



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)

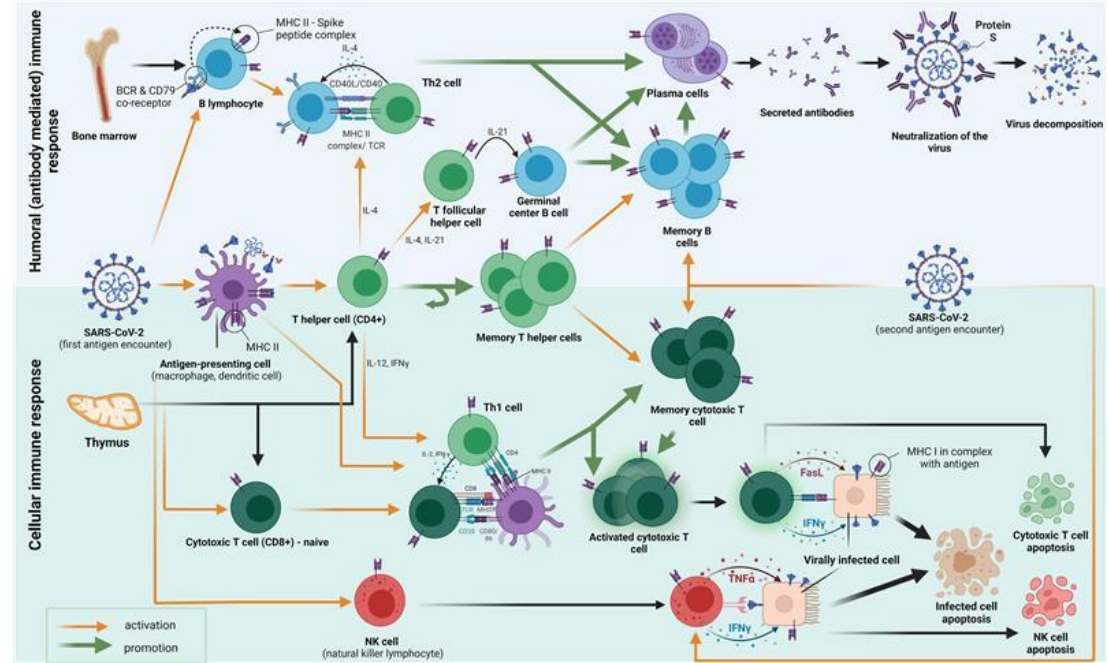
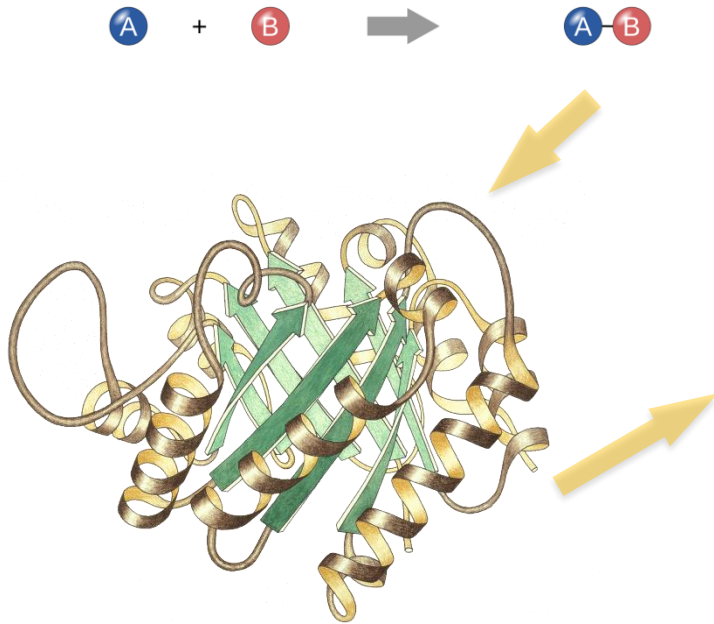


TEIL I

Einführung in das Immunsystem

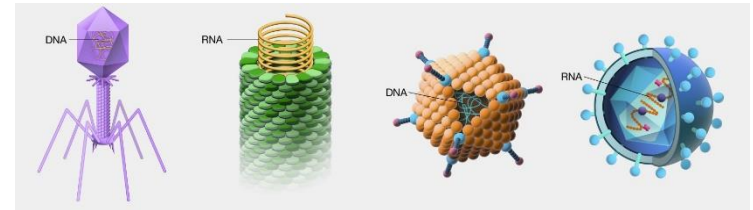
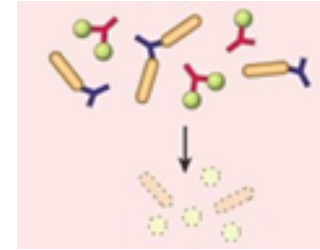
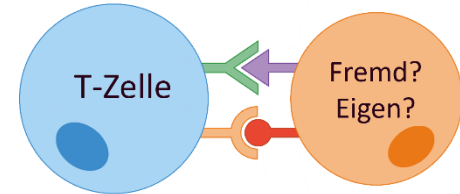
Krebs und das Immunsystem

