

THERAPIEMANAGEMENT VON IMMUNONKOLOGIE IN KOMBINATION MIT TYROSINKINASEINHIBITOREN

PD Dr. med. Markus Grabbert und Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran
Universitätsklinikum Freiburg

VNR: 2760909012645140017 | Gültigkeit: 11.04.2023 – 11.04.2024

1 EINLEITUNG

Eine generelle Eigenschaft von Tumoren ist die Fähigkeit, Immunantworten zu unterdrücken. Dies geschieht durch Aktivierung negativer regulatorischer Signalwege (Checkpoints) oder durch die Entwicklung von Eigenschaften, die verhindern, dass die Tumorzellen vom Immunsystem erkannt werden [Chen und Mellman 2017]. Neben Chemotherapien, Bestrahlungen oder chirurgischen Resektionen, die das übermäßige Wachstum eindämmen bzw. die entarteten Zellen entfernen sollen, können Tumoren mit verschiedenen Kombinationstherapien behandelt werden. Dazu gehören z. B. Kombinationen aus immunonkologischen Therapeutika (IO) und Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), denen aufgrund der aktuellen Zulassungen beim Endometriumkarzinom (EC) und Nierenzellkarzinom (RCC) eine besondere Rolle zukommt.

Tyrosinkinasen (TK) sind Schlüsselregulatoren zellulärer Funktionen, indem sie eine Phosphatgruppe von Adenosintriphosphat (ATP) auf den Tyrosinrest ihres jeweiligen Substrats übertragen, wodurch sich dessen Lokalisation, Aktivität oder Interaktion mit anderen Proteinen ändert. In diesem Zusammenhang

sind sie beispielsweise an Angiogeneseprozessen oder der Zellzykluskontrolle beteiligt, was sie zu einem relevanten Ziel für die Krebstherapie macht [Hao und Wang 2020]. Bei den zur Therapie des EC und RCC in Kombination eingesetzten IO handelt es sich um monoklonale Antikörper, die sich gegen den Rezeptor *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1), der u. a. auf T-Zellen exprimiert wird, oder seinen vermehrt von Tumorzellen produzierten Liganden *Programmed Cell Death 1 Ligand 1* (PD-L1) richten [European Medicines Agency 2022a, European Medicines Agency 2022d, European Medicines Agency 2022e, Hirano et al. 2005].

Das EC stellt weltweit den siebthäufigsten Krebstyp bei Frauen dar und tritt meist im Alter zwischen 65 und 75 Jahren auf. Bei 5 – 10 % der Fälle ist die Entstehung hereditär bedingt [Oaknin et al. 2022]. Bei Männern hingegen ist der Nierenkrebs mit einem Anteil aller malignen Erkrankungen von etwa 5 % der siebthäufigste Krebstyp (zehnthäufigster bei Frauen). Davon macht das RCC ca. 80 % der Nierenkrebsfälle aus, von denen 2 – 3 % hereditär sind [Escudier et al. 2019].

Aktuell ist für die Behandlung des rezidierten oder primär fortgeschrittenen EC ohne Biomarkertestung mit Progression während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative oder chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, nur die Kombination des PD-1-Antikörpers Pembrolizumab mit dem TKI Lenvatinib zugelassen [European Medicines Agency 2022e, Oaknin et al. 2022]. Diese Kombination ist auch als Erstlinienbehandlung beim fortgeschrittenen RCC zugelassen, zudem können in dieser Indikation aber ebenso Pembrolizumab mit Axitinib [European Medicines Agency 2022e], der PD-1-Antikörper Nivolumab mit Cabozantinib [European Medicines Agency 2022d] oder der PD-L1-Antikörper Avelumab mit Axitinib

kombiniert werden. Im Gegensatz zur IO/IO-Kombination aus Nivolumab und dem *Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-Protein-4*-(CTLA-4-)Antikörper Ipilimumab, die nur bei bestimmten Patientengruppen eingesetzt werden darf, sind die IO/TKI-Kombinationen unabhängig von Metastasenlast und Risikogruppe bei allen Patienten mit metastasiertem RCC zugelassen [European Medicines Agency 2022a, Ljungberg et al. 2022, Powles et al. 2021].

Ziel dieser Fortbildung ist die Beschreibung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Kombinationstherapien mit IO und TKI beim EC und RCC mit Fokus auf dem Management der häufigsten Nebenwirkungen, die bei der Kombinationstherapie auftreten können.

2 WIRKMECHANISMUS

2.1 TYROSINKINASEINHIBITOREN

TKI werden seit mehr als 20 Jahren erfolgreich in der Krebstherapie eingesetzt. Nachdem der zunächst nur bei der chronisch myeloischen Leukämie zugelassene Wirkstoff Imatinib seine hohe Wirksamkeit unter Beweis stellen konnte, kam es vermehrt zu Neuentwicklungen im Bereich der TKI, deren Wirkungsweise in der Krebstherapie zu den am besten untersuchten gehört [Hao und Wang 2020].

Der seit 2012 zugelassene TKI Axitinib (Abbildung 1) übt eine antiangiogenetische Aktivität über die Hemmung des *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (VEGFR)

1 – 3 aus, was im Vergleich zu Multikinaseinhibitoren zu einem engeren therapeutischen Fenster und weniger *Off-Target*-Nebenwirkungen beitragen kann [European Medicines Agency 2021a, van Geel et al. 2012].

Der Wirkstoff Lenvatinib (Abbildung 2) wurde erstmalig im Jahr 2015 zugelassen und ist in der Lage, den VEGFR 1 – 3, *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR) 1 – 4, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha* (PDGFR α), RET und KIT zu inhibieren [Scott 2015], wodurch antiangiogenetische, aber auch immunmodulatorische Effekte in der Mikroumgebung des Tumors erzielt werden [European Medicines Agency 2022c, Motzer et al. 2022].

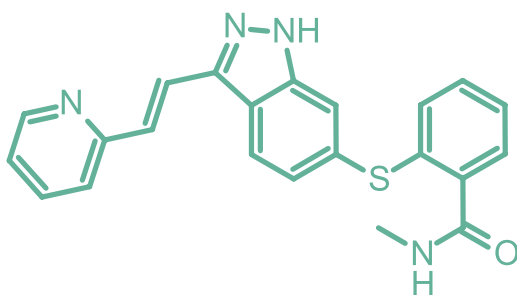


Abbildung 1: Chemische Strukturformel von Axitinib.

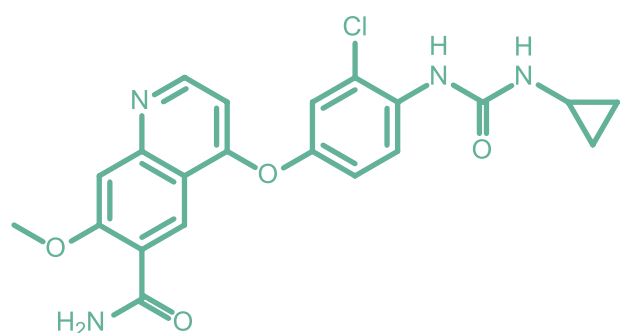


Abbildung 2: Chemische Strukturformel von Lenvatinib [Scott 2015].

Cabozantinib (Abbildung 3) wiederum ist in der Lage MET und VEGFR2, aber auch RET, KIT, AXL und FLT3 zu inhibieren und erlangte seine Zulassung im Jahr 2016 [European Medicines Agency 2022b, Yakes et al. 2011].

