindel, Ödeme, ...
- „Immune-related adverse events“ = irAEs = Immunbedingte Nebenwirkungen



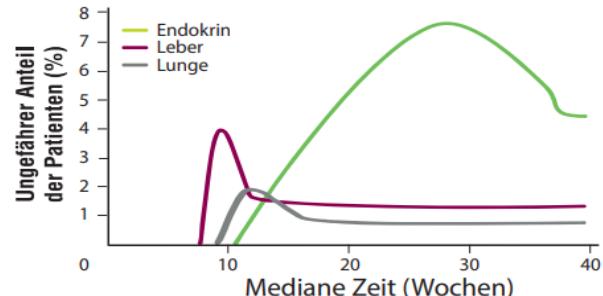
Nebenwirkungen (irAEs): Organe und Zeitrahmen



Häufigste Nebenwirkungen ($\geq 10\%$)



Weniger häufige Nebenwirkungen ($< 10\%$)



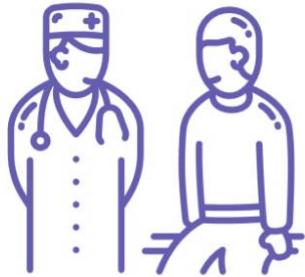
Nebenwirkungen (irAEs): Inzidenz

irAE	Grad	Anti-PD-1	Anti-PD-L1
Alle	Jeder Grad	21.8%	16.2%
Alle	≥G3	6.5%	3.6%
Exanthem	Jeder Grad	10.3%	2.6%
	≥G3	1.6%	0.4%
Hypothyreose	Jeder Grad	8.1%	5.7%
	≥G3	0.8%	0.3%
Pneumonitis	Jeder Grad	3.2%	1.9%
	≥G3	1.4%	1.3%
Hepatotoxizität	Jeder Grad	3.1%	1.2%
	≥G3	1.8%	0.8%
Kolitis	Jeder Grad	2.2%	0.9%
	≥G3	1.5%	0.4%