Grundlagen des Immunsystems



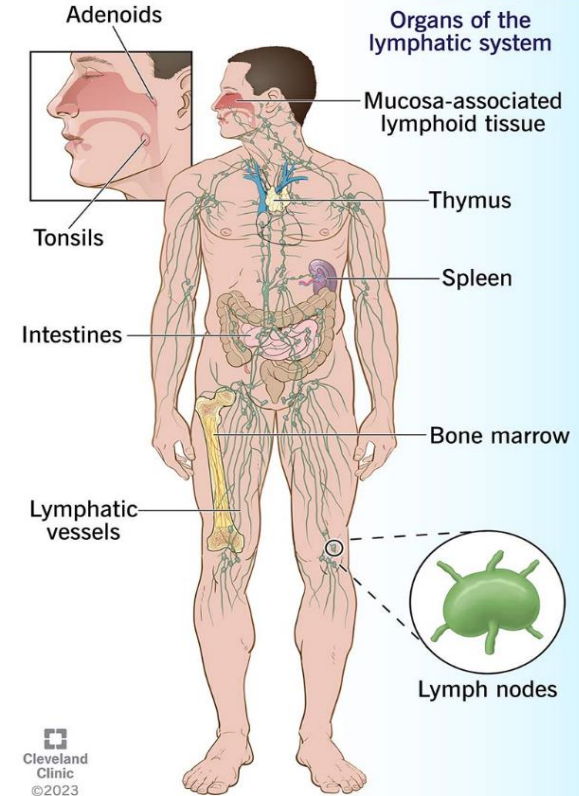
Aufgaben des Immunsystems

- **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

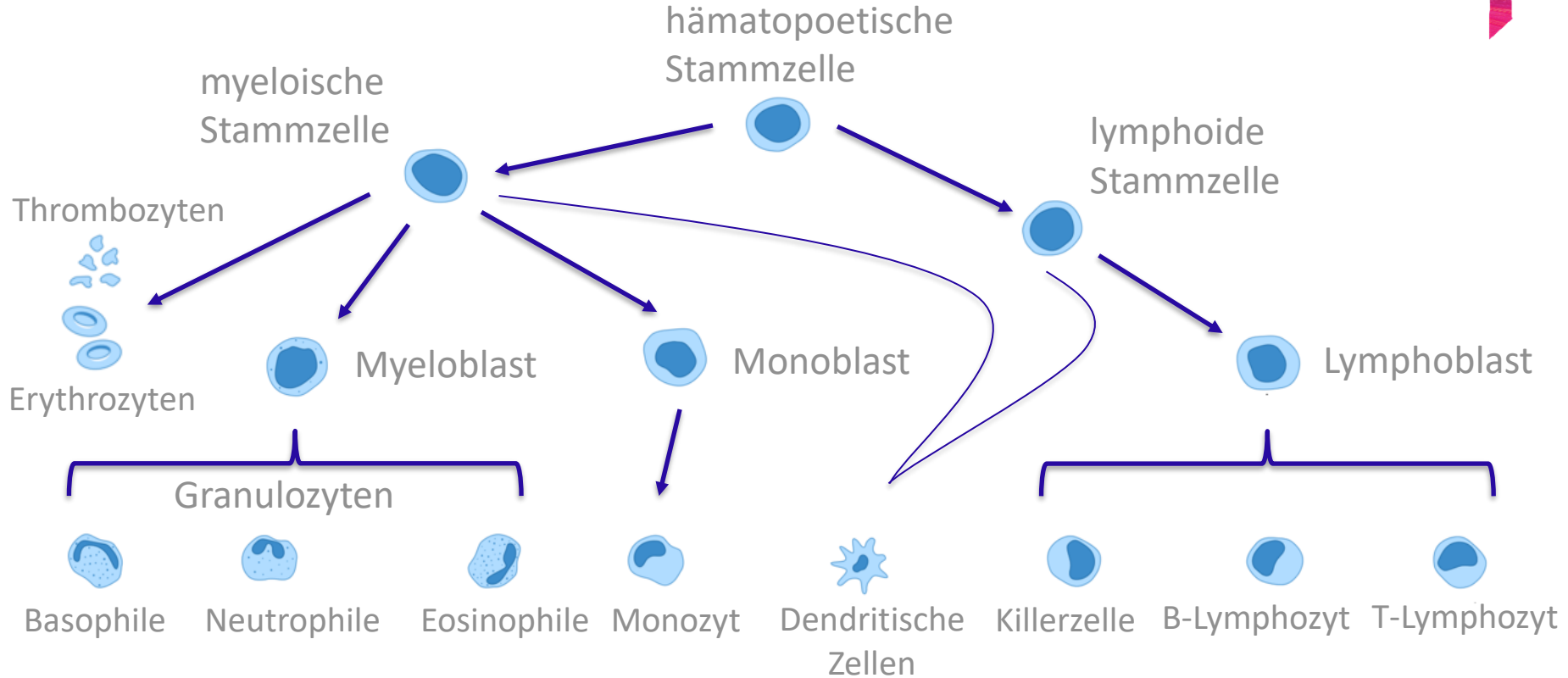


- Knochenmark
- Thymus

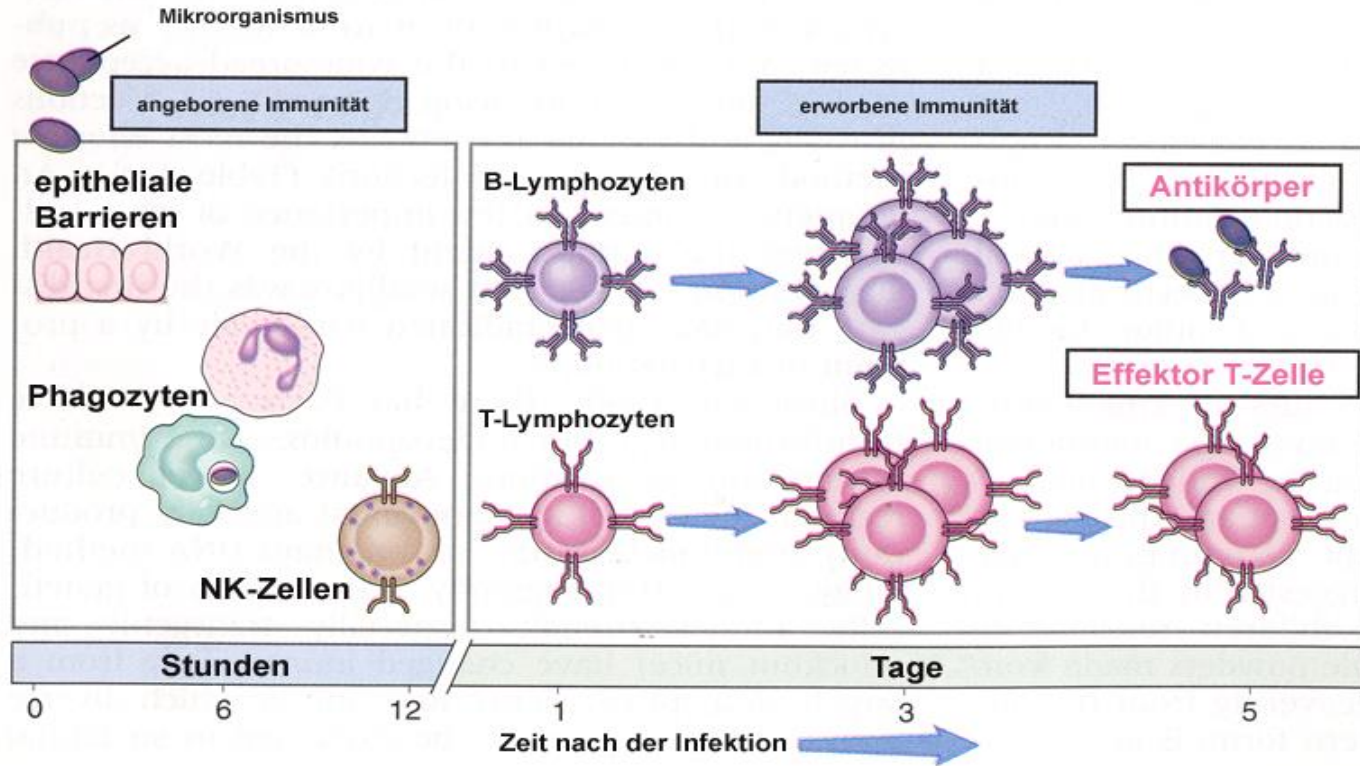
- Lymphsystem mit Lymphknoten
- Milz
- Lymphatische Gewebe z.B. Tonsillen