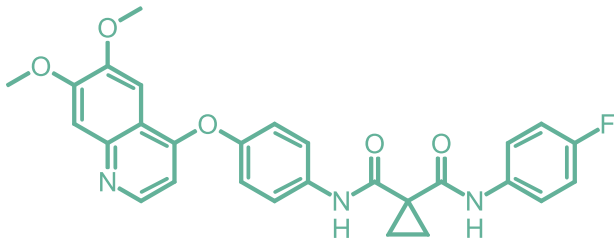


Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Cabozantinib.

Die drei hier beschriebenen TKI haben alle hauptsächlich den Signalweg über VEGFR als Ziel. Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) sind an Vaskulogenese, Angiogenese und Lymphangiogenese beteiligt und dienen in dieser Funktion als Mediatoren der Tumorneovaskularisation. Durch die Bindung von VEGF an VEGFR kommt es zur Dimerisierung und Aktivierung des Rezeptors, was durch eine TK-Phosphorylierung erreicht wird. Neben der Angiogenese haben VEGF zusätzlich einen immunmodulatorischen Effekt, indem sie unter anderem zur Proliferation inhibitorischer Zellen wie regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) und myeloiden Suppressorzellen (MDSC) oder aber zur Suppression der Reifung von dendritischen Zellen (DC) beitragen. Auch können unreife myeloide Zellen durch VEGF zu Tumoren geleitet werden, wo sie unter dem Einfluss weiterer immunsupprimierender Faktoren wie Interleukin-(IL)-10 und *Transforming Growth Factor* β (TGF β) zu unreifen DC oder tumorassozierten Makrophagen transformiert werden können. Letztere können zudem auch direkt durch VEGF zum Tumor rekrutiert werden [Ott et al. 2015].

2.2 PD-1/PD-L1-ANTIKÖRPER

Während die Interaktion von PD-1 mit seinen Liganden normalerweise zur Aufrechterhaltung der Immuntoleranz gegenüber Selbstantigenen führt, was durch eine negative Regulation der Immunantwort geschieht, kann es durch die bei Tumoren häufig stattfindende Überexpression von PD-L1 und PD-L2 zu einer Inhibition der Immunüberwachung durch T-Zellen kommen [Na et al. 2017]. Die Expression ist hierbei durch posttranskriptionelle Mechanismen in der Tumormikroumgebung kontrolliert und kann sowohl die Apoptose von Effektor-T-Zellen als auch eine Reduktion der Tumorzelllyse durch aktivierte zytotoxische T-Zellen vermitteln [Hirano et al. 2005]. Durch die Blockade der über PD-1/PD-L1 vermittelten Signalübertragung wird die Inhibition der T-Zellen aufgelöst, sodass es wieder zu einer normalen Immunantwort gegenüber Tumorzellen kommen kann [Na et al. 2017].

Bei Pembrolizumab und Nivolumab handelt es sich um Antikörper des Immunglobulin(Ig)G4-Subtyps. Beide verhindern die Bindung von PD-L1 an PD-1, indem sie direkt die PD-L1-Bindestelle belegen und somit eine sterische Blockade des Rezeptors erfolgt. Das Epitop von Pembrolizumab zeigt dabei eine größere Überlappung mit der Bindestelle von PD-L1 als das Epitop von Nivolumab, wobei sich die beiden Epitope selbst kaum überlagern [Fessas et al. 2017].

Avelumab ist ein Antikörper des IgG1-Subtyps und zielt auf denselben Signalweg, hemmt ihn jedoch durch die Bindung an PD-L1. Das Epitop befindet sich hierbei in dessen IgV-Domäne und überlappt teilweise mit der PD-1-Bindestelle [Liu et al. 2017]. In Abbildung 4 (Seite 4) ist eine Übersicht der Wirkung von den beschriebenen IO und TKI auf die entsprechenden Signalwege und Zellen im Tumormilieu dargestellt.

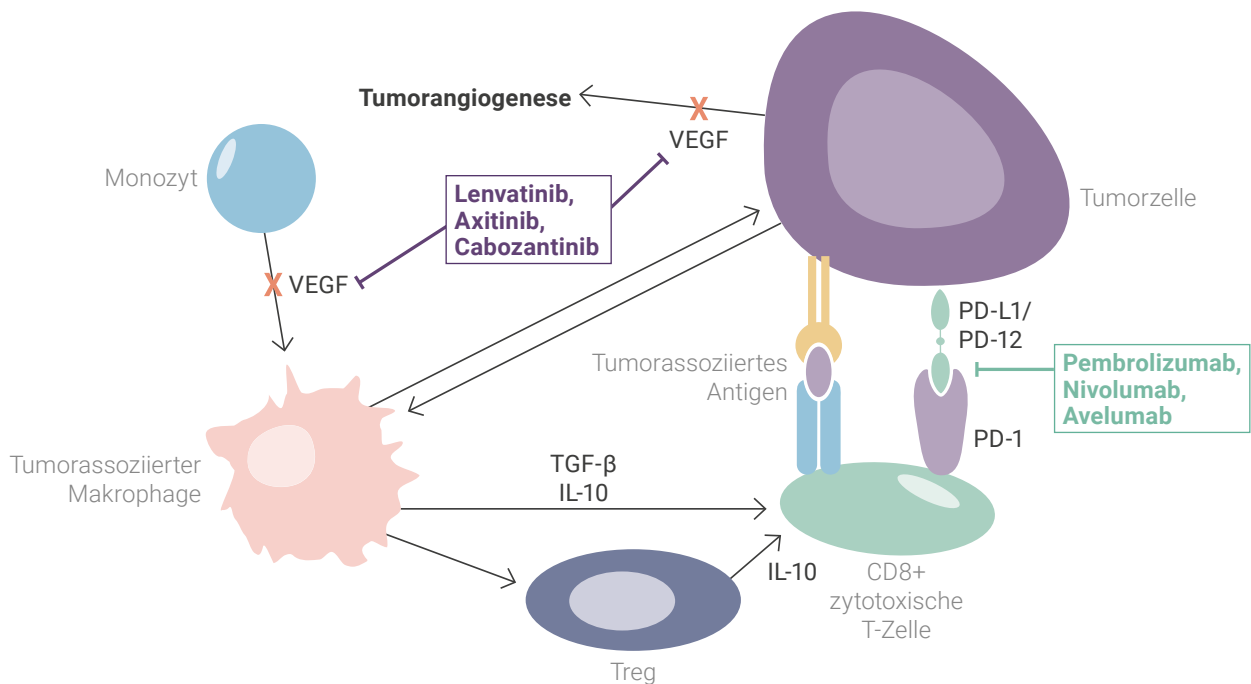


Abbildung 4: Rationale zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie; modifiziert nach [Grünwald et al. 2019].

3 WIRKSAMKEIT DER KOMBINATIONSTHERAPIE BEIM ENDOMETRIUMKARZINOM

Das Grundprinzip für eine Therapie mit der Kombination aus Pembrolizumab und Lenvatinib besteht darin, dass Lenvatinib sowohl den VEGF- als auch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-(FGF-)Signalweg, der einen Resistenzmechanismus zur VEGF-Inhibition darstellt, hemmen kann und dass in Mausmodellen durchgeführte Studien eine überlegene Antitumoraktivität bei Kombination mit monoklonalen PD-1-Antikörpern im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen gezeigt haben [Taylor et al. 2020]. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination wurde in einer zulassungsrelevanten Phase-3-Studie mit 827 Teilnehmerinnen mit fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem EC, die zuvor bereits eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten, untersucht. Dazu wurden die Patientinnen im Verhältnis 1:1 für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit

Lenvatinib oder für die Behandlung mittels Chemotherapie (Doxorubicin oder Paclitaxel) randomisiert. Als primärer Endpunkt diente das progressionsfreie Überleben (PFS), welches in der Pembrolizumab und Lenvatinib erhaltenden Gruppe 7,2 Monate und in der Chemotherapiegruppe 3,8 Monate betrug. Auch beim Gesamtüberleben (OS) zeigte sich die Chemotherapie unterlegen (11,4 vs. 18,3 Monate). Aufgrund von Nebenwirkungen kam es unter der Kombinationstherapie bei 66,5 % der Teilnehmerinnen zu Dosisreduktionen von Lenvatinib, bei 69,2 % zu Unterbrechungen und bei 33,0 % (davon Lenvatinib: 30,8 %, Pembrolizumab 18,7 %, beide: 14,0 %) zum vorzeitigen Abbruch der Therapie. Unter Chemotherapie kam es bei 12,9 % der Patientinnen zu Dosisreduktionen, bei 27,1 % zu Unterbrechungen und bei 8,0 % zum Therapieabbruch [Makker et al. 2022].