Erkennen der Nebenwirkung

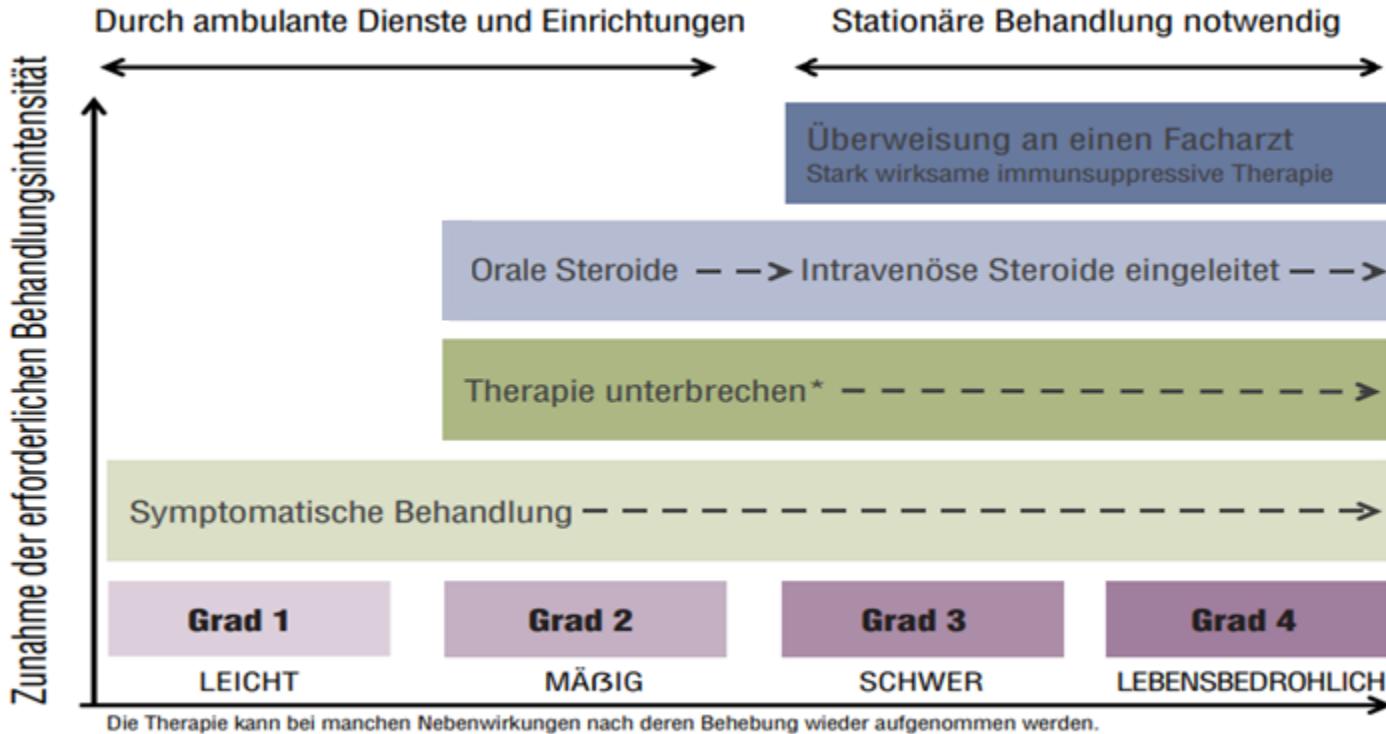


Ein frühzeitiges Erkennen potenzieller Nebenwirkungen ist entscheidend, um eine entsprechende Diagnostik und Therapie einzuleiten und somit schwerwiegende Komplikationen zu verhindern.



Arzt & Patient!