Zellen des Immunsystems



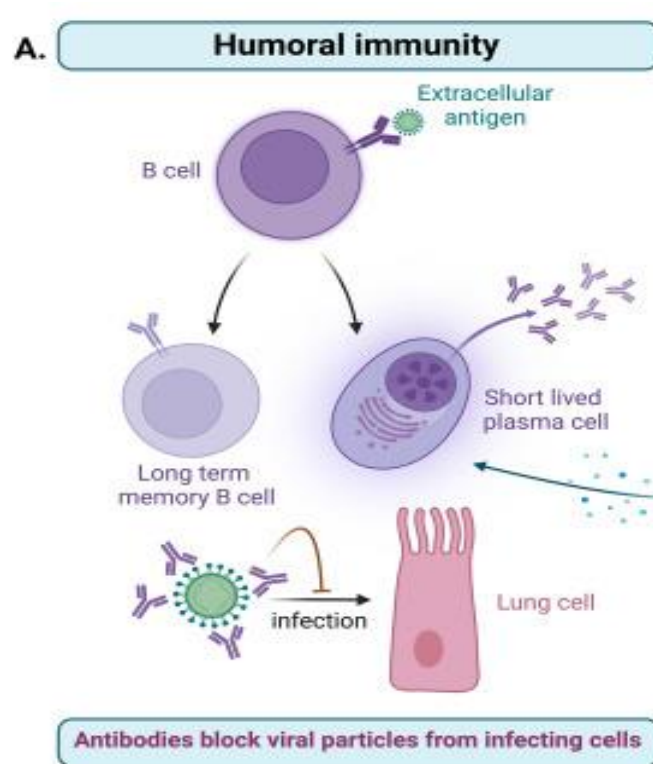
Komponenten des Immunsystems



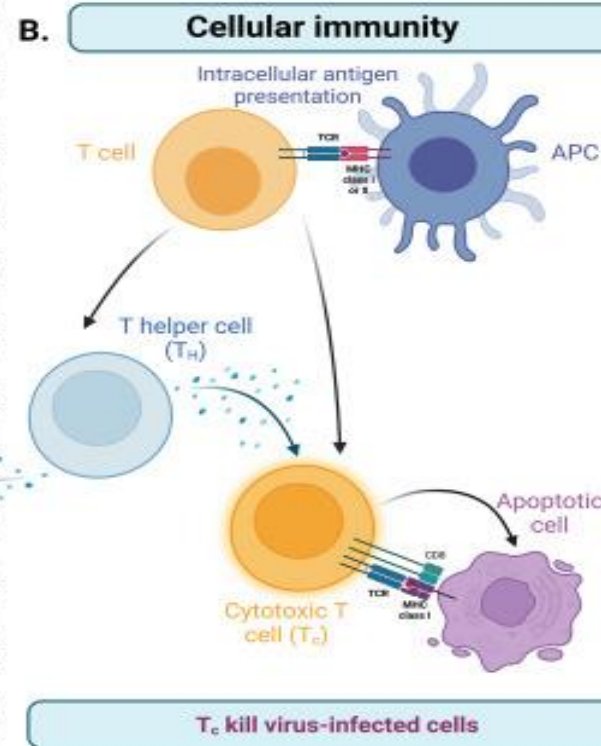
Abbas et al, Cell Mol Immunol. 1999.

Zellen des „erworbenen“ Immunsystems

B-Zellen

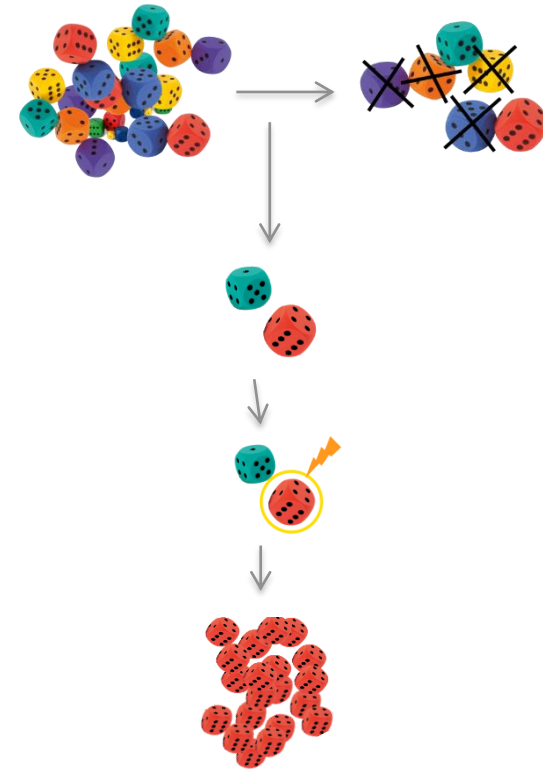


T-Zellen

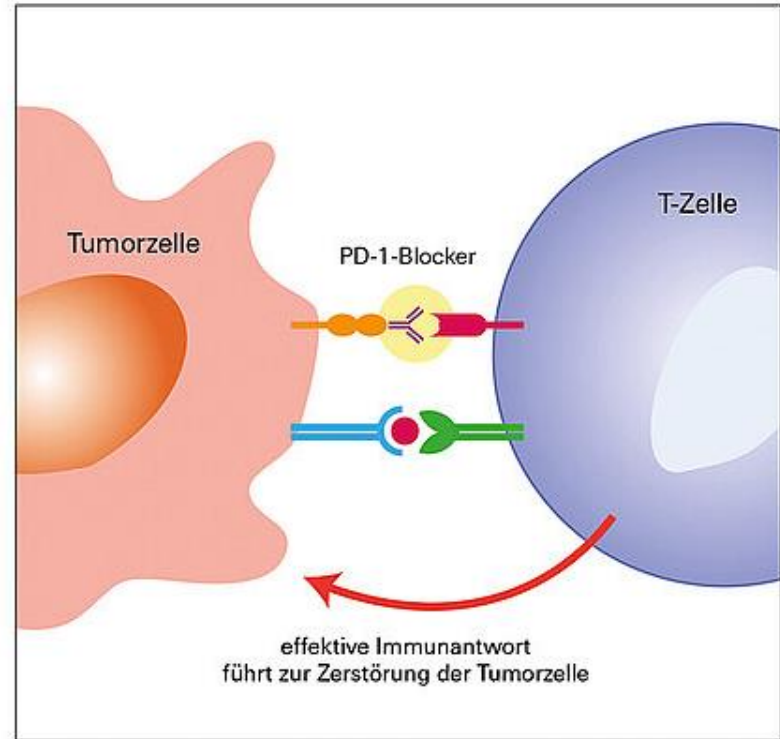
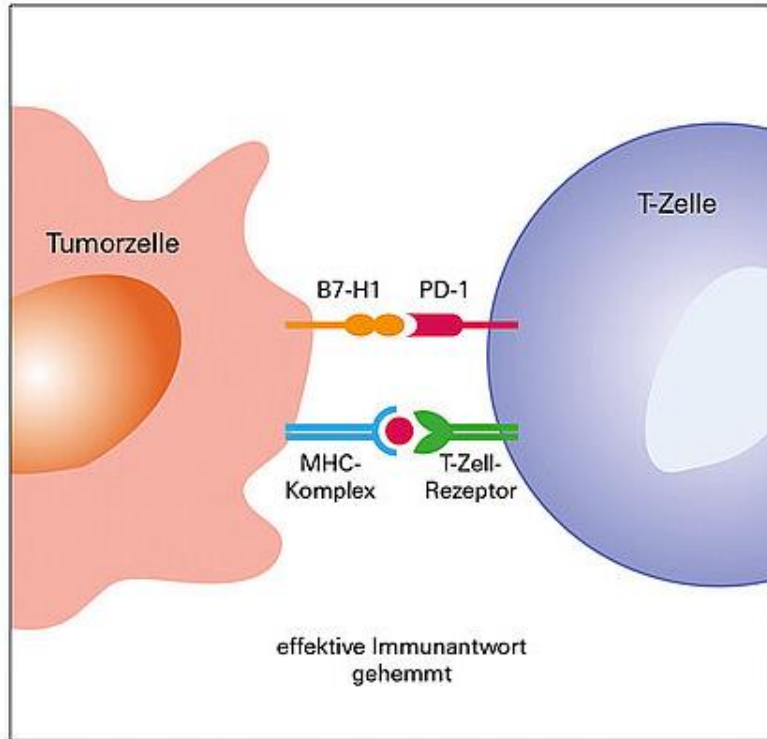


