

Was sind  
**Immuntherapie-bedingte  
Nebenwirkungen?**

Wir geben Ihnen Antworten  
auf Ihre wichtigsten Fragen.

**ESMO-Patientenleitlinienprogramm**

auf Grundlage der ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis

# Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen und ihr Management

## Eine ESMO-Patientenleitlinie

### Patienteninformation auf Grundlage der ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis

Diese Patientenleitlinie wurde bereitgestellt, um Ihnen sowie Ihren Angehörigen, Freunden, Pflegern und Betreuern zu helfen, **Immuntherapie**-bedingte Nebenwirkungen und ihr Management besser zu verstehen. Sie enthält Informationen über die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den modernen Immuntherapien (**Checkpoint-Inhibitoren** genannt) und darüber, wie Ihr onkologisches Behandlungsteam diese Symptome behandelt und welche Vorsichtsmaßnahmen Sie selbst treffen können, um Ihre Beschwerden so gering wie möglich zu halten.

Grundlage für die medizinischen Informationen dieser Broschüre ist die ESMO-Praxisleitlinie für das Nebenwirkungsmanagement bei der **Immuntherapie**, die als Anleitung für Ärzte im Hinblick auf Diagnostik, Behandlung und Nachsorge dieser Ereignisse ausgearbeitet wurde. Alle ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis wurden von führenden Experten anhand der Erkenntnisse aus den jüngsten **klinischen Studien**, der Forschung und Expertenmeinungen verfasst und geprüft.

Die in dieser Patientenleitlinie enthaltenen Informationen können und dürfen das beratende Gespräch mit Ihrem Arzt nicht ersetzen. Ihr Arzt kennt Ihre gesamte medizinische Vorgeschichte und wird Sie über die für Sie am besten geeignete Behandlung beraten.

Diese Patientenleitlinie wurde ausgearbeitet und geprüft von:

**Vertretern der European Society for Medical Oncology (ESMO):** John Haanen, Karin Jordan, Francesca Longo, Jean-Yves Douillard, Svetlana Jezdic, Claire Bramley

**Vertreterinnen der European Oncology Nursing Society (EONS):** Anita Margulies, Ada Kinneally

**Einer Vertreterin der Lung Cancer Europe:** Regine Deniel Ihlen

**Einer Vertreterin der Women Against Lung Cancer:** Stefania Vallone

**Einer Vertreterin der International Kidney Cancer Coalition:** Rachel Giles

**Einer Vertreterin des Melanoma Patient Network Europe und Melanome France:** Gilliosa Spurrier

Die deutsche Übersetzung dieser Patientenleitlinie wurde von einem Berufsübersetzer angefertigt und von Dr. Nikolaos Mitsimponas, Nina Yao and Katja Weisert überprüft.

Erklärungen der **farbig** hervorgehobenen Fachbegriffe finden Sie am Ende dieser Patientenleitlinie.

- 2** Eine ESMO-Patientenleitlinie
- 4** Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen:  
Zusammenfassung der wichtigsten Informationen
- 7** Immunsystem und Krebs
- 11** Der Ansatz der Immunonkologie
- 14** Wie unterscheidet sich die moderne Immuntherapie von der  
Chemotherapie und zielgerichteten Krebstherapie?
- 16** Welche Nebenwirkungen sind bei einer Immuntherapie möglich?
- 21** Welche Maßnahmen werden gegen Immuntherapie-bedingte  
Nebenwirkungen getroffen?
- 28** Quellenhinweise
- 29** Glossary

# Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen: Zusammenfassung der wichtigsten Informationen

## Immunsystem und Krebs

- Das **Immunsystem** des Körpers ist aus vielen verschiedenen Komponenten zusammengesetzt.
  - Manche davon wirken als physikalische und chemische Barrieren (Haut, **Kornea**, Schleimhäute der **Atemwege**, des **Magen-Darm-Trakts**, der **Harnwege** und der **Geschlechtsorgane**).
  - Andere bilden und/oder setzen spezialisierte **Immunzellen** in Umlauf (**lymphatisches System**, **Knochenmark**, **Milz** und **Thymusdrüse**).
- Das **Immunsystem** hat die Funktion, den Körper gegen Eindringlinge wie **Krankheitserreger** (**Bakterien**, **Viren**, **Pilze**) und Krebszellen zu verteidigen.
- Nach den physikalischen und chemischen Barrieren des Körpers besteht die nächste Verteidigungslinie aus **weißen Blutzellen (Leukozyten)**, die **Krankheitserreger** oder veränderte Zellen (einschließlich Krebszellen) ausfindig machen und angreifen.
  - **T-Zellen** sind **weiße Blutzellen**, die eine wichtige Rolle bei der **erworbenen Immunantwort** spielen. Jede **T-Zelle** lernt nur ein bestimmtes **Antigen** zu erkennen, erkennt nur dieses wieder und ist nur für dieses spezifisch.
  - **T-Zellen** werden durch einen Mechanismus, der nach dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ funktioniert, aktiviert und befähigt bestimmte Krebszellen zu erkennen, anzugreifen und abzutöten.
- Viele Krebserkrankungen werden vermutlich abgewendet, indem das **Immunsystem** veränderte Zellen ausfindig macht und abtötet. Allerdings können Krebszellen das **Immunsystem** auf verschiedene Weise überlisten.

## Der Ansatz der Immunonkologie

- Während die **Chemotherapie** und die **zielgerichtete Krebstherapie** das Wachstum und die Vermehrung von **Tumorzellen** auf direkte Weise beeinträchtigen, machen sich **immunonkologische** Medikamente die natürliche, körpereigene **Immunantwort** gegen Krebs zunutze, um den Krebs anzugreifen und zu vernichten.
- In der **Immunonkologie** steht eine Beeinflussung der **Immun-Checkpoints** (Kontrollpunkte des Immunsystems) an erster Stelle.
  - **Immun-Checkpoints** dienen dazu, die **Immunantwort** zu stoppen, um **Autoimmunität** und eine Beschädigung von gesunden Zellen zu verhindern. Der Krebs bemächtigt sich dieser Mechanismen durch „Deaktivierung“ von **T-Zellen**, nachdem diese den Krebs erkannt haben, und verhindert dadurch, dass die Krebszelle angegriffen und vernichtet wird.
  - **Checkpoint-Inhibitoren** sowie **CTLA-4-Inhibitoren** und Hemmer des **PD-1-Signalwegs** (von denen bereits zwei Wirkstoffe für die klinische Anwendung verfügbar sind) oder **PD-L1-Inhibitoren** (von denen ein Wirkstoff für die klinische Anwendung verfügbar ist) verhindern diese Deaktivierung und steigern die körpereigene **Immunantwort** gegen den **Tumor**.