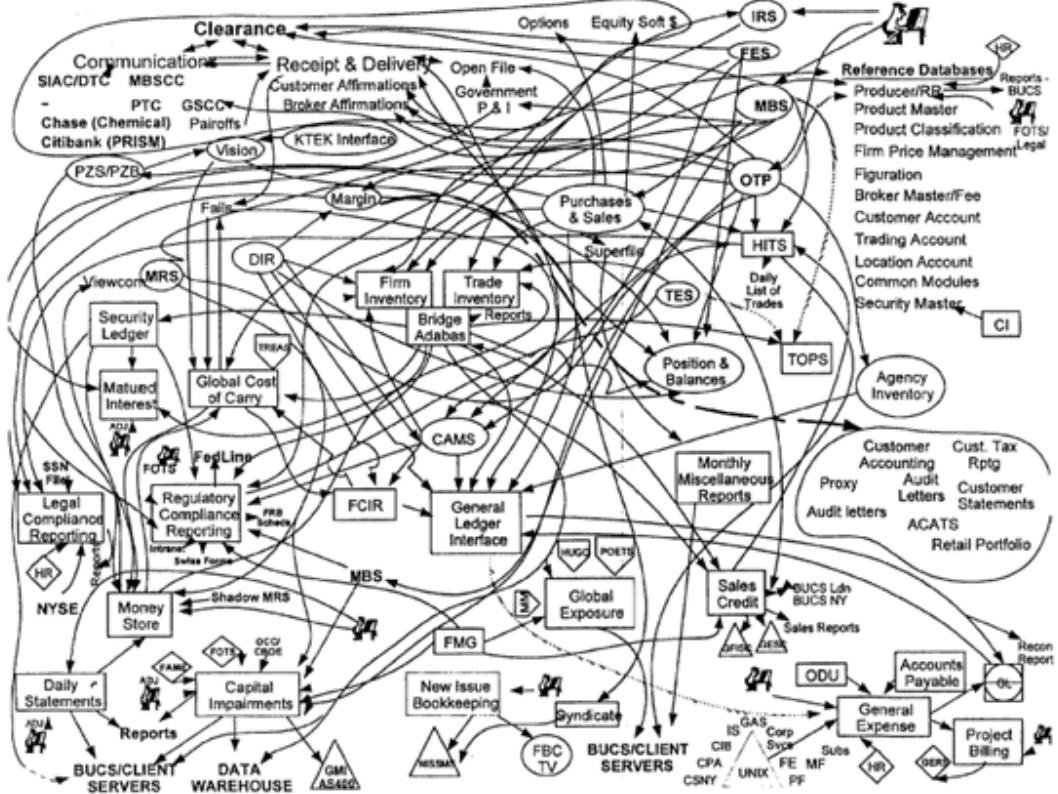
Management von irAEs



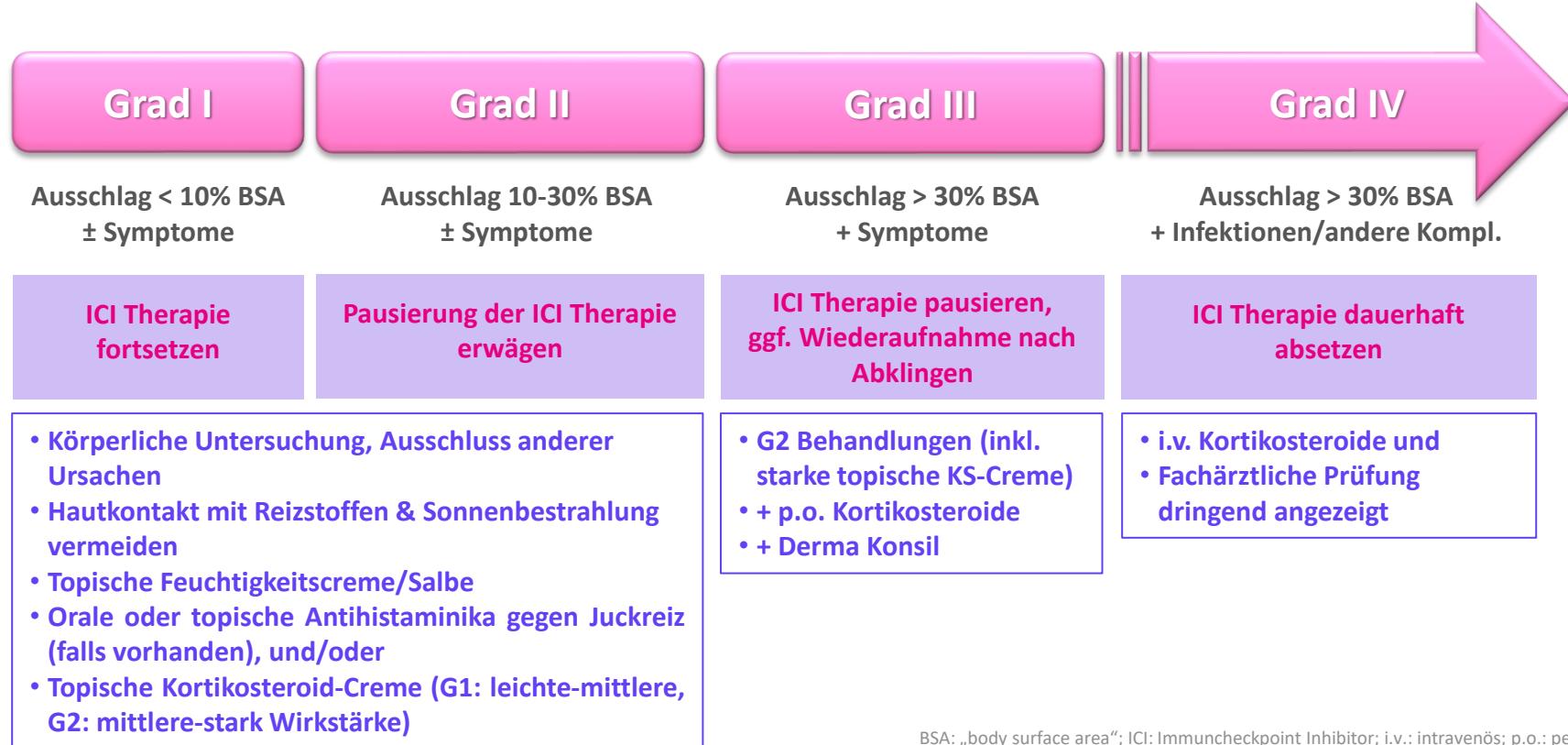
Management von irAEs

- Diagnose und Einstufung von irAEs
- Ausschluss von DDx und Voruntersuchungen vor der Immunsuppression
- Auswahl der geeigneten Immunsuppressionsstrategie für AEs G \geq 2
- Aktive Evaluierung nach 72 hr zur Anpassung der Behandlung
- Leitlinien befolgen (ESMO, ASCO, AGO, etc.).

Manchmal wird es kompliziert...