Zellen des „erworbenen“ Immunsystems

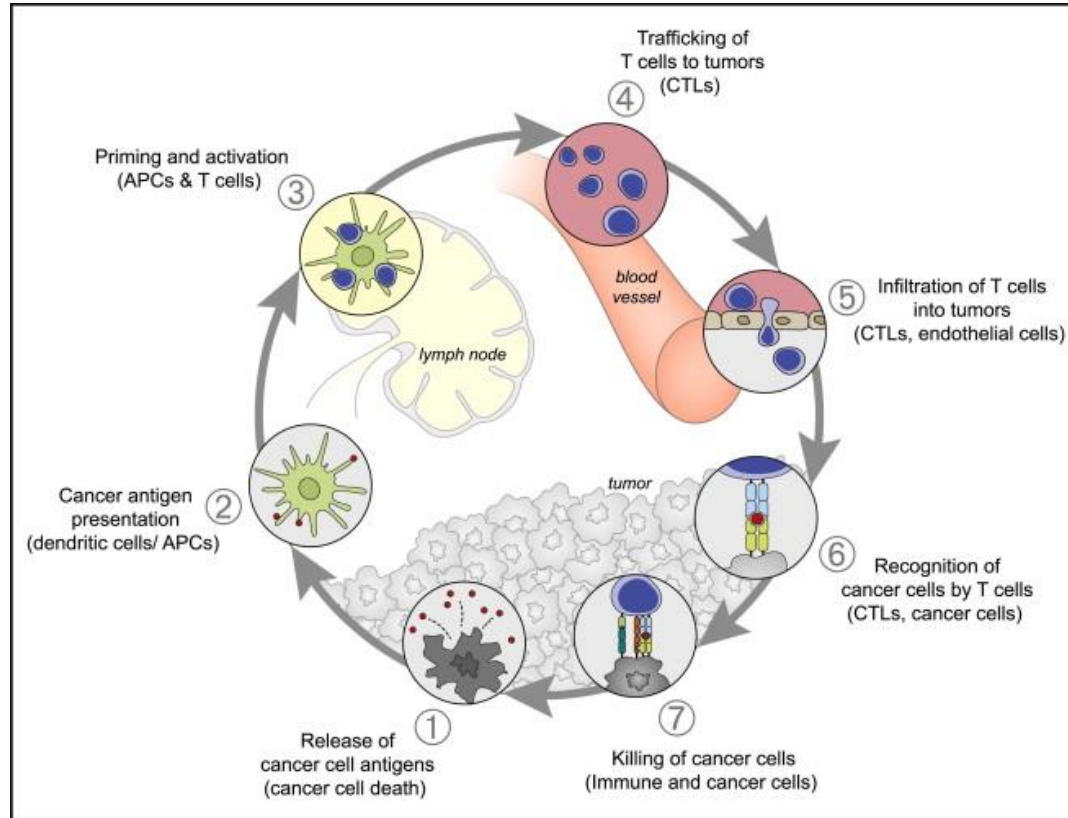
- T- und B-Zell Klone mit individuellen Rezeptoren.
- Autoreaktive T- und B-Zellen werden eliminiert, nicht-autoreaktive Zellen warten.
- Taucht ein Feind auf, auf den der Rezeptor passt, wird die T- oder B-Zelle aktiviert und amplifiziert.
- Die Rezeptoren werden durch weitere Mutationen optimiert.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