## Wie unterscheidet sich die moderne Immuntherapie von der Chemotherapie und der zielgerichteten Krebstherapie?

- Bei der **Chemotherapie** wird bzw. werden ein oder mehrere Medikamente eingesetzt, um **Tumorzellen**, die sich typischerweise schnell teilen, zu vernichten. Nebenwirkungen werden dadurch verursacht, dass auch gesunde Zellen beschädigt werden, insbesondere solche, die sich ebenfalls schnell teilen, wie Zellen im **Knochenmark, Haarfollikel** und **Magen-Darm-Trakt**.
- **Zielgerichtete Krebstherapien** wirken spezifisch auf die molekularen Angriffsziele in Krebszellen, die anhand von Gewebe- und Blutproben identifiziert werden. Die zielgerichteten Medikamente werden daher zur Behandlung bestimmter Krebsarten bei ausgewählten Patienten, deren **Tumoren** bestimmte molekulare Eigenschaften aufweisen, eingesetzt. Allgemein wird erwartet, dass diese Medikamente weniger Nebenwirkungen auf normale Zellen haben als eine **Chemotherapie**. Aber auch die **zielgerichteten Krebstherapien** können bedeutende Nebenwirkungen haben, die weitgehend von den jeweiligen Angriffszielen der einzelnen Medikamente abhängig sind.
- Da es bei der modernen **Immuntherapie** mit **Checkpoint-Inhibitoren** zu einer Blockade des körpereigenen Schutzes vor überschießenden Immunreaktionen kommt, können auch normale Gewebe beeinträchtigt und **autoimmune** Nebenwirkungen verursacht werden. Diese umfassen ein Nebenwirkungsspektrum, das sich vom dem einer **Chemotherapie** und **zielgerichteten Krebstherapie** unterscheidet und andere Behandlungsstrategien erfordert.

## Welche Nebenwirkungen sind bei einer Immuntherapie möglich?

- Immunbedingte Nebenwirkungen aufgrund einer Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** können alle Organe oder Gewebe betreffen, am häufigsten die Haut, das **Kolon**, die Lunge, die Leber und **endokrine** Organe (wie **Hypophyse** oder **Schilddrüse**).
- Die meisten dieser Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig und reversibel (rückbildungsfähig), wenn sie frühzeitig erkannt und angemessen behandelt werden. Daher ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt oder Ihr onkologisches Behandlungsteam über alle neuen oder sich verschlechternden Beschwerden informieren, sowie über alle Beschwerden, die Sie beunruhigen.
- Die Nebenwirkungen einer Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** treten normalerweise innerhalb weniger Wochen oder Monate nach Behandlungsbeginn auf. Sie können aber auch jederzeit während der Behandlung auftreten, z. B. schon ein paar Tage nach der ersten Infusion oder manchmal erst 1 Jahr nach Ende der Behandlung.
- Die häufigsten Nebenwirkungen von **CTLA-4-Inhibitoren** und Hemmer des **PD-1/PD-L1**-Signalwegs sind Hautsymptome (wie Ausschlag und Juckreiz), während **gastrointestinale** Symptome (wie **Diarrhö**) häufiger mit **CTLA-4-Inhibitoren** und Lungensymptomen sowie Funktionsstörungen der **Schilddrüse** häufiger mit Inhibitoren des **PD-1/PD-L1**-Signalwegs aufzutreten scheinen.

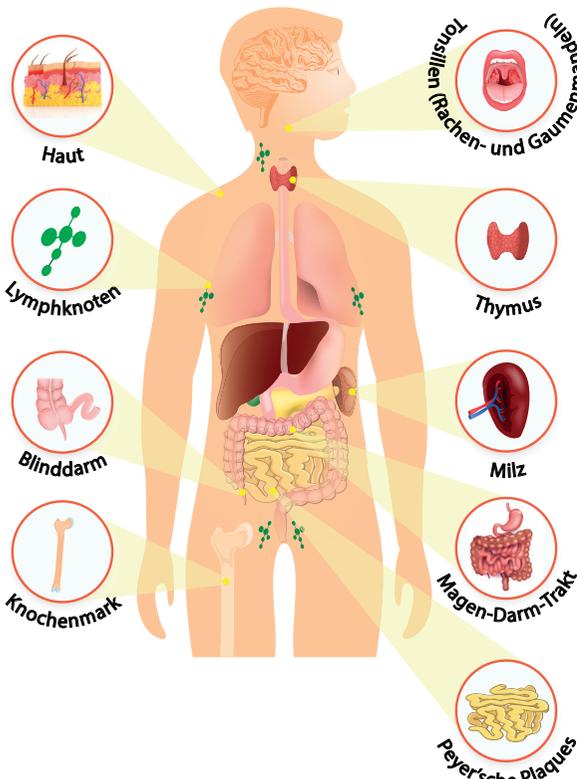
### Welche Maßnahmen werden gegen Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen getroffen?

- Alle **Checkpoint-Inhibitoren**-bedingte Nebenwirkungen werden nach bestimmten gemeinsamen Grundsätzen behandelt:
  - Nebenwirkungen Grad 1 (leichten Grades) oder Grad 2 (mäßigen Grades) werden in der Regel symptomatisch behandelt, und die Checkpoint-Inhibitor-Therapie wird weder unterbrochen noch abgesetzt.
  - Bei Patienten mit persistierenden (fortdauernden) Symptomen von Grad 2 kann es notwendig sein, eine oder mehrere Behandlungsdosen des Checkpoint-Inhibitors zu überspringen (sowie eine symptomatische Behandlung zu verabreichen), bis sich die Symptome gebessert haben.
  - Bei Patienten mit Symptomen von Grad 3 (schweren Grades) oder Grad 4 (sehr schweren Grades/lebensbedrohlich) wird die Behandlung normalerweise abgebrochen und es erfolgt üblicherweise eine Überweisung an einen Facharzt, wie z. B. bei schweren Hautsymptomen an einen **Dermatologen**.
- Bei schweren oder persistierenden (fortdauernden) Nebenwirkungen werden **orale** oder **intravenöse Kortikosteroide** oder andere **immunsuppressive** Medikamente gegeben; diese scheinen die Wirksamkeit der Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** nicht zu beeinträchtigen.
- Wenn Ihre Therapie mit einem **Immun-Checkpoint-Inhibitor** dauerhaft abgesetzt werden muss, sollte dies keinen negativen Effekt auf das Ansprechen der Krebserkrankung haben.