4 WIRKSAMKEIT DER KOMBINATIONSTHERAPIEN BEIM NIERENZELLKARZINOM

4.1 PEMBROLIZUMAB UND AXITINIB

Die Kombination aus Pembrolizumab und Axitinib wurde in einer offenen Phase-3-Studie für den Einsatz in der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen RCC untersucht und mit Sunitinib verglichen. Daran nahmen 861 Patienten teil, die 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Als dualer primärer Endpunkt wurde sowohl das OS als auch das PFS festgelegt. Nach 18 Monaten betrug das OS in der Pembrolizumab und Axitinib erhaltenden Gruppe 82,3 %, in der Sunitinibgruppe lag es bei 72,1 %. Auch beim PFS hatte die Kombinationstherapie mit durchschnittlich 15,1 Monaten im Vergleich zu Sunitinib mit 11,1 Monaten ein besseres Ergebnis vorzuweisen. Gleiches gilt für die objektive Ansprechrates (ORR), die unter Kombination 60 % und für die mit Sunitinib behandelten Patienten 40 % betrug. Bei den Therapieabbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen erzielte Sunitinib mit 13,9 % im Vergleich zu 30,5 % (einzelner Wirkstoff) bzw. 10,7 % (beide Wirkstoffe) das vorteilhaftere Resultat. Gleiches gilt für die Therapieunterbrechungen (49,9 % vs. 69,9 %), wobei Dosisreduktionen von Sunitinib mit 30,1 % häufiger auftraten als bei Axitinib mit 20,3 % [Rini et al. 2019]. Auch in der Follow-up-Studie mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30,6 Monaten wurden ähnliche Ergebnisse erzielt: Das OS nach 24 Monaten betrug 74,4 % vs. 65,5 %, das mittlere PFS 15,4 vs. 11,1 Monate und auch bei den Nebenwirkungen zeigten sich vergleichbare Verhältnisse. Die Sicherheitsprofile stimmten bei allen Wirkstoffen mit den bereits bekannten überein [Powles et al. 2020].

4.2 AVELUMAB UND AXITINIB

Avelumab ist der einzige PD-L1-Antikörper, der als Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen RCC als Erstlinientherapie zugelassen ist. Er wurde zu-

sammen mit Axitinib in einer offenen Phase-3-Studie mit Sunitinib verglichen. An dieser nahmen 886 Patienten teil, die 1:1 randomisiert wurden. Das PFS und OS von Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren dienten als unabhängige primäre Endpunkte, wobei die Resultate hinsichtlich des OS in der Publikation der Studienergebnisse aktuell noch ausstehend sind und die Kombination daher auch keine Erstlinienempfehlung durch die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie erhalten hat. Das mittlere PFS unter der Kombinationstherapie betrug 13,8 Monate und unter Sunitinibgabe wurden 7,2 Monate berichtet. Die ORR der PD-L1-positiven Tumoren lag mit 55,2 % bei der Wirkstoffkombination deutlich über der unter Sunitinib beobachteten Rate von 25,5 %. Dass die Behandlung mit beiden Wirkstoffen in der Kombinationstherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen wurde, betraf 7,6 % der Patienten. Die Sunitinibbehandlung brachen hingegen 13,4 % ab. Die Schwere und Frequenz der Nebenwirkungen stimmte mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Avelumab- bzw. Axitinib-Monotherapien überein [Motzer et al. 2019].

4.3 NIVOLUMAB UND CABOZANTINIB

Auch die Kombination aus Nivolumab und Cabozantinib wurde ebenso wie die zuvor beschriebenen Kombinationen in einer offenen Phase-3-Studie mit Sunitinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC untersucht. Die Randomisierung der 651 Teilnehmer erfolgte im Verhältnis 1:1 und als primärer Endpunkt wurde das PFS festgelegt. Dieses betrug bei der Kombinationstherapie im Mittel 16,6 Monate im Vergleich zu 8,3 Monaten unter Sunitinib. Das nach 12 Monaten evaluierte OS lag für Nivolumab und Cabozantinib bei 85,7 % und in der Sunitinibgruppe waren 75,6 % noch am Leben. Auch bei der ORR zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie

(55,7 %) gegenüber Sunitinib (27,1 %). Nebenwirkungsbedingte Behandlungsabbrüche wurden bei 19,7 % (6,6 % Nivolumab, 7,5 % Cabozantinib, 5,6 % beide Wirkstoffe) und 16,9 % der Patienten unter Sunitinib berichtet. Zu Behandlungsverzögerungen kam es bei 71,9 % (Nivolumab), 68,1 % (Cabozantinib) bzw. 51,9 % (Sunitinib) der Patienten. 56,3 % hatten eine Dosisreduktion von Cabozantinib und 51,6 % von Sunitinib. Das Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie stimmte insgesamt mit den bereits veröffentlichten Studienergebnissen zu Monotherapien der beiden Wirkstoffe überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert [Choueiri et al. 2021].

4.4 PEMBROLIZUMAB UND LENVATINIB

Seine Wirksamkeit als Erstlinientherapie stellte die Kombination aus Pembrolizumab und Lenvatinib in einer Phase-3-Studie mit 1.069 Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Beweis, in der sie nach Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 mit der Therapiekombination Lenvatinib und Everolimus, welche zuvor einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den Einzeltherapien gezeigt hatte [Motzer et al. 2015], oder Sunitinib verglichen wurde.

Als primärer Endpunkt diente das PFS, welches in der mit Pembrolizumab plus Lenvatinib behandelten Gruppe im Mittel 23,9 Monate betrug. Damit war das PFS signifikant länger als in den Vergleichspopulationen, die Lenvatinib plus Everolimus (14,7 Monate) oder Sunitinib (9,2 Monate) erhielten. Auch beim OS zeigte sich die Kombination aus Pembrolizumab mit einer Rate von 79,2 % nach 24 Monaten gegenüber der Kombination aus Lenvatinib und Everolimus (66,1 %) bzw. Sunitinib (70,4 %) überlegen. Ebenso wies die Pembrolizumabkombination mit 71,0 % die höchste ORR auf, gefolgt von Lenvatinib plus Everolimus mit 53,5 % und Sunitinib mit 36,1 %. Die hohe Wirksamkeit ging allerdings auch mit einer höheren Abbruchrate der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen einher. So wurde die Behandlung mit einem oder beiden Wirkstoffen von 37,2 % in der Pembrolizumab und Lenvatinib erhaltenden Gruppe abgebrochen. Bei der Kombination Lenvatinib und Everolimus taten dies 27,0 % und bei Sunitinib 14,4 %. Zudem kam es bei 68,8 %, 73,2 % und 50,3 % zu Dosisreduktionen. Therapieunterbrechungen von einem oder beiden Wirkstoffen fanden bei 78,4 %, 83,4 % und 53,8 % statt. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib stimmte mit den bereits bekannten Profilen der Einzelwirkstoffe überein [Motzer et al. 2021].