T-Zellen-Immunantwort

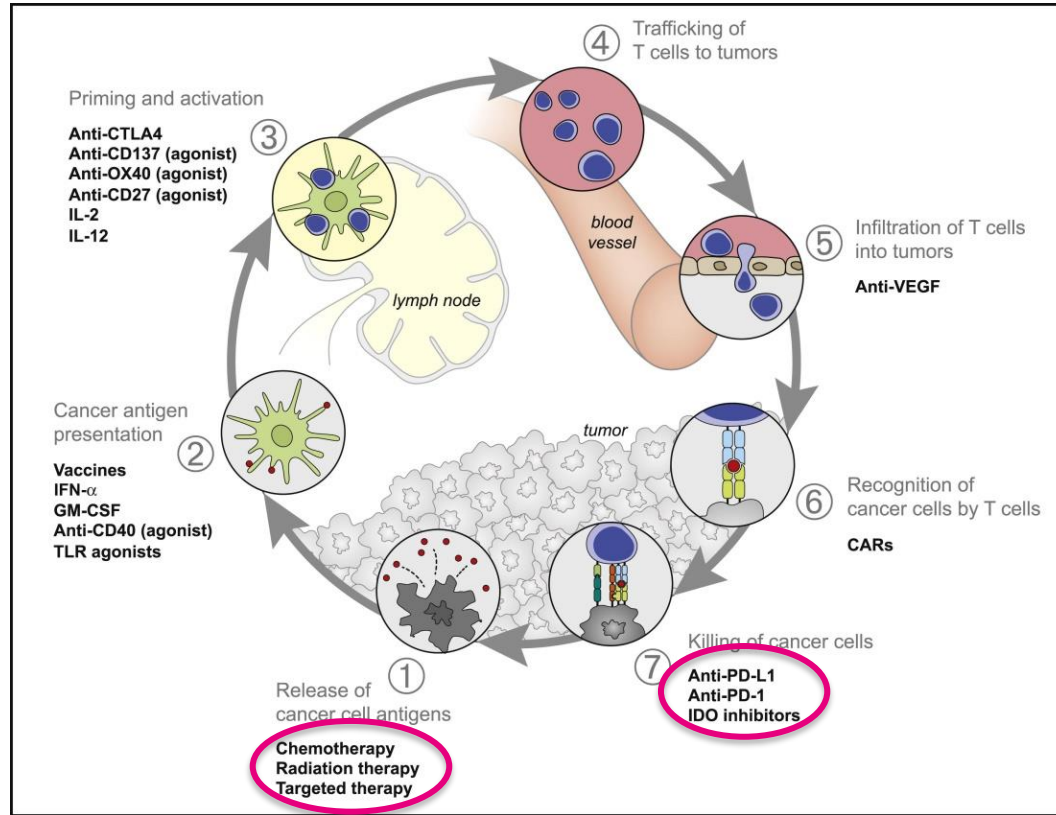


Der Zyklus der Immunantwort

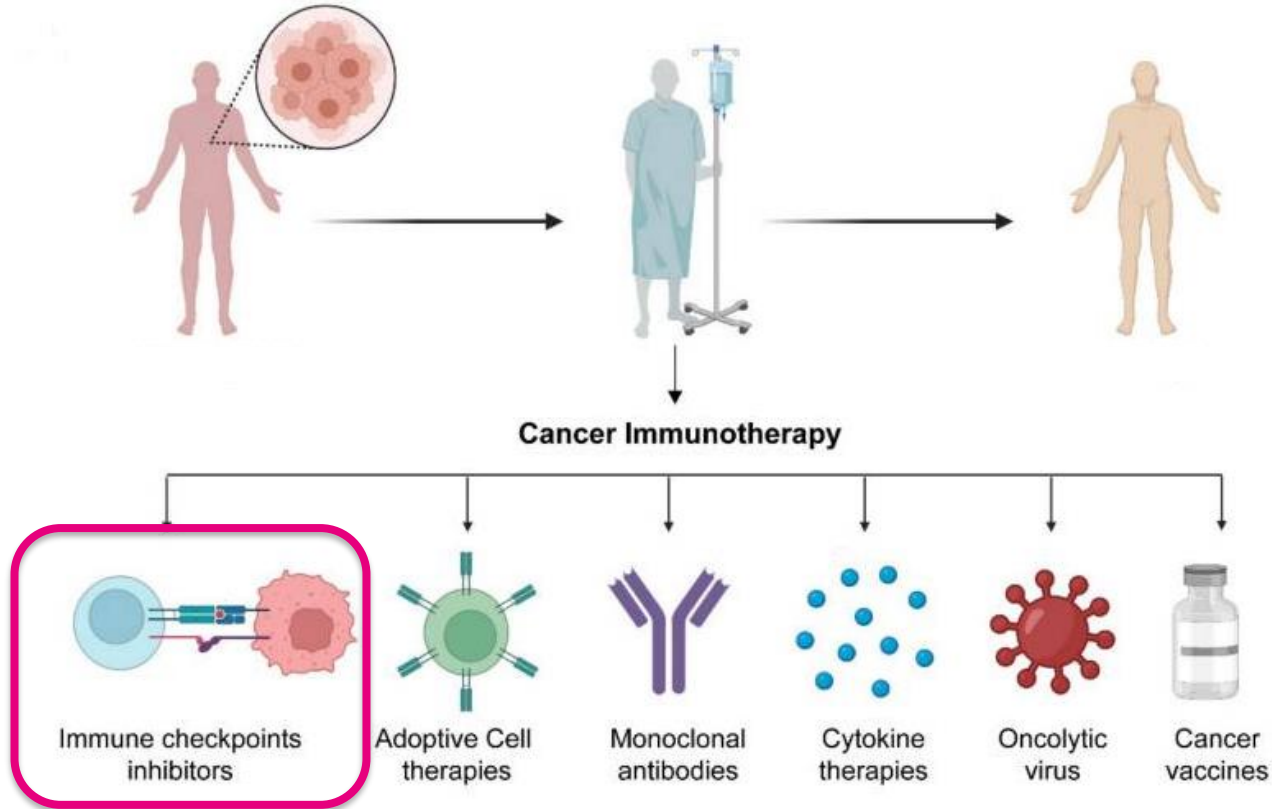


Chen et al, Immunity. 2013

Behandlungsmöglichkeiten



Chen et al, Immunity. 2013



Mishra et al, Diseases. 2022

- 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

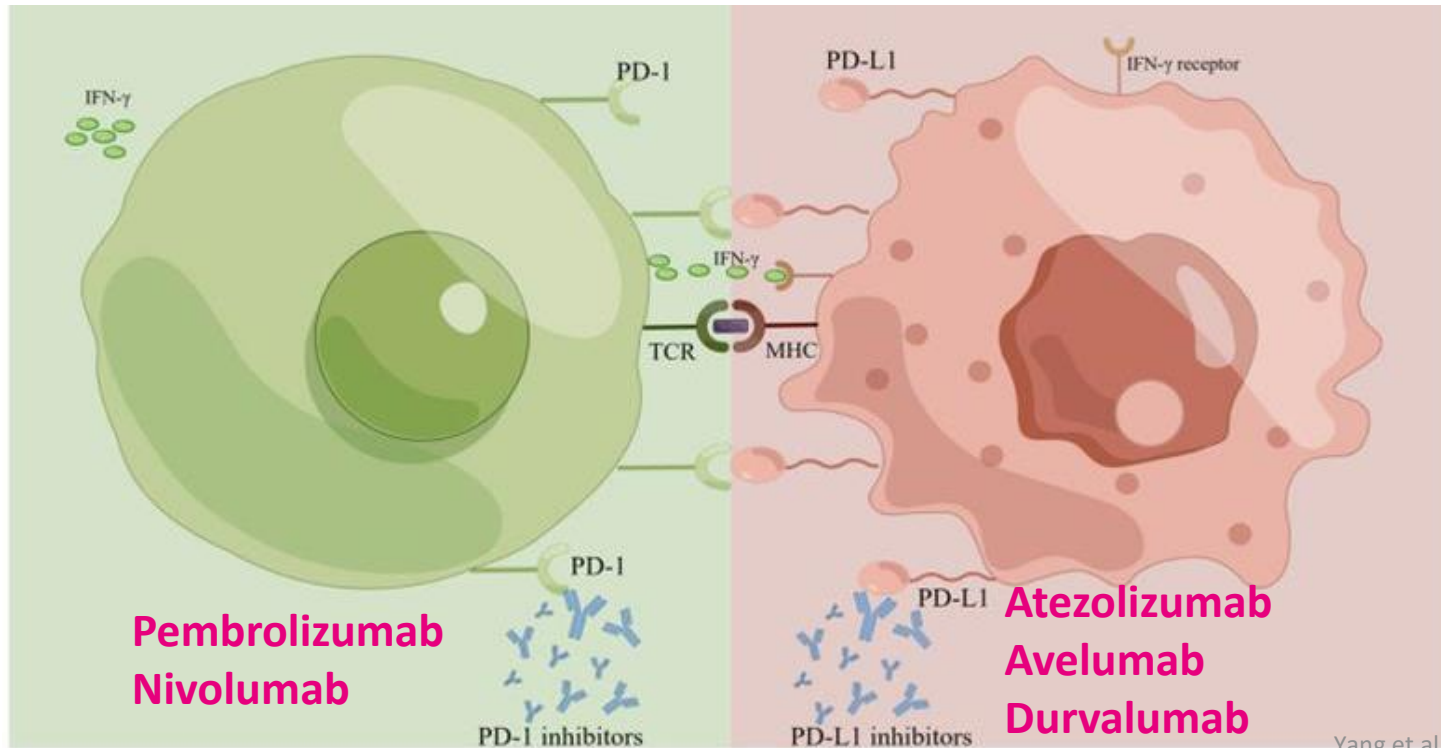
Brustkrebs und Immuncheckpoint Inhibitoren

Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAEs)

Immunecheckpoint Inhibitoren (ICI)