# Immunsystem und Krebs

## Was ist das Immunsystem?

Das menschliche **Immunsystem** umfasst das **lymphatische System**, das **Knochenmark**, die **Milz** und die **Thymusdrüse**; diese bilden und/oder setzen spezialisierte **Immunzellen** in Umlauf. Die Haut, die **Kornea** und die Schleimhäute von **Atemwegen**, **Magen-Darm-Trakt**, **Harnwegen** und **Geschlechtsorganen** fungieren als physikalische und chemische Barrieren gegen das Eindringen von **Krankheitserregern** wie **Bakterien** und **Viren**. Das **Knochenmark** und die **Thymusdrüse** sind die primären **Lymphorgane**, in denen **weiße Blutzellen** gebildet werden und/oder sich vermehren. **Weißer Blutzellen** sind eine Gruppe von **Immunzellen**, die für eine wirkungsvolle Immunität ausschlaggebend sind.



Das **Immunsystem** ist aus vielen verschiedenen Komponenten zusammengesetzt, von denen einige als physikalische und chemische Barrieren wirken (Haut, **Kornea**, Schleimhäute von **Atemwegen**, **Magen-Darm-Trakt**, **Harnwegen** und **Geschlechtsorganen**), während andere spezialisierte **Immunzellen** bilden und/oder in Umlauf bringen (**lymphatisches System**, **Knochenmark**, **Milz** und **Thymusdrüse**).

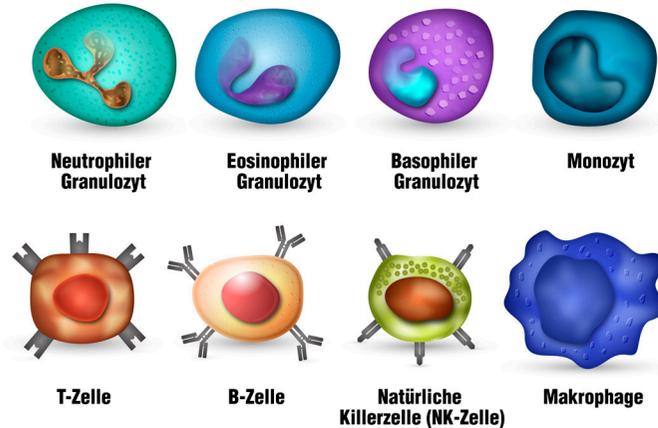
### Welche Funktion hat das Immunsystem?

**Das Immunsystem verteidigt den Körper gegen Infektionen und Krebs.**

Das **Immunsystem** hat die Funktion, den Körper gegen fremde oder schädliche Eindringlinge, einschließlich **Krankheitserregern (Bakterien, Viren, Pilze)** und Krebszellen zu verteidigen. Um dies auf wirksame Weise zu tun, muss das **Immunsystem** in der Lage sein, zwischen eigenen (normale Zellen, die zum Individuum gehören) und fremden (veränderte Zellen oder Organismen/Partikeln, die nicht zum Individuum gehören) Zellen zu unterscheiden. Eine normale **Immunantwort** umfasst folgende Vorgänge:

1. Erkennung potentiell schädlicher **Antigene**
  - Diese können von außerhalb des Körpers kommen, wie z. B. eindringende **Bakterien**, oder von innerhalb des Körpers, wie z. B. normale Zellen, die **mutiert** sind und **bösartig** (oder **maligne**) werden können oder geworden sind.
2. Aktivierung und Mobilisierung der zellulären und **Antikörper**-Immunantwort
3. Angriff gegen den Eindringling oder die veränderte Zelle
4. Beendigung des Angriffs, nachdem die Bedrohung beseitigt wurde

Neben den physikalischen und chemischen Barrieren des Körpers gibt es eine weitere Verteidigungslinie, bestehend aus **weißen Blutzellen (Leukozyten)**, die in den Blutstrom und so in Gewebe und Organe wandern, um **Krankheitserreger** oder veränderte Zellen ausfindig zu machen und anzugreifen. Es gibt verschiedene Arten von **weißen Blutzellen** mit jeweils unterschiedlichen Funktionen. Diese reichen vom direkten Angriff und Abtöten von Eindringlingen oder veränderten Zellen bis hin zur Freisetzung spezieller Substanzen, welche die **Immunantwort** anderer Zellen steigern.



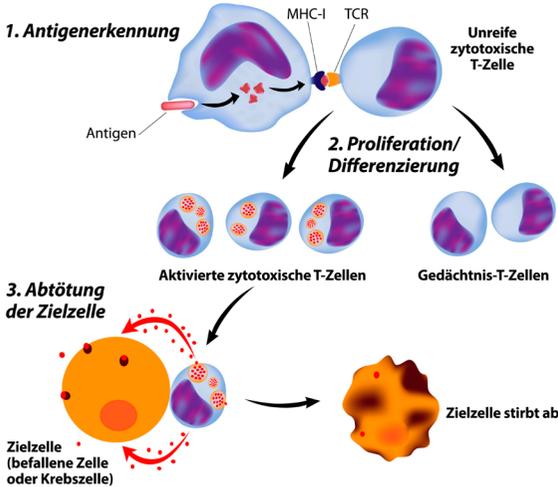
Es gibt viele verschiedene Arten von **Leukozyten**, die im Rahmen der **Immunantwort** jeweils spezifische Funktionen erfüllen.

Die **Immunantwort** umfasst zwei Phasen:

- **Angeborene Immunität:** Diese ist schnell, aber unspezifisch. Für diese Immunantwort ist kein vorheriger Kontakt mit dem Eindringling oder der veränderten Zelle erforderlich. Die angeborene Immunantwort wird als Reaktion auf potentiell schädliche Erreger wie **Bakterien** und **Viren** aktiviert.
- **Erworbene Immunität:** Diese ist langsamer, aber spezifischer. Das **Immunsystem** „lernt“ den Eindringling/die veränderte Zelle zu erkennen und kann diesen/diese bei nachfolgenden Kontakten wirksamer bekämpfen. Impfungen beruhen auf dem Prozess der erworbenen **Immunität**.