5 NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

5.1 BESCHREIBUNG DER NEBENWIRKUNGEN

Durch die Kombination der jeweiligen Wirkstoffe erhöht sich die Anzahl und/oder die Schwere der Nebenwirkungen, die potenziell während der Therapie auftreten können, weshalb ihrem Management eine besondere Bedeutung zukommt. Außerdem muss aufgrund der Kombination der beiden Wirkstoffgruppen eine Differenzierung erfolgen, welchem Wirkstoff die Nebenwirkung am ehesten zuzuschreiben ist, und das Nebenwirkungsmanagement entsprechend angepasst werden. Im Folgenden werden die empfohlenen Maßnahmen zur Behandlung und Prophylaxe der Nebenwirkungen der Kombinationstherapie beschrieben.

Aufgrund der Vielzahl der möglichen Nebenwirkungen wird im Rahmen dieser Fortbildung nur auf die häufigsten (Anteil $\geq 25\%$) bzw. relevantesten (erhöhter Anteil an \geq Grad 3) eingegangen.

Die Kombination aus Pembrolizumab und Lenvatinib kann sowohl beim EC als auch beim RCC eingesetzt werden. In den zulassungsrelevanten Phase-3-Studien unterschieden sich die Anteile der beobachteten Nebenwirkungen zum Teil deutlich. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %), die in den Zulassungsstudien für die Kombination Pembrolizumab mit Lenvatinib beim EC bzw. RCC beobachtet wurden; modifiziert nach [Makker et al. 2022, Motzer et al. 2021]. *Anggegeben sind die prozentualen Anteile, die in den jeweiligen Phase-3-Studien zum EC/RCC aufgetreten sind. Bei der Studie zum RCC sind auch Angaben enthalten, bei denen eine Verschlechterung der Symptome unter der Therapie stattgefunden hat.

EC: Endometriumkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom.

Nebenwirkung	Häufigkeit* EC/RCC (%)	Häufigkeit* EC/RCC (%) ≥ Grad 3
Hypertonie	64,0/55,4	37,9/27,6
Hypothyreose	57,4/47,2	1,2/1,4
Diarrhö	54,2/61,4	7,6/9,7
Nausea	49,5/35,8	3,4/2,6
Verminderter Appetit	44,8/40,3	7,9/4,0
Erbrechen	36,7/26,1	2,7/3,4
Gewichtsverlust	34,0/29,8	10,3/4,0
Fatigue	33,0/40,1	5,2/4,3
Arthralgie	30,5/28,1	1,7/1,4
Proteinurie	28,8/29,5	5,4/7,7
Anämie	26,1/-	6,2/-
Obstipation	25,9/25,3	0,7/0,9
Harnwegsinfektion	25,6/-	3,9/-
Stomatitis	-/34,7	-/1,7
Dysphonie	-/29,8	-/0
Palmar-plantare Erythrodyssästhesie	-/28,7	-/4,0
Ausschlag	-/27,3	-/3,7

Während die Hypothyreose unter Kombinationstherapie mit Lenvatinib beim RCC etwa jeden zweiten Patienten betrifft, ist bei der Kombination von Pem-

brolizumab mit Axitinib nur jeder dritte davon betroffen. Eine Übersicht der Nebenwirkungen dieser Kombination gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %), die unter Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Axitinib beim RCC beobachtet wurden; modifiziert nach [Rini et al. 2019].

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; RCC: Nierenzellkarzinom.

Nebenwirkung	Häufigkeit (%)	Häufigkeit (%) ≥ Grad 3
Diarrhö	54,3	9,1
Hypertonie	44,5	22,1
Fatigue	38,5	2,8
Hypothyreose	35,4	0,2
Verminderter Appetit	29,6	2,8
Palmar-plantare Erythrodyssästhesie	28,0	5,1
Nausea	27,7	0,9
Erhöhte ALT	26,8	13,3
Erhöhte AST	26,1	7,0
Dysphonie	25,4	0,2

Wird Avelumab mit Axitinib kombiniert, erhält man das in Tabelle 3 dargestellte Nebenwirkungsprofil.

Unter Kombination von Nivolumab mit Cabozantinib kommt es zu einer vergleichsweise hohen Rate an palmar-plantarer Erythrodysesthesie (Tabelle 4).

Tabelle 3: Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$), die unter Kombinationstherapie von Avelumab mit Axitinib beim RCC beobachtet wurden; modifiziert nach [Motzer et al. 2019]. *Die Hyperthyreose wurde trotz eines Wertes von $< 25\%$ zum Vergleich mit aufgenommen, da sie bei den anderen Kombinationstherapien zu den fünf häufigsten Nebenwirkung zählt.

RCC: Nierenzellkarzinom.

Nebenwirkung	Häufigkeit (%)	Häufigkeit (%) \geq Grad 3
Diarrhö	62,2	6,7
Hypertonie	49,5	25,6
Fatigue	41,5	3,5
Nausea	34,1	1,4
Palmar-plantare Erythrodysesthesie	33,4	5,8
Dysphonie	30,6	0,5
Verminderter Appetit	26,3	2,1
Hypothyreose	24,9*	0,2

Tabelle 4: Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$), die unter Kombinationstherapie von Nivolumab mit Cabozantinib beim RCC beobachtet wurden; modifiziert nach [Choueiri et al. 2021].

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; RCC: Nierenzellkarzinom.

Nebenwirkung	Häufigkeit (%)	Häufigkeit (%) \geq Grad 3
Diarrhö	63,8	6,9
Palmar-plantare Erythrodysesthesie	40,0	7,5
Hypertonie	34,7	12,5
Hypothyreose	34,1	0,3
Fatigue	32,2	3,4
Erhöhte ALT	28,1	5,3
Verminderter Appetit	28,1	1,9
Nausea	26,6	0,6
Erhöhte AST	25,3	3,4

5.2 MANAGEMENT VON NEBENWIRKUNGEN, DIE DURCH IO VERURSACHT WERDEN

Unerwünschte Nebenwirkungen durch IO können sowohl während der Behandlung als auch nach Absetzen der Therapie auftreten. Gemäß einer aktuellen Übersichtsarbeit, die Studien aus verschiedenen Indikationen mit einbezieht, kommt es bei den hier beschriebenen IO Pembrolizumab, Nivolumab und Avelumab bei einem Anteil von 17 %, 16 % und 6 % zu Nebenwirkungen von Grad 3 und höher [Thomssen 2022].

Wie mit den therapiebedingten Nebenwirkungen umgegangen wird hängt unter anderem davon ab, durch welche Komponente der Kombinationsbehandlung sie verursacht werden und wie schwerwiegend sie sind. So können Checkpointinhibitor-bedingte Nebenwirkungen von Grad 1 – 2 in der Regel symptomatisch behandelt werden und die Therapie braucht dabei weder unterbrochen noch abgesetzt zu werden [European Society for Medical Oncology 2017]. Ab Grad 2 besteht jedoch die Option einer Unterbrechung, bis die Nebenwirkungen auf unter Grad 1 abgesunken sind. Eine Dosisreduktion ist allerdings bei keinem

der genannten IO vorgesehen [European Medicines Agency 2022a, European Medicines Agency 2022d, European Medicines Agency 2022e, Thomssen 2022]. Bei Nebenwirkungen von Grad 3 – 4 erfolgt hingegen normalerweise eine Unterbrechung der Medikation. Für eine medikamentöse Symptomlinderung bei schweren oder persistierenden Nebenwirkungen

können Kortikosteroide oder andere immunsupprimierende Medikamente eingesetzt werden, um die Immunreaktionen zeitweilig einzuschränken [European Society for Medical Oncology 2017]. Die Behandlung der Nebenwirkung kann bei niedrigen Graden ambulant erfolgen. Ab Grad 3 kann jedoch eine stationäre Aufnahme notwendig werden (Abbildung 5).