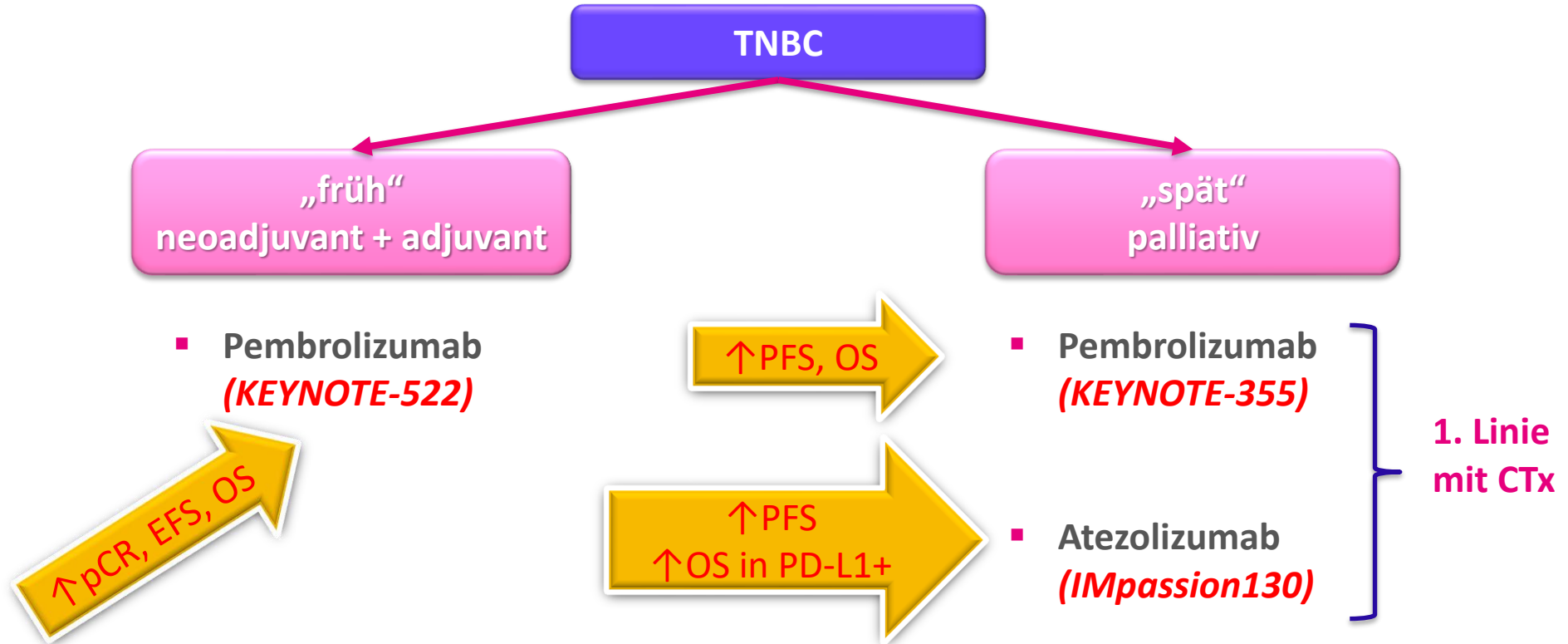
T Zellen

Tumor Zellen

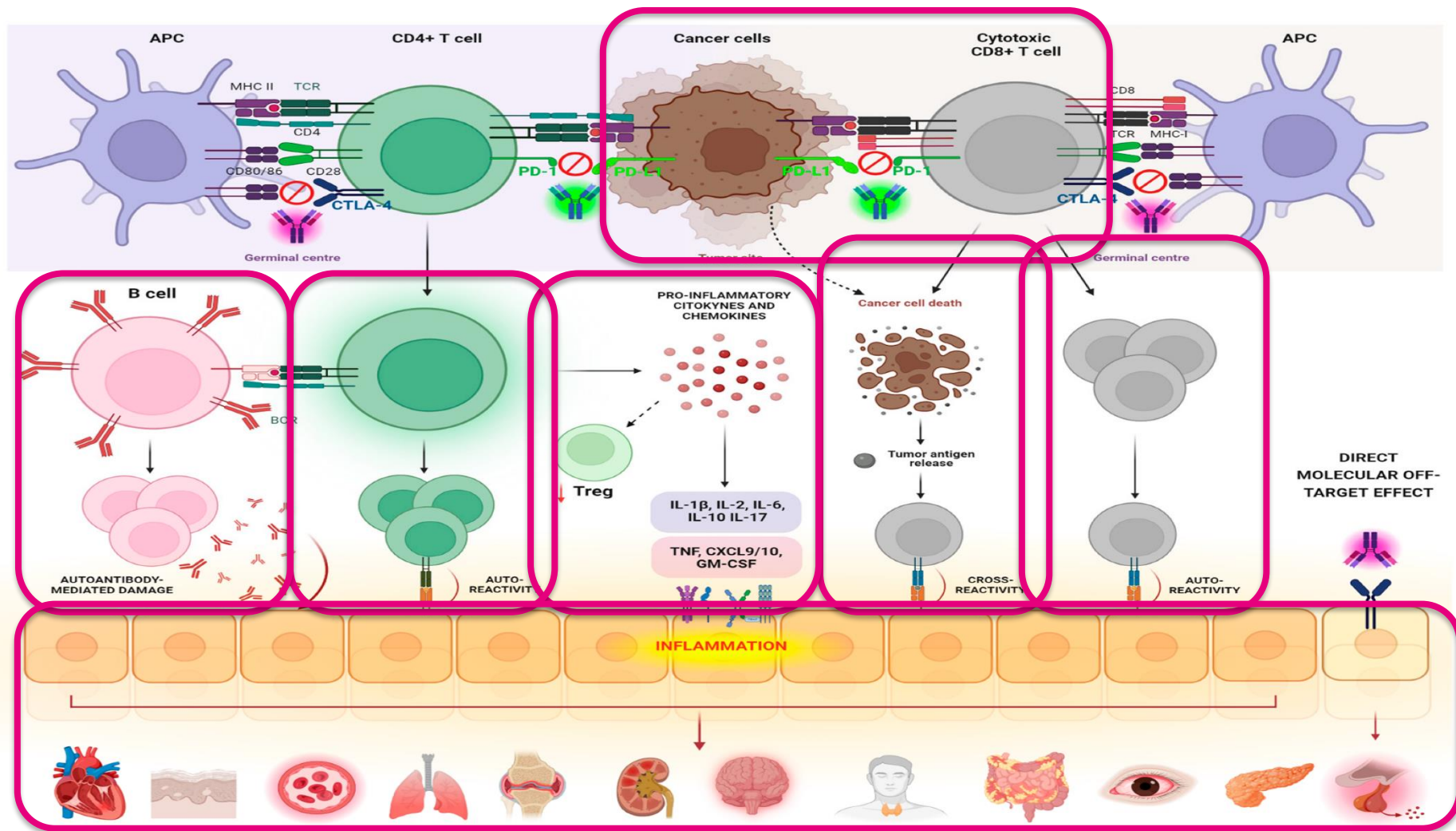


Yang et al, J Pers Med. 2023

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



ENDOCRINE ORGANS

e.g., overactive **thyroid** (hyperthyroidism) or underactive **thyroid** (hypothyroidism), or inflammation of **pituitary gland** (hypophysitis)

LIVER

e.g., liver inflammation (hepatitis)

SKIN

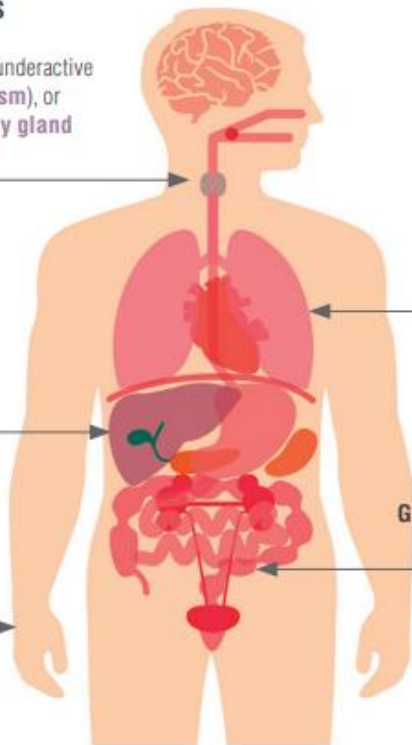
e.g., rash, itching (pruritus), loss of pigment (vitiligo)

LUNGS

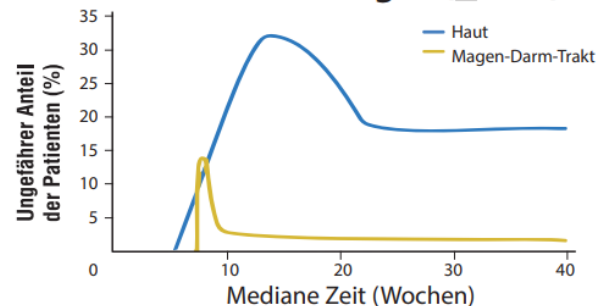
e.g., lung inflammation (pneumonitis)