Aufgrund der therapeutischen Möglichkeiten durch gezielte Manipulation des erworbenen Immunsystems, wird dieses nachstehend ausführlicher erklärt. Die **Immunzellen**, die zuerst an der **erworbenen Immunantwort** beteiligt sind, sind die **B-Zellen** und **T-Zellen**, welche zusammenwirken, um Eindringlinge oder veränderte Zellen zu vernichten. Um Fremdorganismen/Fremdkörper oder veränderte Zellen zu erkennen, benötigen **T-Zellen** die Hilfe von spezialisierten Zellen, den sogenannten „**Antigen-präsentierenden Zellen**“. Diese nehmen den Eindringling oder die veränderte Zelle in sich auf und zerlegen diesen bzw. diese in kleinere Stücke, so dass **Antigene** des Eindringlings oder der veränderten Zelle für die **T-Zellen** erkennbar werden.

## Aktivierung und Funktion der zytotoxischen T-Zellen



1. T-Zellen können **Antigene** erst erkennen, nachdem diese von **Antigen-präsentierenden Zellen** in Kombination mit dem **Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex (MHC)** und einem spezialisierten **T-Zellenrezeptor (TCR)** auf der Oberfläche der T-Zelle dargeboten worden sind.
2. Auf diese Weise fungiert die **Antigen-MHC-Kombination** wie ein „Schlüssel“, der in das TCR-„Schloss“ passt und dadurch die T-Zelle aktiviert (ein Vorgang, der als „Priming“ – Erzeugung einer primären Immunantwort – bezeichnet wird). Die aktivierten T-Zellen vermehren sich und differenzieren sich in Antigen-spezifische T-Zellen und einen kleinen Vorrat an **Gedächtniszellen** (die das spezifische **Antigen** bei einer nächsten Begegnung erkennen und dadurch eine wirksamere **Immunantwort** gewährleisten).
3. Befallene Zellen oder Krebszellen, die das spezifische **Antigen** tragen, werden von den aktivierten **zytotoxischen T-Zellen**, die das **Antigen** erkennen, angegriffen und abgetötet.

## Wie reagiert das Immunsystem auf Krebs?

Viele Krebserkrankungen werden durch das **Immunsystem** verhindert, da es veränderte Zellen erkennt und vernichtet, ohne dass wir uns dessen bewusst sind. Krebszellen sind jedoch intelligent und haben die Fähigkeit entwickelt, das **Immunsystem** zu überlisten oder sich vor diesem zu verstecken. Dies geschieht auf eine oder mehrere der folgenden Weisen:

- Verschleierung ihrer Identität: Eine Krebszelle kann die Präsentation von **Tumorantigenen** auf ihrer Oberfläche vermindern und es dadurch dem **Immunsystem** erschweren, sie als veränderte Zelle zu erkennen.
- Errichtung einer Barriere: Eine Krebszelle kann auf ihrer Oberfläche **Proteine** präsentieren, die eine **Immunzelle** deaktivieren.
- Beeinflussung anderer Zellen: Eine Krebszelle kann auf benachbarte Zellen einwirken, damit diese Substanzen freisetzen, welche die **Immunantwort** unterdrücken (und damit die Vermehrung und das Überleben der Krebszelle erleichtern).

**Krebszellen können das Immunsystem auf verschiedene Weise überlisten.**

## Der Ansatz der Immunonkologie

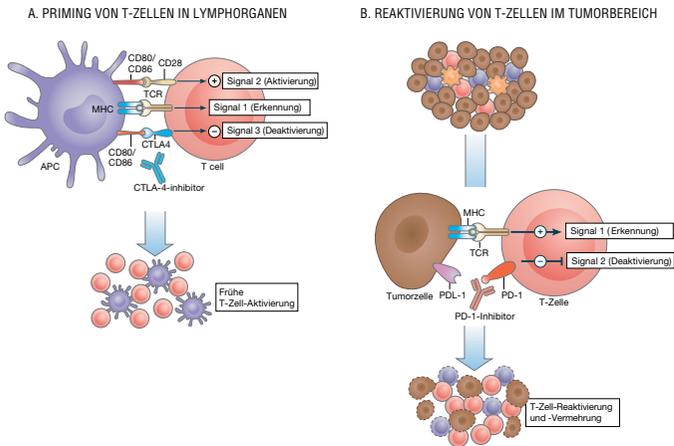
Im Gegensatz zu Krebstherapien, die das Wachstum und die Vermehrung von **Tumorzellen** direkt beeinträchtigen, wie **Chemotherapie** oder **zielgerichtete Krebstherapie**, nutzen **immunonkologische** Medikamente die körpereigene **Immunantwort** gegen Krebs. Sie steigern deren Fähigkeit, den Krebs anzugreifen und zu vernichten (Kamta et al., 2017). Die **immunonkologischen** Ansätze gliedern sich in zwei Hauptkategorien:

- **Passive Immuntherapie:** Diese fördert und steigert die bestehende körpereigene **Immunantwort**; dazu zählen z. B. **Checkpoint-Inhibitoren**.
- **Aktive Immuntherapie:** Bei dieser werden körpereigene **Immunzellen** trainiert, um Krebszellen zu erkennen, anzugreifen und zu vernichten; dazu zählen z. B. Impfstoffe gegen Krebs, sog. Tumorzvakzine.