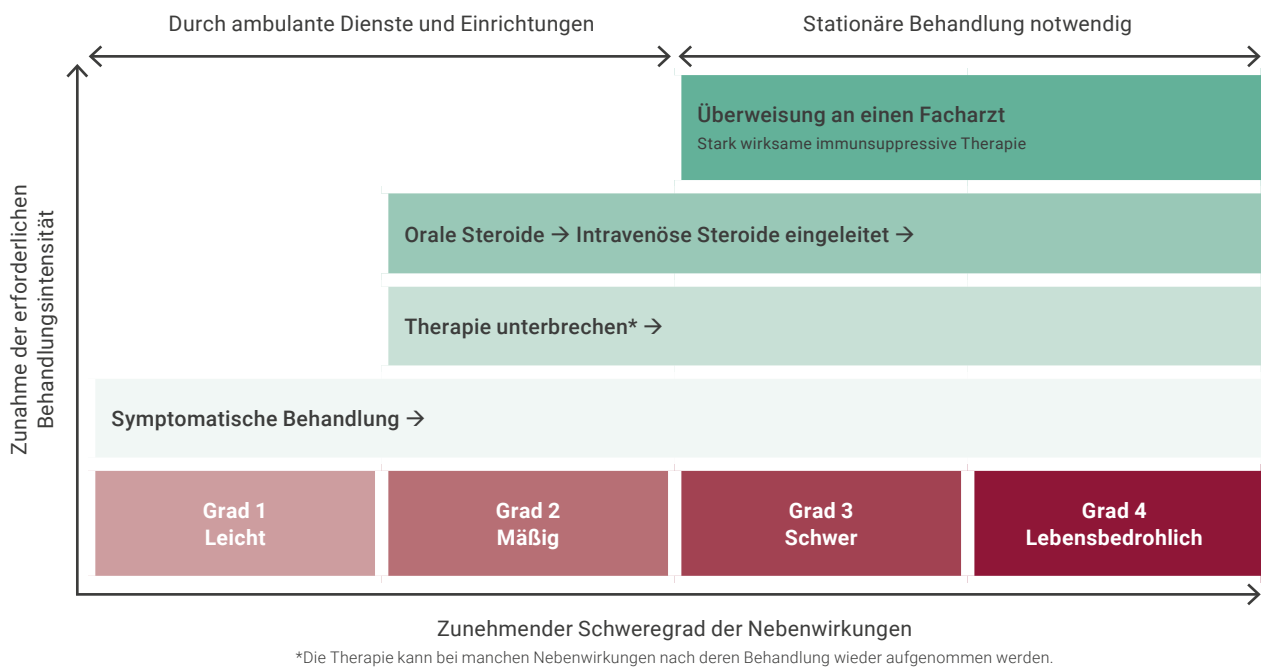


Abbildung 5: Schweregradabhängiges Management immuntherapievermittelter Nebenwirkungen; modifiziert nach [European Society for Medical Oncology 2017].

5.3 MANAGEMENT VON NEBENWIRKUNGEN, DIE DURCH TKI VERURSACHT WERDEN

Bei den TKI, die im Gegensatz zur mehrwöchentlichen Gabe der IO in der Regel eine tägliche Einnahme er-

fordern, kann die Dosis reduziert werden, um die Stärke und Auftretenswahrscheinlichkeit der Nebenwirkungen zu verringern. Im Rahmen der Kombinationstherapien werden gemäß der Fachinformationen die in Tabelle 5 aufgeführten Dosisreduktionen nach Auftreten der 1., 2. und 3. Toxizität von Grad 2 – 3 empfohlen.

Tabelle 5: Dosisreduktionsschema der TKI in der Kombinationstherapie mit IO [European Medicines Agency 2021a, European Medicines Agency 2021b, European Medicines Agency 2022b].

IO: immunonkologische Therapeutika; TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren.

Wirkstoff	Anfangsdosis	1. Reduktion	2. Reduktion	3. Reduktion
Lenvatinib	20 mg/Tag	14 mg/Tag	10 mg/Tag	8 mg/Tag
Axitinib	2 × 5 mg/Tag	2 × 3 mg/Tag	2 × 2 mg/Tag	
Cabozantinib	40 mg/Tag	20 mg/Tag	20 mg/2.Tag	

5.4 NEBENWIRKUNGSSPEZIFISCHES MANAGEMENT GEMÄß LEITLINIENEMPFEHLUNGEN

Um die Fortbildung nicht zu überladen, wird nachfolgend nur das Management ausgewählter Nebenwirkungen besprochen, die als besonders relevant erachtet werden.

Bei allen Nebenwirkungen, die durch die Kombinationstherapien entstehen, kann zusätzlich zu den nachfolgend genannten Optionen eine Dosisreduktion des TKI notwendig sein. Einige Nebenwirkungen treten zwar auch unter der Monotherapie mit dem IO bzw. TKI auf, durch die Kombination der beiden jeweiligen Wirkstoffe kann es jedoch dazu führen, dass diese Nebenwirkungen häufiger auftreten und somit ein unerwartet großes Problem für die weitere Behandlung darstellen. Außerdem ist im Management der Nebenwirkungen zunächst zu differenzieren, welche Substanz ursächlich verantwortlich ist, um adäquat reagieren zu können. Ein Beispiel ist die bei den hier vorgestellten Kombinationen häufig beobachtete Hypothyreose, die bei einer Monotherapiestudie mit Lenvatinib beim hepatozellulären Karzinom bei 21 %, mit Pembrolizumab in mehreren Indikationen bei 8 %, in der Kombination der beiden Wirkstoffe beim EC allerdings bei bis zu 57 % und beim RCC bei 47 % der Teilnehmer aufgetreten ist [Makker et al. 2021].

Der bei einer **Hypothyreose** auftretende Mangel an Hormonen wird mit einer Substitution von Levothyroxin mit einer Anfangsdosis von 1 – 1,6 µg/kg/Tag behandelt. Dieser Wert sollte jedoch unter Berücksichtigung des Alters, Vorliegen von Komorbiditäten und den Erwartungen hinsichtlich des Überlebens in Absprache mit einem Endokrinologen angepasst werden. Die Therapie sollte gemäß Konsensempfehlung bei einem Thyreoidea-stimulierendes-Hormon-(TSH-)Wert von > 10 mIU/l begonnen werden, wobei Levothyroxin bereits ab 5 mIU/l gegeben werden kann, falls dieser Wert in zwei Testungen sowie entweder klinische Symptome oder anti-Thyreoperoxidase-(TPO-)-Antikörper beobachtet wurden [Illouz et al. 2018].

Eine der häufigsten Nebenwirkungen der Kombinationstherapien ist die **Hypertonie**, die maßgeblich durch die Intervention in den VEGF-Signalweg ausgelöst wird

und in den Studien zum Teil bei mehr als einem Drittel der Patienten \geq Grad 3 aufweist. Es ist daher wichtig, schon vor Behandlungsbeginn den Blutdruck zu messen, um die therapiebedingten Änderungen auf diesen Ausgangswert beziehen zu können. Auch im Verlauf der Therapie ist eine regelmäßige Überwachung nötig, die zu Beginn wöchentlich und später zumindest alle 2 – 3 Wochen erfolgen sollte. In dieser Phase bietet sich die selbstständige Überwachung durch den Patienten an, da kleinere Veränderungen so schneller detektiert werden können. Um den Blutdruck wieder in einen normalen Bereich (Systole < 120 mmHg) zu bringen, gibt es verschiedene medikamentöse Optionen. Als Erstlinientherapie werden allgemein Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE), ggf. mit Addition von Amlodipin, angesehen. Je nach vorhandenen Komorbiditäten können jedoch stattdessen auch andere Medikamente wie Diuretika oder langwirksames Nitrat eingesetzt oder zusätzlich verabreicht werden [Touyz et al. 2018]. Einen Überblick dazu gibt Abbildung 6.