GASTROINTESTINAL TRACT

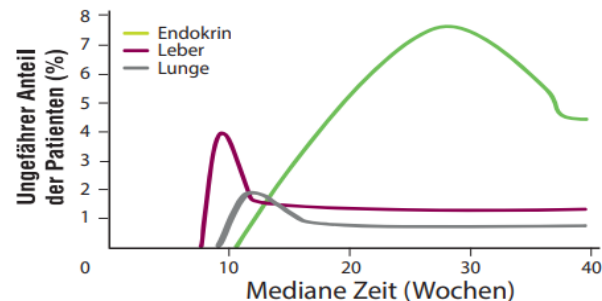
e.g., diarrhoea, colitis



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%

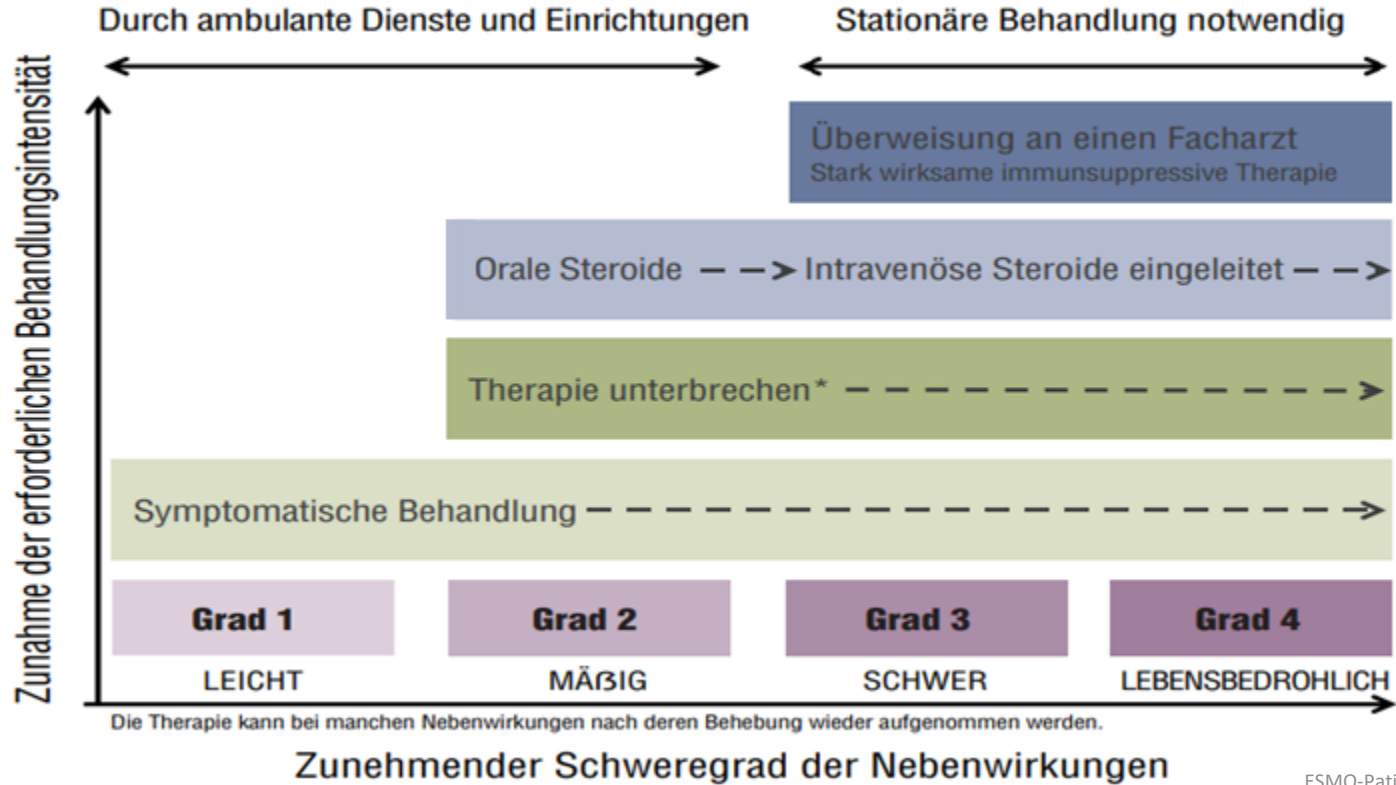


Ein frühzeitiges Erkennen potenzieller Nebenwirkungen ist entscheidend, um eine entsprechende Diagnostik und Therapie einzuleiten und somit schwerwiegende Komplikationen zu verhindern.



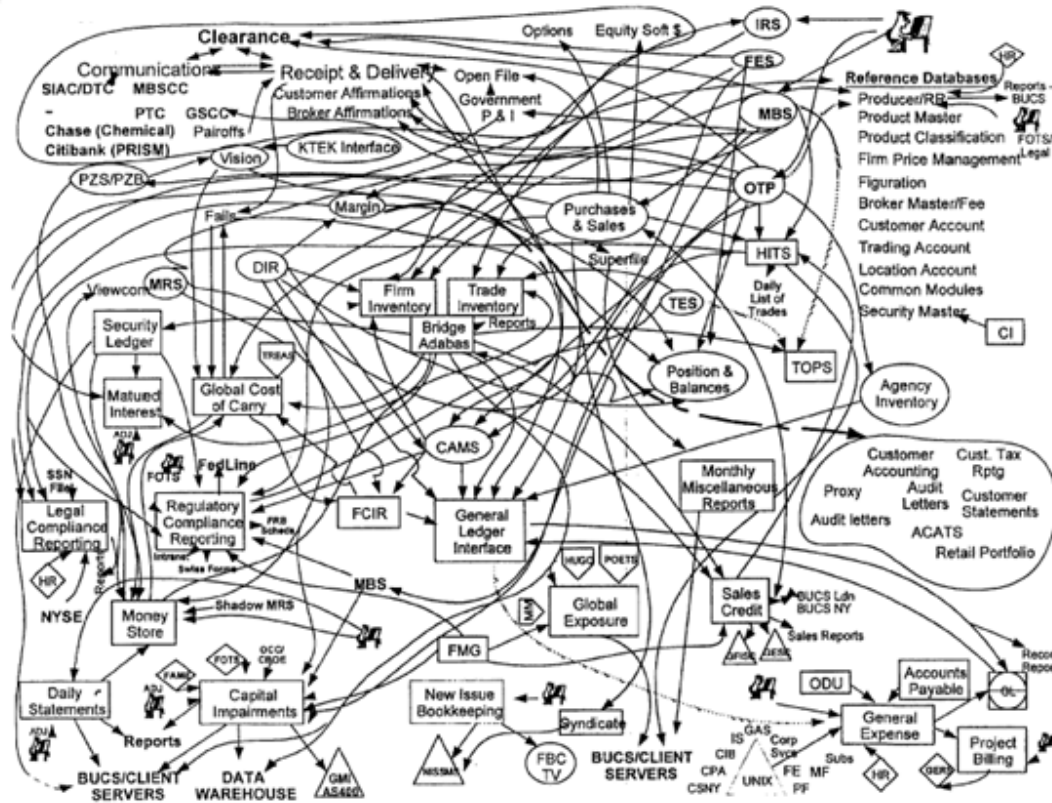
Arzt & Patient!