Den größten Erfolg konnte bislang die **passive Immuntherapie** verzeichnen. In der **Immunonkologie** steht die Beeinflussung der **Immun-Checkpoints** (Kontrollpunkte des Immunsystems) an erster Stelle. **Immun-Checkpoints** sind der körpereigene Schutz vor **Autoimmunität**. Um eine **Autoimmunität** und unerwünschte Beschädigung von gesunden Zellen zu verhindern, haben **Immun-Checkpoints** die Aufgabe, die **Immunantwort** wieder zu stoppen, nachdem eine Krebszelle (oder ein **Krankheitserreger**) erkannt, angegriffen und vernichtet wurde. Dies erfolgt durch „Deaktivierung“ (oder in manchen Fällen durch Vernichtung) aktivierter **Lymphozyten** wie z. B. T-Zellen. Gegenwärtig sind zwei **Checkpoint-Inhibitoren** zur klinischen Anwendung im Handel erhältlich:

- **CTLA-4-Inhibitor:** **CTLA-4** ist ein spezialisiertes **Molekül**, das von **T-Zellen** im Frühstadium ihrer Aktivierung in **Lymphorganen** gebildet wird; daraufhin wandert es an die Zelloberfläche und deaktiviert die **T-Zelle**, um eine überschießende **Immunantwort** (und unerwünschte **Autoimmunität**) zu verhindern. Durch Blockade dieser Deaktivierung steigern **CTLA-4-Inhibitoren** die **Immunantwort** gegen **Tumoren** (Boutros et al., 2016).
- Hemmer des **PD-1-Signalwegs (PD-1-/PD-L1-Inhibitor):** **PD-1** ist ein spezialisiertes **Molekül**, das die Aktivität der **T-Zellen** in ihrer Reaktion auf Krebs mäßigt, nachdem diese den **Tumor** erreicht haben. Nachdem die Immunzellen (**T-Zellen**) ihre Aufgabe erledigt haben, ermöglichen **PD-1** und **PD-L1** zwar den notwendigen Mechanismus, um unerwünschte **Autoimmunität** und Schädigungen der peripheren Gewebe zu minimieren, jedoch können Krebszellen diesen Mechanismus auch „an sich reißen“, indem sie selbst jede Menge „Schlüssel“ bilden und dadurch die **Immunantwort** unterdrücken. Indem sie verhindern, dass sich **PD-L1** (der „Schlüssel“) an **PD-1** (das „Schloss“) bindet, verlängern **PD-1-/PD-L1-Inhibitoren** die **Immunantwort** gegen den **Tumor** und können diese sogar wiedererstarren lassen. Allerdings können Krebszellen diesen Mechanismus auch „an sich reißen“, indem sie selbst jede Menge „Schlüssel“ bilden und dadurch die **Immunantwort** unterdrücken (Boutros et al., 2016).

## Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen



**CTLA-4-Inhibitoren** und **PD-1-/PD-L1-Inhibitoren** wirken auf **T-Zellen** in unterschiedlichen Phasen ihrer Immunaktivität und an unterschiedlichen Angriffsstellen ein. Die Wirkung der **CTLA-4-Inhibitoren** erfolgt während der frühen Entwicklungsphase der **T-Zellen** und fördern in erster Linie ihre anhaltende Aktivierung und Vermehrung in **Lymphorganen** (A), während **PD-1-/PD-L1-Inhibitoren** in erster Linie die später auftretende Erschöpfung der T-Zellen, aufgrund verlängerter Exposition gegenüber hohen **Tumorantigen**-Spiegeln, in und rings um das Krebsgewebe hinauszögern (auch ein Wiedererstarren erschöpfter **T-Zellen** ist möglich, B). *Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews Clinical Oncology] (Boutros et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination), Copyright (2016).*

**Checkpoint-Inhibitoren steigern die körpereigene Immunantwort gegen Krebs.**

Mehrere **CTLA-4-Inhibitoren** und **PD-1/PD-L1-Inhibitoren** sind für die klinische Anwendung bei verschiedenen Krebsarten zugelassen. Diese und weitere Inhibitoren werden kontinuierlich auch für andere Krebsarten in **klinischen Studien** geprüft. Alle bislang verfügbaren **CTLA-4- Inhibitoren** und **PD-1-/PD-L1- Inhibitoren** sind **monoklonale Antikörper**, d.h. spezialisierte, zielgerichtete **Proteine**, die im Labor so hergestellt werden, dass jedes davon an ein spezifisches **Molekül** bindet. Sie werden als Injektion oder **intravenöse** Infusion verabreicht. Zumeist werden sie als Monotherapie (d. h. alleine) gegeben, sie können aber auch mit einer **Chemotherapie** oder untereinander kombiniert werden (*Haanen et al., 2017*).

MEDIKAMENT	BEISPIEL
<b>CTLA-4-inhibitors</b>	<b>Ipilimumab</b>
<b>PD-1-Inhibitoren</b> (Angriffsziel: „Schloss“)	<b>Nivolumab</b>
	<b>Pembrolizumab</b>
<b>PD-L1-Inhibitoren</b> (Angriffsziel: „Schlüssel“)	<b>Atezolizumab</b>
	<b>Avelumab</b>
	<b>Durvalumab</b>
Kombinationstherapie	<b>Ipilimumab + Nivolumab</b>

Die Zulassung eines Medikaments bedeutet, dass sie die Anforderungen der Zulassungsbehörde eines bestimmten Landes oder Landesteils im Hinblick auf den Nachweis ihrer Wirksamkeit und Sicherheit hinreichend erfüllt haben, um ihre Anwendung in der täglichen klinischen Praxis zu ermöglichen. Noch nicht zugelassene Medikamente können Patienten in **klinischen Studien**, gegeben werden, da eine engmaschige Überwachung gewährleistet ist. **Klinische Studien** sind Teil des Nachweises, der für die Zulassung eines Medikaments erforderlich ist.

## Wie unterscheidet sich die moderne Immuntherapie von der Chemotherapie und zielgerichteten Krebstherapie?

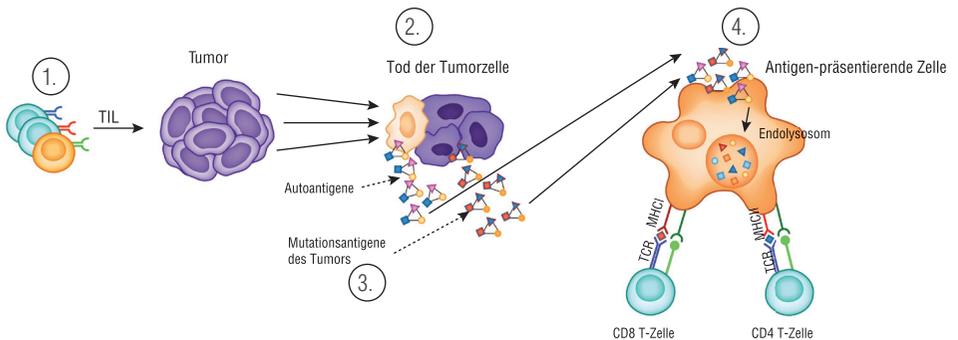
**Wie Chemotherapie und zielgerichtete Krebstherapie, kann auch die Therapie mit Checkpoint- Inhibitoren Nebenwirkungen haben, die sich jedoch erheblich unterscheiden und andere Behandlungsstrategien erfordern.**