Wie auch bei anderen Krebstherapien sind Patienten, die eine der Kombinationstherapien erhalten, regelmäßig von **Diarrhöen** betroffen. Damit der hohe Flüssigkeitsverlust ausgeglichen werden kann, ist eine Rehydrierung mit Flüssigkeit, die Zucker und Salz enthält, notwendig. Ist die Diarrhö als mild einzustufen, reicht in der Regel eine orale Aufnahme aus, die beispielsweise aus verdünntem Fruchtsaft und Crackern bestehen kann. Bei stärkerer Diarrhö (ab Grad 2) oder bei älteren Patienten sind orale Rehydrierungslösungen indiziert. Liegt eine schwere Dehydrierung oder eine Diarrhö mit Grad 3 und 4 vor, sollte die Flüssigkeitszufuhr präferiert intravenös erfolgen. Als medikamentöse Option steht an erster Stelle Loperamid, ein Opioid, das lokal im Darm wirkt und wenig absorbiert wird, wodurch systemische Effekte vermieden werden. Dadurch verringert sich die Masse des Stuhls, die Frequenz der Darmbewegung sowie die Dringlichkeit des Stuhlgangs. Alternativ können auch andere Opioide wie Morphin, Opiumtinktur oder Codein eingesetzt werden. Bei schweren und persistierenden Fällen kann das Somatostatinanalogon Octreotid Anwendung finden, welches zahlreiche antidiarrhöische Effekte aufweist [Bossi et al. 2018]. Ist die Diarrhö immuntherapiebedingt, was beispielsweise durch eine Koloskopie mit Biopsie bestätigt werden kann [Nielsen et al.

2022], empfiehlt die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) ein etwas anderes Vorgehen: Als Alternative zu Loperamid kann hier Racecadotril und ab Grad 2 nach Unterbrechung der Immuntherapie zusätzlich 9 mg Budesonid eingenommen werden. Bei Grad 3 und 4 sollten Opioide vermieden und stattdessen intravenöse Kortikosteroide (1 – 2 mg/kg/Tag Prednisonäquivalent) verabreicht werden. Sollten die Symptome > 3 Tage bestehen bleiben, wird die Gabe von nichtsteroidalen immunsuppressiven Medikamenten wie Infliximab empfohlen [Bossi et al. 2018].

Die **Fatigue** ist ebenfalls eine häufig anzutreffende Begleiterscheinung bei der Behandlung von Krebs und wird manchmal auch direkt durch diesen ausgelöst. Da es bei den Symptomen eine große Schnittmenge mit Depression gibt, muss diese differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Wenn die Diagnose feststeht, kann mit der Behandlung begonnen werden, die jedoch nicht immer erfolgreich ist. Als grundlegende Empfehlung wird in der ESMO-

Leitlinie die körperliche Aktivität genannt, durch die eine Verbesserung der Symptome und damit der allgemeinen Lebensqualität erzielt werden kann. Als Richtwert für Umfang und Dauer werden dort 3 – 5 Stunden/Woche moderater Aktivität genannt, die 150 min/Woche Aerobic, 2 Tage/Woche Krafttraining und an den restlichen Tagen Flexibilitätsübungen beinhalten sollte. Eine andere Option ist der Einsatz von Psychostimulanzien, wobei sich die meisten in Studien gegenüber Placebo als nicht überlegen gezeigt haben und daher keine Empfehlung der ESMO-Experten ausgesprochen wurde. Einzig für Methylphenidat und Dexmethylphenidat wurde weniger Fatigue im Vergleich zum Placebo beobachtet. Bei metastasierten Karzinomen können zudem Dexamethason oder Methylprednisolon für einen kurzen Zeitraum zur Symptomlinderung eingesetzt werden. Als weitere Maßnahmen können Beratung und Information zur Fatigue, zum Selbstmanagement, kognitive Verhaltenstherapie oder Akupunktur nachweislich einen Nutzen haben [Fabi et al. 2020].

ANTIHYPERTENSIVE MEDIKAMENTE NACH KOMORBIDITÄTEN

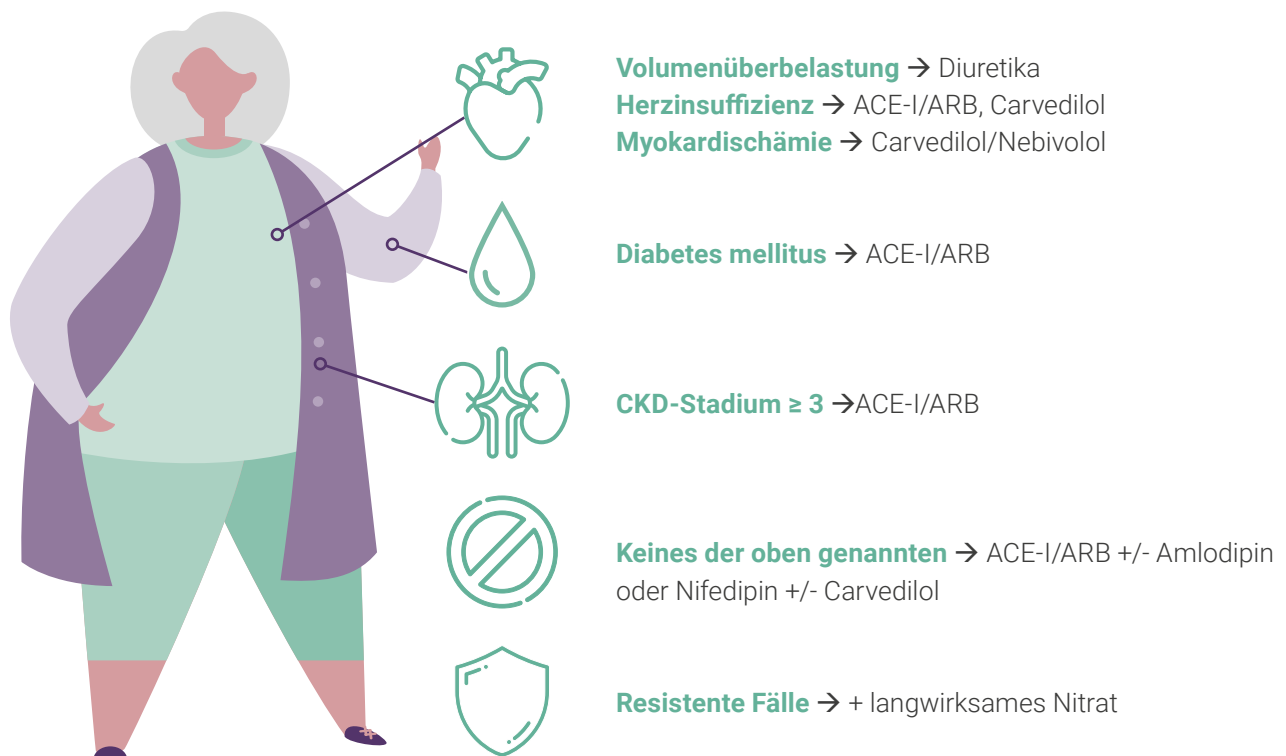


Abbildung 6: Behandlung von Hypertonie in Abhängigkeit von Komorbiditäten; modifiziert nach [Touyz et al. 2018].

ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; CKD: chronische Nierenerkrankung.

