

Nebenwirkungen von Checkpointhemmern

## Todesfälle durch Immuntherapie selten

Auch neue Immuntherapien mit Hemmern von PD-1 („programmed cell death protein 1“) und PD-L1 („programmed cell death-ligand 1“) bzw. CTLA-4 („cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4“) sind, wenn auch selten, mit tödlichen Nebenwirkungen assoziiert, wie eine retrospektive Untersuchung zeigt. Basis war unter anderem die WHO-Datenbank Vigilyze mit Informationen über mehr als 16 Millionen Arzneimittelnebenwirkungen sowie Befunde von sieben akademischen Zentren. Die aus Vigilyze verwendeten Informationen decken den Zeitraum zwischen 2009 und 2018 ab. Bei den berücksichtigten Checkpointhemmern handelte es sich um Ipilimumab, Tremelimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab und Durvalumab, verabreicht zur Mono- oder Kombitherapie.

Bei mehr als 31.000 Patienten kam es zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Immuntherapie, wovon insge-

samt 613 tödlich endeten: 192 in der Gruppe mit Ipilimumab-Monotherapie, 333 unter einer Therapie mit Anti-PD-1-/PD-L1-Antikörpern und 87 unter einer Kombinationstherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Checkpointhemmer plus einem Anti-CTLA-4-Antikörper.

Aus allen verfügbaren Daten berechneten Daniel Y. Wang und seine Kollegen eine Sterberate im Zusammenhang mit Nebenwirkungen einer Immuntherapie zwischen 0,3 und 1,3%. Das sei selten, betonten sie und verweisen darauf, dass die Rate im Rahmen dessen liegt, was etwa von einer Platin-Zweifachtherapie (0,9%), einer allogenen Stammzelltransplantation (15%) oder von komplexen onkologischen Operationen (1–10%), etwa nach einer Ösophagektomie, bekannt ist.

Peter Leiner

Wang DY et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors – A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>

Fortgeschrittene Adenome

## Darmkrebsrisiko steigt auf das 2,6-Fache

Werden bei einer diagnostischen Koloskopie fortgeschrittene Adenome entdeckt, ist dies mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko assoziiert. Hinweise darauf liefern die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der PLCO-Studie.

An der randomisierten Studie zur flexiblen Sigmoidoskopie und nachfolgenden Koloskopie zwischen 1993 und 2013

nahmen fast 155.000 Männer und Frauen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren teil. 15.935 Teilnehmer unterzogen sich einer Koloskopie, nachdem eine erste Sigmoidoskopie positiv war. Primärer Endpunkt war nach einem medianen Follow-up von 12,9 Jahren die Inzidenz kolorektaler Karzinome.

Fortgeschrittene Adenome waren definiert durch eine Größe von mindestens 1 cm und als hochgradige Dysplasie bzw. Adenome mit villöser oder tubulovillöser Histologie.

Die Untersuchung deckte bei 2.882 Studienteilnehmern (18,1%) fortgeschrittene und bei 5.068 (31,8%) nicht fortgeschrittene Adenome auf. Bei 7.985 Teilnehmern (50,1%) fanden sich keine Adenome. Bis zum Studienende wurde bei 196 Studienteilnehmern ein kolorektales Karzinom diagnostiziert, 70 in der Gruppe mit fortgeschrittenen und 55 in der Gruppe mit nicht fortgeschrittenen Ade-

kurz notiert

Forschungsstandort Deutschland

Früherkennung von Mesotheliomen +++

Die kombinierte Auswertung der beiden Biomarker Calretinin und Mesothelin könnte helfen, bei Asbest-exponierten Personen ein malignes Mesotheliom nichtinvasiv und früher zu identifizieren. Das berichten Forscher um Georg Johnen von der Ruhr Universität Bochum [Sci Rep. 2018;8(1):14321]. In einer prospektiven Studie mit 2.769 Personen ließen sich spätere Mesotheliomfälle mit einer Sensitivität von 46% und einer Spezifität von 98% identifizieren – in bis zu einem Jahr vor der Diagnose. *Moritz Borchers*

Larynx bei Kehlkopfkrebs erhalten +++

Eine Endoskopie-basierte (EB) Steuerung der Therapie kann helfen, bei Patienten mit Larynxkarzinom den Kehlkopf zu erhalten. So interpretieren Leipziger Forscher Daten der Phase-II-Studie DeLOS-II. Untersucht wurde u.a., ob die EB-Abschätzung des Therapieerfolgs nach nur einem Chemotherapiezyklus bei der Entscheidung hilft, ob der Kehlkopf erhalten werden kann oder nicht. „Ist der Tumor um mindestens 30% verkleinert, wird der Patient statistisch gesehen in hohem Maße in Folge der weiteren Radiochemotherapie auch [ohne OP] tumorfrei“, so Gunnar Wichmann [Dietz A et al. Ann Oncol. 2018;29(10):2105-114]. *Moritz Borchers*

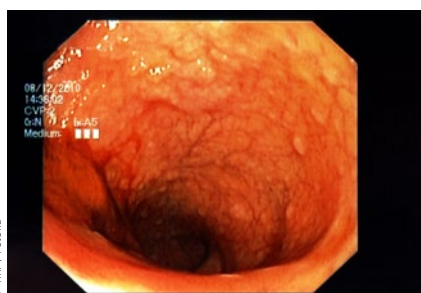
nomen sowie 71 in der Gruppe ohne Adenome. Die Inzidenzraten pro 10.000 Personenjahre betragen 20,0, 9,1 bzw. 7,5. Die kumulative Inzidenz über einen Zeitraum von 15 Jahren lag bei 2,9%, 1,4% bzw. 1,2%.

Die Regressionsanalyse ergab schließlich ein signifikant höheres Risiko für ein kolorektales Karzinom bei Teilnehmern mit fortgeschrittenen Adenomen im Vergleich zu jenen ohne Adenome (relatives Risiko [RR] 2,6;  $p < 0,001$ ). Zwischen den Teilnehmern mit nicht fortgeschrittenen bzw. ohne Adenome gab es mit Blick auf das Darmkrebsrisiko dagegen keinen signifikanten Unterschied (RR 1,2;  $p = 0,32$ ).

Schließlich hatten Teilnehmer mit fortgeschrittenen Adenomen im Vergleich zu Teilnehmern ohne Adenome ein signifikant höheres krebspezifisches Sterberisiko (RR 2,6;  $p = 0,01$ ). Für die Gruppe mit nicht fortgeschrittenen Adenomen traf dies nicht zu.

Peter Leiner

Click B et al. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. JAMA. 2018;319(19):2021-31



Bei 18% der Patienten wurde in der Koloskopie ein fortgeschrittenes Adenom gefunden.