Eine **Chemotherapie** setzt ein oder mehrere Medikamente ein, um **Tumor**zellen direkt zu vernichten oder das Krebswachstum zu stoppen, indem die Vermehrungsfähigkeit der Krebszellen gehemmt wird. Eine **Chemotherapie** ist so ausgelegt, dass Krebszellen in größerem Maße betroffen sind als gesunde Zellen, da sich Krebszellen typischerweise schnell teilen und vermehren. Jedoch ist diese erwünschte „Selektivität“ nicht perfekt, denn auch normale Zellen müssen sich, wenn sie altern, teilen und vermehren, um sich selbst zu ersetzen; und manche normalen gesunden Zellen teilen sich ebenfalls schnell, wie z. B. Zellen im **Knochenmark**, in den **Haarfollikeln** und Schleimhäuten des **Magen-Darm-Trakts**. Dies ist der Grund für bestimmte häufige Nebenwirkungen einer **Chemotherapie**, wie Haarausfall, **Übelkeit** und **Erbrechen**, eine verminderte Zahl an **weißen Blutzellen (Leukopenie, Neutropenie)**, **roten Blutzellen (Anämie)**, und/oder **Blutplättchen (Thrombozytopenie)**, **Diarrhö** (Durchfall) und **Mukositis** (Schleimhautentzündung). Viele dieser Nebenwirkungen gehen nach Beendigung der **Chemotherapie** zurück und die normalen Zellen erholen sich. Die einzelnen Chemotherapeutika können unterschiedliche Nebenwirkungsspektren aufweisen.

**Zielgerichtete Krebsmedikamente** werden zur Behandlung bestimmter Krebsarten und nur bei ausgewählten Patienten, deren **Tumor** gewisse molekulare Merkmale aufweist, die anhand von Gewebe- und Blutuntersuchungen bestimmt werden, angewendet. Auch **zielgerichtete Krebsmedikamente** können Nebenwirkungen haben, deren Nebenwirkungsprofil hängt weitgehend von den Angriffszielen der einzelnen Medikamente ab. Die häufigsten Nebenwirkungen dieser Medikamente sind **Diarrhö** (Durchfall), Leberprobleme, Hautprobleme, Herzprobleme und Bluthochdruck. Da es sich bei den **zielgerichteten Krebsmedikamenten** zumeist um neue Medikamente handelt, ist noch nicht bekannt, ob sie langfristige Nebenwirkungen verursachen können.

**Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren werden durch eine Form von Autoimmunreaktion verursacht.**

Anders als bei **Chemotherapien**, bei denen **Tumorzellen** direkt angegriffen werden, oder als **zielgerichtete Krebsmedikamente**, die sich gegen molekulare Angriffsziele in Krebszellen richten, wirkt die moderne **Immuntherapie** mit **Checkpoint-Inhibitoren** auf „indirekte“ Weise durch Nutzung des körpereigenen **Immunsystems** des Patienten. Da die **Immuntherapie** den natürlichen körpereigenen Schutz gegen überschießende Immunreaktionen blockiert, kann es allerdings auch das normale Gewebe beeinträchtigen und Nebenwirkungen verursachen. **Checkpoint-Inhibitoren** können mehrere immun-vermittelte Veränderungen hervorrufen, die sich als **autoimmune** Nebenwirkungen äußern. Diese unterscheiden sich von den Nebenwirkungen einer **Chemotherapie** und erfordern daher andere Behandlungsstrategien. Medikamente, deren Angriffsziel die **CTLA-4**- und **PD-1** Signalwege sind, haben leicht unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, obgleich es erhebliche Überlappungen gibt (June et al., 2017). Da **Immuntherapeutika** neue Medikamente sind, ist ihr gesamtes Nebenwirkungsspektrum noch unbekannt. Ebenso existieren noch keine Erfahrungswerte, wie lange nach Beendigung der Behandlung sich noch Nebenwirkungen manifestieren können.



Aktivierte **Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL)** greifen den **Tumor** an (1), wodurch der Tod der **Tumorzelle** verursacht wird, aber auch benachbarte normale Zellen geschädigt werden können (2). Durch diesen Prozess werden sowohl **Tumorantigene** aus dem Krebs und einige **Autoantigene** aus beschädigten normalen Zellen freigesetzt (3), die alle von **Antigen-präsentierenden Zellen** aufgenommen und verwendet werden, um mehr **T-Zellen** zu aktivieren (4). Aufgrund dieses „gemischten“ Effekts werden nun manche **T-Zellen** normale Gewebe erkennen und angreifen und somit **autoimmune** Nebenwirkungen hervorrufen. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Medicine] (June et al. Is autoimmunity the Achilles's heel of cancer immunotherapy?), copyright (2017).

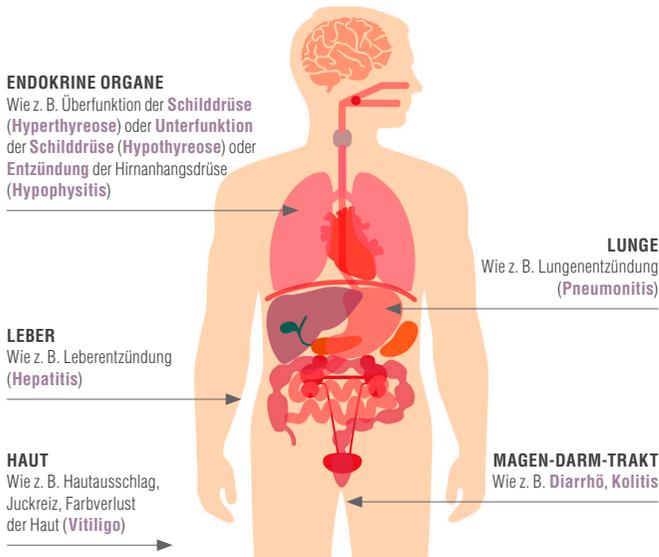
## Welche Nebenwirkungen sind bei einer Immuntherapie möglich?

**Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren sind in der Regel leicht und rückbildungsfähig, wenn sie frühzeitig berichtet und Gegenmaßnahmen getroffen werden.**

### Auf welche Symptome sollten Sie achten?

Immunbedingte Nebenwirkungen (auch immunbedingte unerwünschte Ereignisse genannt, Englisch: *immune-related adverse effects* oder irAEs) infolge einer Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** können alle Organe oder Gewebe betreffen, aber am häufigsten die Haut, das **Kolon**, die Lunge, Leber und **endokrine** Organe (wie **Hypophyse** oder **Schilddrüse**) (Haanen et al., 2017). Die meisten immunbedingten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig und reversibel (rückbildungsfähig), wenn Sie frühzeitig erfasst und angemessene Gegenmaßnahmen getroffen werden. Daher sollten Sie Ihrem onkologischen Behandlungsteam alle beunruhigenden Beschwerden mitteilen, sobald Sie diese bemerken (Champiat et al., 2016). Der Verlauf wird überwacht und Ihr Blut auf Zeichen von Nebenwirkungen, die im Frühstadium symptomfrei sind, untersucht. Da die Nebenwirkungen einer Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** jederzeit während der Behandlung – und manchmal auch nach Beendigung der Behandlung – auftreten können, wird Ihr onkologisches Behandlungsteam Sie anweisen, auf folgende Symptome zu achten und diese zu melden:

- Allgemeine Symptome: **Fatigue** ist eine häufige Nebenwirkung bei Patienten, die mit **Checkpoint-Inhibitoren** behandelt werden. Obgleich die Ursache noch unzureichend geklärt ist, sollten Funktionsstörungen der **Schilddrüse**, **Hypophyse** und andere **endokrine** Störungen ausgeschlossen werden.
- Hautsymptome: großflächiger Ausschlag oder Juckreiz
- **Gastrointestinale** Symptome: **Diarrhö** insbesondere mit Blut oder Schleim, oder starke Bauchschmerzen
- **Endokrine** Symptome: **Fatigue**, Gewichtsverlust, **Übelkeit/Erbrechen**, übermäßiger Durst oder Appetit, übermäßiges und/oder häufiges Wasserlassen
- **Respiratorische** Symptome: Kurzatmigkeit, Husten
- Weniger häufige Symptome:
  - Kopfschmerzen
  - Verwirrtheit
  - Muskelschwäche oder Muskelschmerzen
  - Taubheitsgefühl
  - schmerzhaftes oder geschwollene Gelenke
  - unerklärliches Fieber
  - Neigung zu Blutergüssen
  - Sehverlust

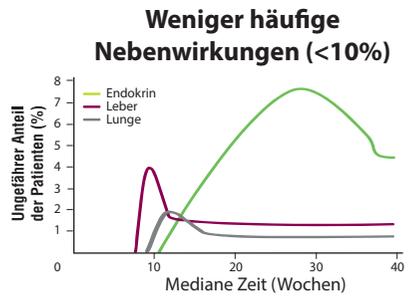
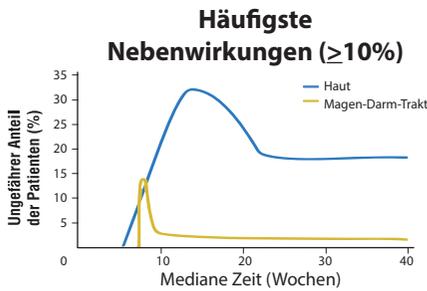


Die Nebenwirkungen einer Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** betreffen am häufigsten die Haut, das **Kolon**, **endokrine** Organe (wie **Hypophyse** oder **Schilddrüse**), die Leber und Lunge.

### Wann treten diese Nebenwirkungen am wahrscheinlichsten auf und wie häufig sind sie?

Immunbedingte Nebenwirkungen einer Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** treten normalerweise ziemlich früh auf, zumeist innerhalb von Wochen bis zu drei Monaten nach Behandlungsbeginn. Jedoch wurde berichtet, dass Nebenwirkungen auch innerhalb von Tagen nach Behandlungsbeginn bis zu einem Jahr nach Beendigung der Behandlung zum ersten Mal auftreten können (*Haanen et al., 2017*). Es wird davon ausgegangen, dass der Zeitrahmen immunbedingter Nebenwirkungen die Entwicklung der durch die **Checkpoint-Inhibitoren** gesteigerte körpereigene **Immunantwort** gegen Krebs widerspiegelt, sowie eine eventuell überschießende Reaktion, die zu **Autoimmunität** führt.

**Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren treten typischerweise innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten nach Behandlungsbeginn auf, können aber auch nach der Beendigung der Behandlung fortbestehen oder erstmals auftreten.**



Die Nebenwirkungen von **PD-1- Inhibitoren** treten normalerweise wenige Wochen bis drei Monate nach Behandlungsbeginn auf, obgleich **endokrine** Nebenwirkungen auch zu einem späteren Zeitpunkt einsetzen können. (Weber J, et al: J Clin Oncol 35(7), 2017: 785-792. Reprinted with permission. © (2017) American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

Insgesamt gesehen, sind Hautsymptome die häufigsten Nebenwirkungen bei beiden Medikamentenarten, während **gastrointestinale** Symptome anscheinend häufiger mit **CTLA-4- Inhibitoren** und Lungen- oder Schilddrüsen-symptome anscheinend häufiger mit **PD-1-Inhibitoren** auftreten (Haanen et al., 2017). Die Leber betreffende Nebenwirkungen sind seltener, und die Häufigkeit ist bei beiden Medikamentenarten annähernd vergleichbar. Wenn Sie eine Kombination aus einem **CTLA-4-Inhibitor** und einem **PD-1-Inhibitor** erhalten, steigt die Nebenwirkungswahrscheinlichkeit.

BETROFFENES ORGAN	CTLA-4- INHIBITOREN	PD-1-/PD-L1-INHIBITOREN
<b>Haut</b>		
Ausschlag	24%	15%
Juckreiz	25%–35%	13%–20%
<b>Magen-Darm-Trakt</b>		
Diarrhö	27%–54%	Sehr niedrig
Kolitis	8%–22%	
<b>Lunge</b>		
Husten/Atemnot	Sehr niedrig	20%–40%
Pneumonitis		2%–4%
Leber	5%–10%	5%–10%
<b>Endokrine Organe</b>		
Auswirkungen auf die Schilddrüse	1%–5%	5%–10%
Hypophysitis	1%	Sehr selten

Die geschätzten Häufigkeiten der häufigsten Nebenwirkungen der einzelnen **Checkpoint-Inhibitoren** unterscheiden sich; zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen beider Therapiearten zählen Hautsymptome. Die meisten dieser Nebenwirkungen sind leicht und reversibel (rückbildungsfähig) (nach Haanen et al., 2017).

