



Nebenwirkungen unter Checkpointinhibition managen

Dermatonkologen haben mit Checkpointinhibitoren mit die meisten Erfahrungen gesammelt. Sie konnten daher auch einige Erfahrung mit Nebenwirkungen und deren Management sammeln.

Grundsätzlich können alle Organsysteme durch die Immuntherapie beeinträchtigt werden. Daher müssen betreuende Ärzte besonders wachsam sein, um frühzeitig reagieren zu können. Patienten sollten angehalten werden, über jegliche Symptome zu berichten. Lucie Heinzerling, Erlangen, warb dafür, unerwünschte Ereignisse an das Nebenwirkungsregister von Checkpointinhibitoren zu melden (lucie.heinzerling@uk-erlangen.de).

Lichenoide Arzneimittelexantheme und lichenoidale Mukositis seien unter Checkpointinhibition häufig, zudem traten immer wieder Prurigo und Vitiligo auf, berichtete Mirjana Ziemer, Leipzig. Neben topischen Glukokortikoiden könne man den Haut- und Schleimhautreaktionen mit systemischen Glukokortikoiden, Cyclosporin A und bei quälendem

Juckreiz mit NK₁-Rezeptorantagonisten begegnen. Ziemer betonte, dass ein echtes Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und eine echte toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) unter PD-1- oder CTLA-4-Hemmern extrem selten seien. Sie wies darauf hin, dass in der Literatur publizierte sowie dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen gemeldeten Fälle oft nicht die diagnostischen Kriterien für SJS/TEN erfüllten.

Unter den endokrinen Nebenwirkungen sind Hypo- und Hyperthyreose mit etwa 3–10% am häufigsten. Mittlerweile könnten viele Dermatologen entsprechende Patienten selbst behandeln, erklärte Ralf Gutzmer, Hannover. Vor allem, wenn Patienten über Fatigue klagten, müsse man an endokrine Nebenwirkungen denken und Cortisol bestimmen, sagte Gutzmer. Therapiert werde eine symptomati-

sche Hyperthyreose mit Betablockern, Thyreostatika seien nur bei gesteigerter Schilddrüsenhormonproduktion indiziert, nicht bei einer Zerfallshyperthyreose. Bei einer Hypothyreose werde Thyroxin substituiert, bei schmerzhafter Schilddrüsenanschwellung 0,5 mg/kg KG Methylprednisolon ausschleichend gegeben [Haanen et al. *Ann Oncol.* 2017;28 (Suppl 4):119-42]. Die Checkpointblockade müsse nur bei akuter Symptomatik pausiert werden, so Gutzmer.

Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die endokrinen Nebenwirkungen meist nicht reversibel seien. Gleiches gilt für den Checkpointinhibitor-assoziierten Diabetes mellitus, der bei etwa 0,5% der Patienten auftritt. Die von Imke Satzger, Hannover, vorgestellten Charakteristika entsprechen am ehesten dem Typ-1bD-Diabetes, häufig mit einem fulminanten Verlauf. Erstmalig auftreten kann der Diabetes, der eine dauerhafte Insulintherapie erforderlich macht, praktisch jederzeit: Fälle sind dokumentiert von zwei bis zu 66 Wochen nach Beginn der Immuntherapie. Diese kann in der Regel fortgeführt werden. *Sebastian Lux*

Bericht vom 28. Deutschen Hautkrebskongress vom 13. bis 15. September 2018 in Stuttgart

Mikrobiom kann Immuntherapie beeinflussen

Die Bedeutung des Darmmikrobioms rückt immer mehr in den Fokus von Forschern, auch in der Onkologie. Erste Erkenntnisse, wie sich die Zusammensetzung der Darmflora auf Immuntherapien auswirkt, gibt es bereits.

Nicht nur das Hautmikrobiom, auch das Darmmikrobiom spielt in der Dermatologie eine Rolle. Unter anderem beeinflusst die Zusammensetzung der Bakterien im Verdauungstrakt den Erfolg einer Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren, wie Laurence Zitvogel, Paris, Frankreich, berichtete.

Und so wie es Hautkommensalen gibt, die z. B. vor Infektionen schützen, konnten Bakterienspezies identifiziert werden, die sich im Rahmen einer Krebsbehandlung positiv auf antitumorale Wirkung und Gesamtüberleben auswirken. *Akkermansia muciniphila* hat sich hier-

bei als Prädiktor für das beste klinische Ergebnis unter PD-1-Blockade bei Lungenkrebs- und Nierenzellkarzinompatienten herausgestellt [Routy B et al. *Science.* 2018;359(6371):91-7]. Des Weiteren sind T-Zell-Antworten gegen *A. muciniphila* sowie *Enterococcus hirae* mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Eine Mikrobiomanalyse von Melanompatienten, die mit Ipilimumab und Nivolumab behandelt wurden, ergab einen Zusammenhang von Grad-3/4-Nebenwirkungen und der Zusammensetzung der Darmflora: Während z. B. ein hohes Vorkommen von *Bacteroides*

fragilis mit weniger Grad-3/4-Nebenwirkungen assoziiert war, traten diese bei Patienten, bei denen *B. stercoris* in großer Zahl vorkam, häufiger auf.

Schon jetzt scheint festzustehen, dass eine Antibiotikagabe den Erfolg einer Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren schmälert, wohingegen oben genannte und einige weitere Bakterienspezies die antitumorale Wirkung begünstigen [Zitvogel L et al. *Science.* 2018;359(6382):1366-70]. Zitvogel zufolge haben diese Erkenntnisse auch therapeutisches Potenzial, etwa was die Entwicklung von Biomarkern oder auf das Mikrobiom ausgerichtete Medikamente angeht. *Sebastian Lux*

Bericht vom 28. Deutschen Hautkrebskongress vom 13. bis 15. September 2018 in Stuttgart