Management von irAEs

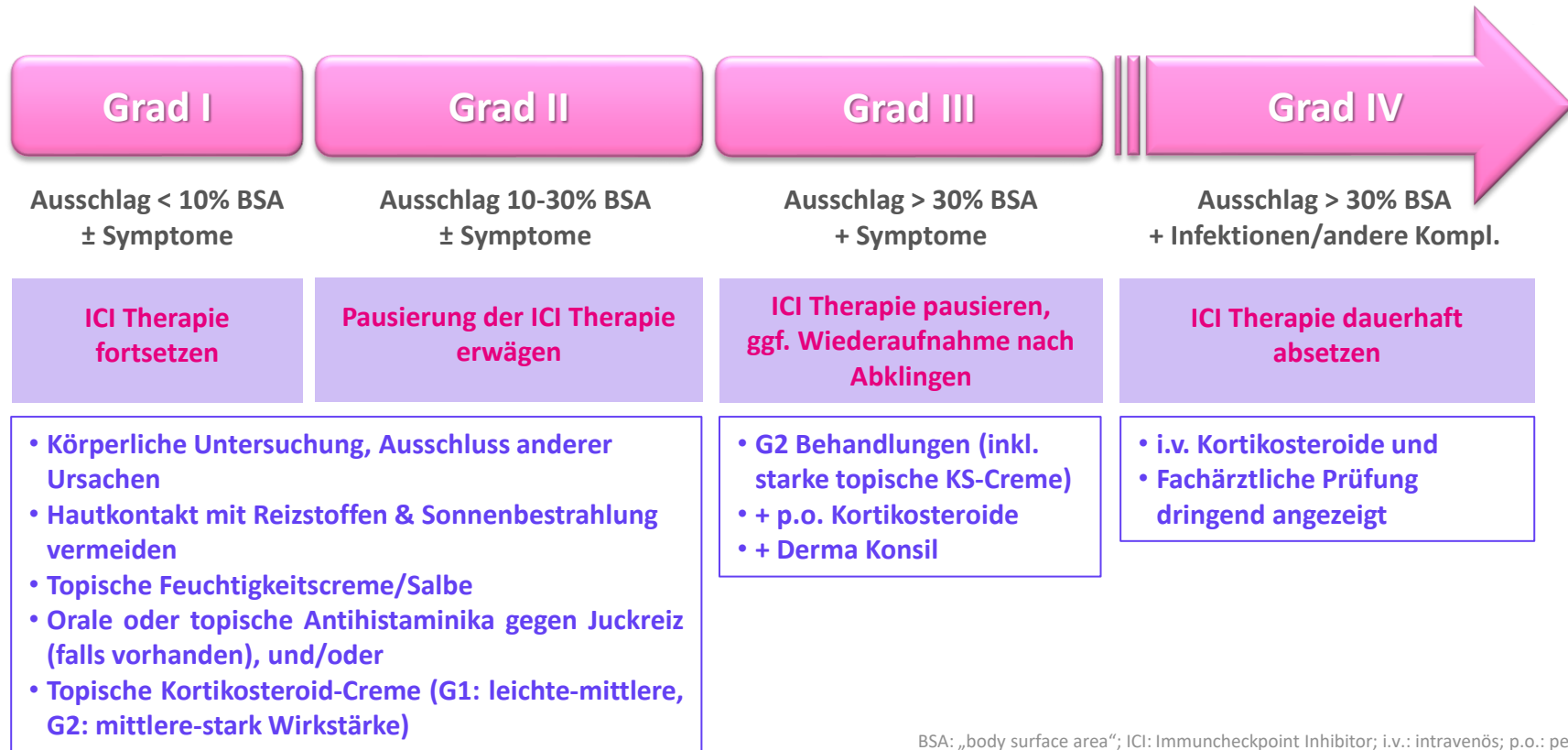


- Diagnose und Einstufung von irAEs
- Ausschluss von DDx und Voruntersuchungen vor der Immunsuppression
- Auswahl der geeigneten Immunsuppressionsstrategie für AEs G \geq 2
- Aktive Evaluierung nach 72 hr zur Anpassung der Behandlung
- Leitlinien befolgen (ESMO, ASCO, AGO, etc.).

Manchmal wird es kompliziert...

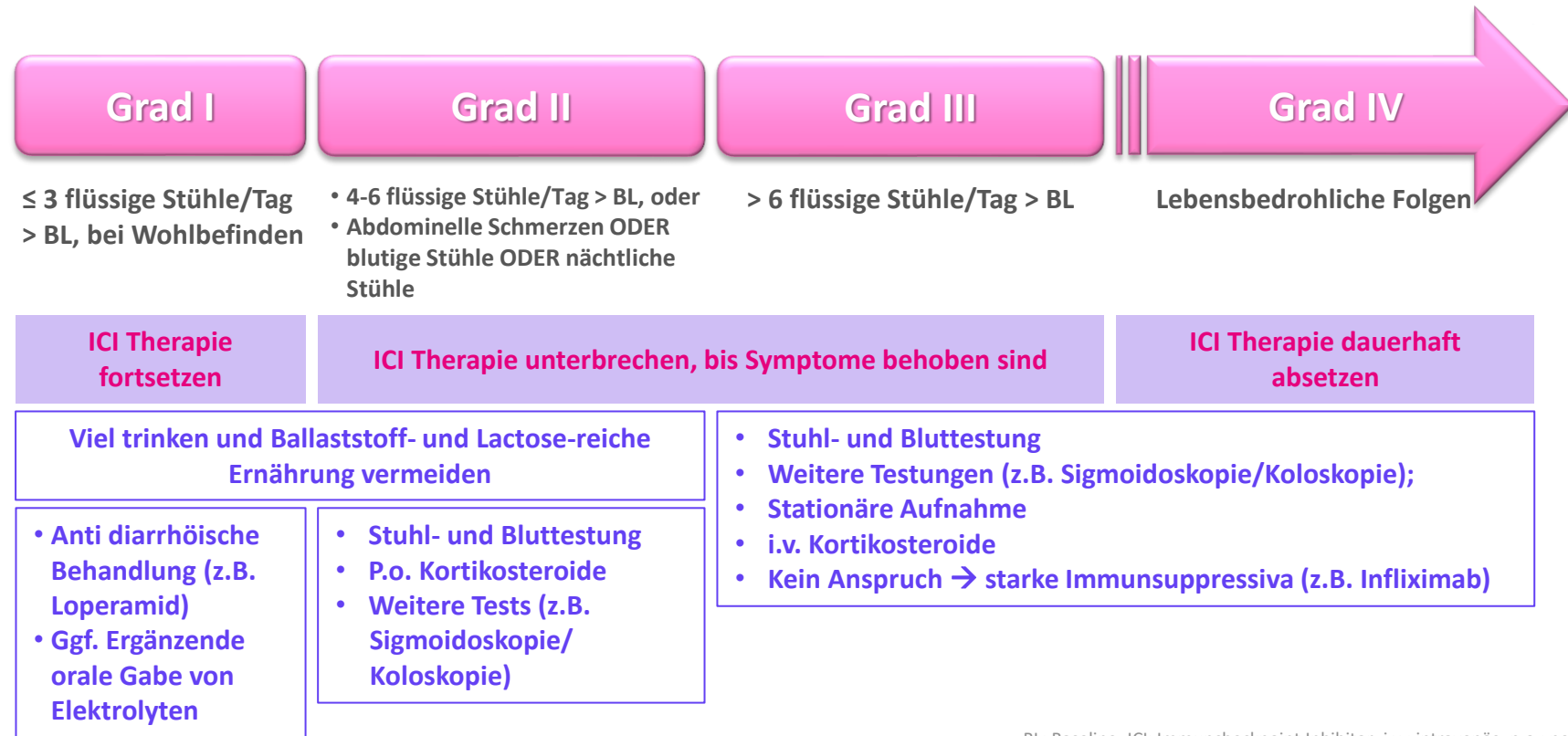


Nebenwirkungen: Haut



BSA: „body surface area“; ICI: Immuncheckpoint Inhibitor; i.v.: intravenös; p.o.: per os (oral)

Nebenwirkungen: Gastrointestinal



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



HYPOTHYREOSE vs. HYPERTHYREOSE

Reg. Blutuntersuchungen
(TSH, fT4, ggf. andere)

Wenn
symptomatisch

- Langfristige Hormon-Ersatztherapie (Thyroxine)
- Schilddrüsenentzündung
→ p.o. Steroide
- Ggf. ICI Therapie unterbrechen, bis Symptome behoben sind

- Müdigkeit
- Gedächtnis-/Konzentrationsschwäche
- Trockene Haare, Augen, Haut
- Gewichtszunahme
- Kälteempfindung
- Appetitlosigkeit
- Muskelschwäche

- Unruhe
- Reizbarkeit/Nervosität
- Haarausfall
- Hervortretende Augen
- Feuchte Haut
- Gewichtsabnahme
- Wärmeintoleranz
- gesteigerter Appetit
- Muskelschwäche

Reg. Blutuntersuchungen
(TSH, fT4, ggf. andere)

Wenn
symptomatisch

- Beta-Blocker
- Ggf. ICI Therapie unterbrechen, bis Symptome behoben sind

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“

- 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).

- 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**