Nausea und **Erbrechen** sind zwei der quälendsten Nebenwirkungen bei Tumortherapien und zumindest Nausea tritt auch regelmäßig unter den beschriebenen Kombinationstherapien auf. Erbrechen ist hierbei seltener, da die Wirkstoffe ein geringes emetisches Potenzial aufweisen. Aufgrund dessen gibt es auch nur wenige klinische Studien, die sich mit dem Problem befassen, welche Behandlung die richtige ist oder ob überhaupt behandelt werden sollte. Die ESMO-Leitlinie spricht sich dafür aus, dass Antiemetika wie Dexamethason, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder Dopaminrezeptorantagonisten nur dann gegeben werden sollten, wenn es bereits eine Vorgeschichte zu Nausea und Erbrechen unter Therapie gibt [Roila et al. 2016].

Von der **palmar-plantaren Erythrodysesthesie** (Hand-Fuß-Syndrom) ist ebenso ein nicht unbeträchtlicher Anteil der Patienten unter Kombinationstherapie betroffen. Um dem Auftreten während der Therapie vorzubeugen, wird generell die Anwendung von alkoholfreien Feuchtigkeitscremes (mit 10 % Urea), die Vermeidung von mechanischem (langes Gehen oder harte Tragearbeit und Schutzausrüstung) und chemischem Stress (Desinfektionsmittel o. Ä.) sowie die Therapie anderer prädisponierender Faktoren empfohlen. Als Behandlung der Symptome können topi-

sche Agenzien wie 10%ige Ureacreme dreimal täglich angewendet werden. Tritt eine Hyperkeratose auf, kann diese mit Keratolytika, die 5 – 10 % Acetylsalicylsäure oder 10 – 40 % Urea enthalten, verringert werden. Kommt es zur Inflammation der Haut, helfen topische Kortikosteroide wie Clobetasolpropionat 0,05 % und bei Erosionen oder Ulzerationen können antiseptische Lösungen, z. B. Silbersulfadiazin 1 % oder Polyhexanid 0,02 – 0,04 %, Linderung verschaffen. Bei schmerzenden Händen und Füßen kann das Auftragen von 5%iger Lidocaincreme oder -pflaster durch lokale Anästhesie die Ausführung täglicher Aktivitäten wieder ermöglichen [Lacouture et al. 2021].

Unter den Kombinationstherapien berichten Patienten zudem häufig, dass sie unter **vermindertem Appetit** leiden, was teilweise auch in einem ungewollten Gewichtsverlust resultiert. Um dem entgegenzuwirken, können appetitanregende Substanzen – oft außerhalb ihrer eigentlichen Indikation – eingesetzt werden. Dazu gehören Megestrolacetat, Cannabinoide und Kortikosteroide, die schon lange verwendet werden, aber auch neuere Wirkstoffe wie Anamorelin, Mirtazapin, Thalidomid oder Eicosapentaensäure, die sich noch in der klinischen Erprobung befinden [Hariyanto und Kurniawan 2021].

6 FAZIT

Die Kombination von IO mit TKI hat sich beim EC wie auch beim RCC bei deutlichem onkologischem Vorteil bewährt und wird daher auch von den aktuellen Leitlinien als medikamentöse Erstlinienbehandlung des RCC empfohlen. Die hohe Wirksamkeit geht allerdings auch mit gesteigerten Nebenwirkungsraten im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen einher, was für Behandler und Patienten neue Herausforderungen darstellen kann. So kann eine Unterbrechung der Therapie mit einem oder beiden Wirkstoffen oder eine Dosisre-

duktion des TKI notwendig werden, um einen Abbruch der Behandlung zu verhindern. Für die einzelnen Symptome gibt es zahlreiche medikamentöse und nicht-medikamentöse Optionen, die zumindest zu deren Linderung beitragen. Eine enge Überwachung und regelmäßige Kommunikation zwischen Behandler und Patient sowie eine crossfunktionale Zusammenarbeit zwischen Behandler und den entsprechenden nebenwirkungsbetreffenden Fachdisziplinen ist daher ratsam, um den individuellen Bedarf zu eruieren.

7 REFERENZEN

- Bossi P**, Antonuzzo A, Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018;29:iv126 – iv42
- Chen DS**, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541(7637):321 – 30
- Choueiri TK**, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829 – 41
- Escudier B**, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706 – 20
- European Medicines Agency**. 2021a. "EPAR Axitinib."
- European Medicines Agency**. 2021b. "EPAR Lenvatinib."
- European Medicines Agency**. 2022a. "EPAR Avelumab."
- European Medicines Agency**. 2022b. "EPAR Cabozantinib."
- European Medicines Agency**. 2022c. "EPAR Lenvatinib."
- European Medicines Agency**. 2022d. "EPAR Nivolumab."
- European Medicines Agency**. 2022e. "EPAR Pembrolizumab."
- European Society for Medical Oncology**. Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen und ihr Management. 2017. <https://www.esmo.org/content/download/133758/2490221/1/DE-ESMO-Patientenleitlinie-Immuntherapie-bedingte-Nebenwirkungen-und-ihr-Management.pdf>, abgerufen am: 14.11.2022
- Fabi A**, Bhargava R, Fatigoni S, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2020;31(6):713 – 23
- Fessas P**, Lee H, Ikemizu S, et al. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol* 2017;44(2):136 – 40
- Grünwald V**, Powles T, Choueiri TK, et al. Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: study design and rationale. *Future Oncol* 2019; 10.2217/fo-2018 – 0745
- Hao Z**, Wang P. Lenvatinib in management of solid tumors. *Oncologist* 2020;25(2):e302 – e10
- Hariyanto TI**, Kurniawan A. Appetite problem in cancer patients: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Cancer Treat Res Commun* 2021;27:100336
- Hirano F**, Kaneko K, Tamura H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res* 2005;65(3):1089 – 96
- Illouz F**, Drui D, Caron P, et al. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79(5):555 – 61
- Lacouture ME**, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021;32(2):157 – 70
- Liu K**, Tan S, Chai Y, et al. Structural basis of anti-PD-L1 monoclonal antibody avelumab for tumor therapy. *Cell Res* 2017;27(1):151 – 3
- Ljungberg B**, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol* 2022;82(4):399 – 410
- Makker V**, Colombo N, Casado Herraez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437 – 48
- Makker V**, Taylor MH, Oaknin A, et al. Characterization and management of adverse reactions in patients with advanced endometrial carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab. *Oncologist* 2021;26(9):e1599 – e608
- Motzer R**, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289 – 300
- Motzer RJ**, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473 – 82
- Motzer RJ**, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103 – 15
- Motzer RJ**, Taylor MH, Evans TRJ, et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022;22(4):383 – 400
- Na Z**, Yeo SP, Bharath SR, et al. Structural basis for blocking PD-1-mediated immune suppression by therapeutic antibody pembrolizumab. *Cell Res* 2017;27(1):147 – 50
- Nielsen DL**, Juhl CB, Chen IM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: incidence and management. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2022;109:102440
- Oaknin A**, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860 – 77
- Ott PA**, Hodi FS, Buchbinder EI. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol* 2015;5:202
- Powles T**, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(12):1511 – 9
- Powles T**, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020;21(12):1563 – 73
- Rini BI**, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116 – 27
- Roila F**, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v119 – v33
- Scott LJ**. Lenvatinib: first global approval. *Drugs* 2015;75(5):553 – 60
- Taylor MH**, Lee C-H, Makker V, et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2020;38:1154 – 63
- Thomssen C**. Nebenwirkungsmanagement immunonkologischer Therapien – was gibt es zu beachten? *Gynäkologe* 2022;55(5):344 – 50
- Touyz RM**, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens* 2018;12(6):409 – 25
- van Geel RM**, Beijnen JH, Schellens JH. Concise drug review: pazopanib and axitinib. *Oncologist* 2012;17(8):1081 – 9
- Yakes FM**, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298 – 308



<https://cmemedipoint.de/onkologie/immunonkologie/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Kombination aus immunonkologischer Therapie (IO) und Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) ist für die Therapie des rezidierten oder primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (EC) zugelassen?