Nebenwirkungen: Haut

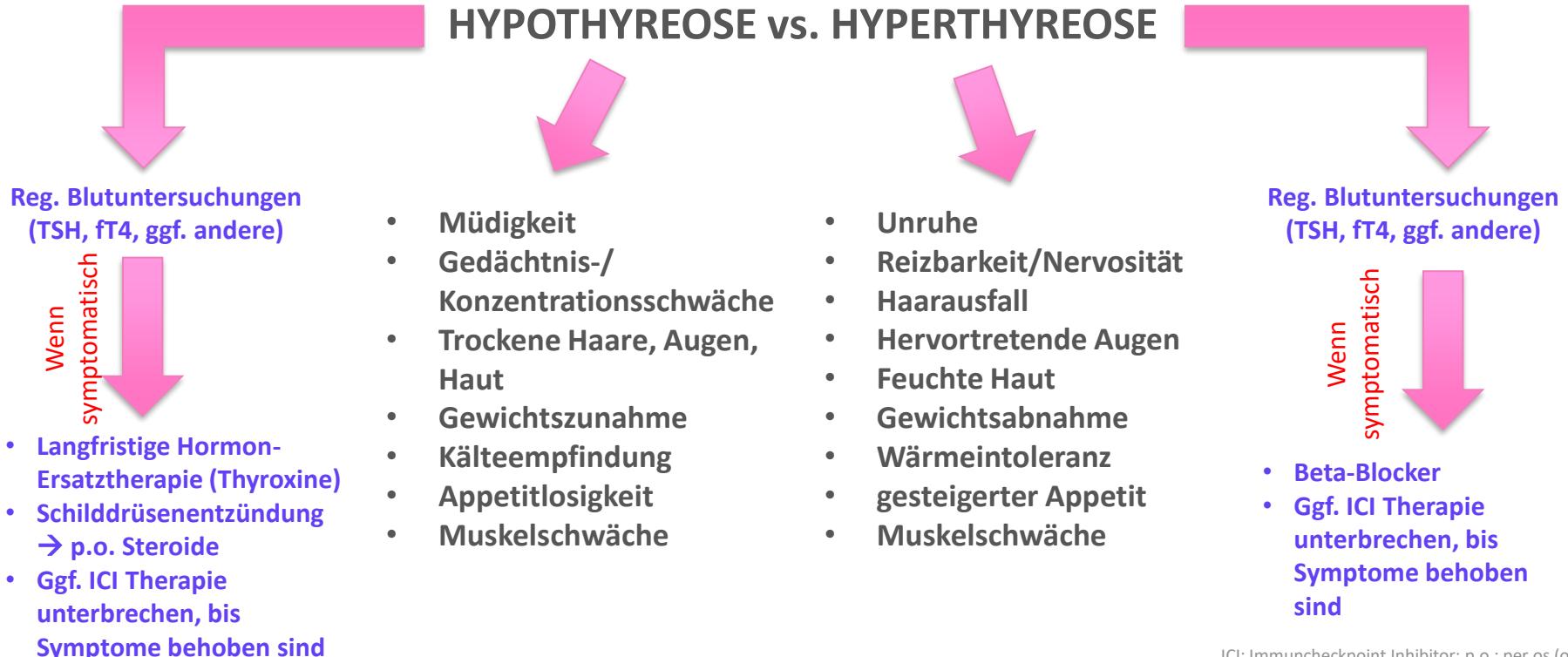


Nebenwirkungen: Gastrointestinal



BL: Baseline; ICI: Immuncheckpoint Inhibitor; i.v.: intravenös; p.o.: per os (oral)

Nebenwirkungen: Schilddrüse



ICI: Immuncheckpoint Inhibitor; p.o.: per os (oral)

Nebenwirkungen: Pneumonitis/ILD



Nebenwirkungen: Hepatotoxizität



ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BL: Baseline; ICI: Immuncheckpoint Inhibitor; ICU: Intensivstation; IMG: Imaging/Bildgebung; i.v.: intravenös; LFTs: Leberfunktionstests; p.o.: per os (oral); R/O: „rule out“; ULN: „upper limit of normal“

Minimierung der Steroid-Induzierten AEs

- Die niedrigste wirksame Steroiddosis + kürzest mögliche Dauer soll verordnet werden (mehrere Wochen für irAEs G \geq 3 inkl. Tapering)
- Tapering oder Absetzen der Steroide nur auf ärztlichen Rat
- Anpassung des Lebensstils, um das Risiko von Steroid-induzierten AEs zu minimieren (Knochengesundheit, ausgewogene Ernährung, Blutzuckermanagement, körperliche Aktivität, GI-Schutz).

Zusammenfassung – Teil II

- ICIs sind zwar gegen viele Arten von Tumoren wirksam, in der Folge treten aber irAEs auf, die auf eine unregulierte Immunreaktion zurückzuführen sind.
- Die Entwicklung von irAEs könnte zu Morbidität, Unterbrechung/Abbruch der Therapie und Sterblichkeit führen.
- Diese irAEs können jedes Organ betreffen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten.
- Diese müssen überwacht und frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden, um schwere Komplikationen zu vermeiden (ESMO, ASCO, AGO Leitlinien beachten).

VIELEN DANK..!



KEEP
CALM
AND
**boost your
immune system**