- a) Pembrolizumab mit Lenvatinib
- b) Pembrolizumab mit Axitinib
- c) Avelumab mit Axitinib
- d) Nivolumab mit Cabozantinib
- e) Ipilimumab mit Sunitinib

2. Welche Aussage zur Wirkungsweise der bei der Kombinationstherapie des EC oder Nierenzellkarzinoms (RCC) eingesetzten TKI ist falsch?

- a) Die beschriebenen TKI üben hauptsächlich eine antiangiogenetische Aktivität über die Hemmung des *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (VEGFR) aus.
- b) Durch TKI können immunmodulatorische Effekte in der Mikroumgebung des Tumors erzielt werden.
- c) Axitinib hemmt spezifisch den VEGFR 1 – 3, was im Vergleich zu Multikinaseinhibitoren zu weniger *Off-Target*-Nebenwirkungen beitragen kann.
- d) Cabozantinib übt seine Wirkung ausschließlich über die Hemmung von MET und FLT3 aus.
- e) Lenvatinib ist in der Lage den VEGFR 1 – 3, *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR) 1 – 4, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha* (PDGFR α), RET und KIT zu inhibieren.

3. Welche Aussage zum Rezeptor *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1) und seinen Liganden *Programmed Cell Death 1 Ligand 1/2* (PD-L1/2) ist richtig?

- a) Die Interaktion von PD-1 mit seinen Liganden führt zu einer positiven Regulation der Immunantwort.
- b) Die Expression von PD-L1 und PD-L2 auf Tumoren ist häufig reduziert.

- c) Durch die Rezeptor-Liganden-Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1/2 werden Zytokine ausgeschüttet, die zur Rekrutierung von antikörperproduzierenden B-Zellen führen.
- d) Die Tumormikroumgebung hat keinen Einfluss auf die Expression der Liganden von PD-1.
- e) Durch die Blockade der über PD-1/PD-L1 vermittelten Signalübertragung kann es wieder zu einer normalen Immunantwort gegenüber Tumorzellen kommen.

4. Welche/r Antikörper vermittelt seine Wirkung über die Bindung an PD-L1?

- a) Avelumab
- b) Ipilimumab
- c) Nivolumab
- d) Nivolumab und Pembrolizumab
- e) Pembrolizumab

5. Welche Aussage zu den Phase-3-Studien zu Kombinationstherapien beim RCC ist falsch?

- a) Unter Sunitinib kam es zu weniger Therapieunterbrechungen im Vergleich zur Therapie mit Pembrolizumab und Axitinib.
- b) Für die Kombination aus Avelumab und Axitinib wurden die deutlichsten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu Sunitinib berichtet.
- c) Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei allen Studien Bestandteil des primären Endpunkts.
- d) Die Kombination aus Pembrolizumab und Lenvatinib wurde zusätzlich zu Sunitinib auch mit der Kombination aus Lenvatinib und Everolimus verglichen.
- e) Die Sicherheitsprofile der Kombinationstherapien stimmten mit denen der Einzelwirkstoffe überein.

6. Von welcher therapiebedingten Nebenwirkung waren in allen vorgestellten Studien zu Kombinationstherapien mindestens die Hälfte aller Patienten betroffen?

- a) Diarrhö
- b) Fatigue
- c) Hypertonie
- d) Hypothyreose
- e) Nausea

7. Welche Aussage zum Management von Checkpointinhibitor-bedingten Nebenwirkungen ist falsch?

- a) Nebenwirkungen von Grad 1 – 2 können in der Regel symptomatisch behandelt werden und die Therapie braucht weder unterbrochen noch abgesetzt zu werden.
- b) Ab Grad 2 besteht die Option einer Unterbrechung, bis die Nebenwirkungen auf unter Grad 1 abgesunken sind.
- c) Bei Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher wird eine Dosisreduktion empfohlen.
- d) Für eine medikamentöse Symptomlinderung bei schweren oder persistierenden Nebenwirkungen können Kortikosteroide eingesetzt werden.
- e) Die Behandlung der Nebenwirkung kann bei niedrigen Graden ambulant erfolgen.

8. Welche Aussage zum Management von Nebenwirkungen, die durch TKI oder Kombination von IO mit TKI verursacht werden, ist richtig?

- a) Durch Dosisreduktionen verringert sich nur die Stärke, aber nicht die Auftretenswahrscheinlichkeit der Nebenwirkungen.
- b) Bei Cabozantinib ist gemäß den Fachinformationen eine Dosisreduktion in vier Stufen empfohlen.
- c) Die Therapie der Hypothyreose erfolgt durch Gabe von Anti-Thyreoperoxidase-(TPO-)Antikörpern.
- d) Die Hypothyreosetherapie sollte gemäß Konsensempfehlung bei einem Thyreoidea-stimulierendes-Hormon-(TSH-)Wert von > 10 mIU/l begonnen werden.
- e) Um eine Hypertonie schnell erkennen zu können, sollte während der Therapie jeden zweiten Tag eine Blutdruckmessung durch eine medizinische Fachkraft erfolgen.

9. Welche Aussage zum Management der unter Kombinationstherapie auftretenden Diarrhö ist falsch?

- a) Bei milder Diarrhö können verdünnter Fruchtsaft und Cracker zur adäquaten Versorgung mit Flüssigkeit, Zucker und Salz ausreichen.
- b) Ab Grad 2 und bei älteren Patienten sollte die Flüssigkeitszufuhr präferiert intravenös erfolgen.
- c) Als medikamentöse Option steht an erster Stelle das Opioid Loperamid.
- d) Bei schweren und persistierenden Fällen kann das Somatostatinanalogon Octreotid angewendet werden.
- e) Der Nachweis, ob eine Diarrhö immuntherapiebedingt ist, kann beispielsweise durch eine Koloskopie mit Biopsie bestätigt werden.

10. Welches stellt keine geeignete Behandlung der unter Kombinationstherapie aufgetretenen palmar-plantaren Erythrodyästhesie (Hand-Fuß-Syndrom) dar?

- a) Dreimal tägliche Anwendung von topischen Agenzien wie 10%ige Ureacreme zur allgemeinen Symptomlinderung
- b) Verringerung von Hyperkeratosen durch Keratolytika, die 5 – 10 % Acetylsalicylsäure enthalten
- c) Topische alkoholhaltige Cremes bei Inflammationen der Haut
- d) Anwendung von antiseptischen Lösungen wie Silbersulfadiazin 1 % bei Erosionen oder Ulzerationen
- e) Lokale Anästhesie bei schmerzenden Händen und Füßen durch Auftragen von 5%iger Lidocaincreme

IMPRESSUM

AUTOR

PD Dr. med. Markus Grabbert

Universitätsklinikum Freiburg

INTERESSENKONFLIKTE

Vortrags- und Beraterhonorare: MSD, IPSEN, BMS, Eisai, Apogepha, AstraZeneca, Merck, BostonScientific, Janssen, Medac, Astellas, Bayer

Reiseunterstützung: Bayer, Astellas, Janssen, Promedon, IPSEN, Intuitive Surgical

Klinische Studien: MSD, Bayer, Roche, Intuitive Surgical, Lilly, Janssen

AUTOR

Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran

Universitätsklinikum Freiburg

INTERESSENKONFLIKTE

Vortrags- und Beraterhonorare: MSD

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Daniel Breitkopf & Stefanie Blindert

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von MSD SHARP & DOHME GmbH mit insgesamt 22.824 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.