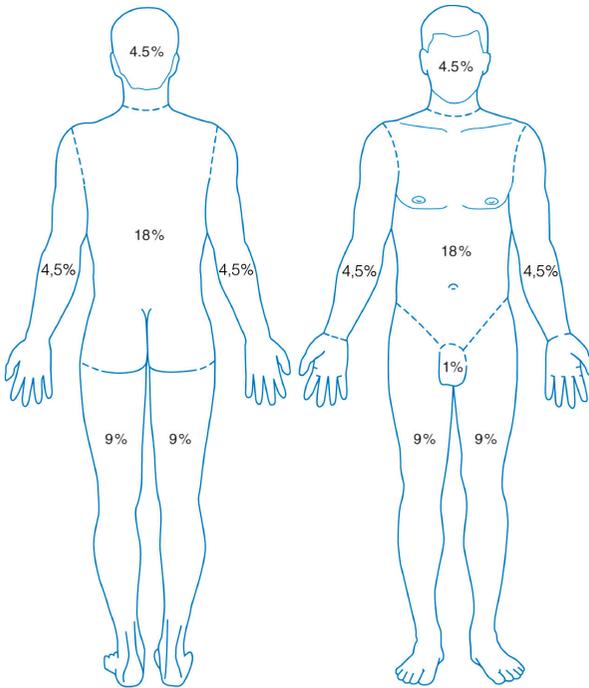
## Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen die Haut oder den Magen-Darm-Trakt.

Zur Klassifizierung der Nebenwirkungen von Krebstherapien ordnen Ärzte jedem unerwünschten Ereignis einen „Grad“ mit zunehmendem Schweregrad von 1–4 zu. Nebenwirkungen von Grad 1 gelten als leichte, von Grad 2 als mäßige, von Grad 3 als schwere und von Grad 4 als lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Die Zuordnung des Schweregrads erfolgt auf Grundlage nebenwirkungsspezifischer Kriterien. Das Ziel ist jedoch immer, Nebenwirkungen zu erkennen und Maßnahmen dagegen zu ergreifen, bevor es zu einer Verschlechterung kommt. Daher sollten Sie Ihrem onkologischen Behandlungsteam alle Ihre Beschwerden schnellstmöglich mitteilen. Unten sind zwei Beispiele angeführt, wie der Schweregrad häufiger Nebenwirkungen einer Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** bestimmt wird (*Haanen et al., 2017*):

### Hautausschlag

- Grad 1, der Ausschlag betrifft weniger als 10 Prozent der Körperoberfläche, geht mit oder ohne Symptome einher.
- Grad 2, der Ausschlag betrifft 10–30 Prozent der Körperoberfläche, geht mit oder ohne Symptome einher; die Fähigkeit des Patienten, ein normales Leben zu führen, ist beeinträchtigt.
- Grad 3, der Ausschlag betrifft mehr als 30 Prozent der Körperoberfläche, geht mit oder ohne Symptome einher; die Fähigkeit des Patienten, für sich selbst zu sorgen, ist beeinträchtigt.
- Grad 4, der Ausschlag betrifft mehr als 30 Prozent der Körperoberfläche, geht mit Infektionen oder anderen Komplikationen einher; eine stationäre Behandlung auf der Intensivstation ist erforderlich.

## Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen



Das Diagramm zeigt, wie Ärzte die Körperoberfläche berechnen, um den Schweregrad eines Ausschlags infolge einer **Checkpoint-Inhibitor**-Therapie zu bestimmen. Haanen J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2017;28 (suppl\_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.

### Diarrhö

- Grad 1, bis zu drei flüssige Stuhlgänge pro Tag mehr als vor Behandlungsbeginn, der Patient fühlt sich wohl.
- Grad 2, vier bis sechs flüssige Stuhlgänge pro Tag mehr als vor Behandlungsbeginn, oder Bauchschmerzen, oder Blut im Stuhl, oder **Übelkeit**, oder nächtliche Symptome.
- Grad 3/4, mehr als sechs flüssige Stuhlgänge pro Tag mehr als vor Behandlungsbeginn, oder die Symptome setzen innerhalb 1 Stunde nach einer Mahlzeit ein; gilt auch für Patienten mit einer Stuhlganghäufigkeit von Grad 1 oder 2 und mit zusätzlichen Symptomen wie Flüssigkeitsmangel (Dehydration), Fieber oder schnelle Herzschlagfolge.

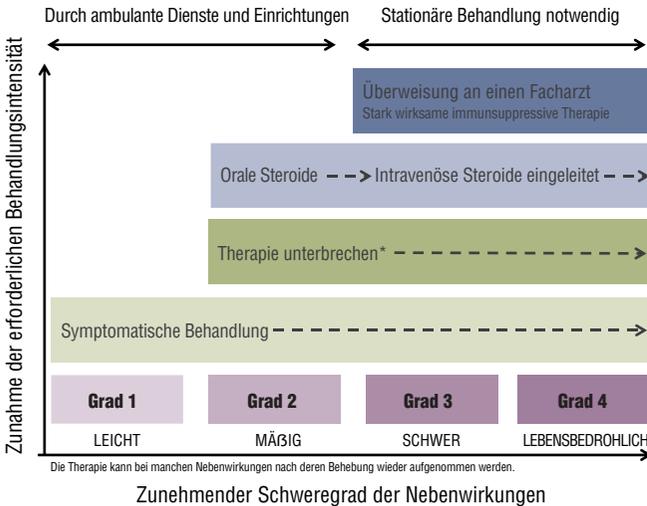
Der Schweregrad wird anhand nebenwirkungsspezifischer Kriterien bestimmt. Bei bestimmten Nebenwirkungen können auch Laborwerte von Blutuntersuchungen herangezogen werden.

## Welche Maßnahmen werden gegen Immuntherapiebedingte Nebenwirkungen getroffen?

Grundsätzlich bestehen die Maßnahmen gegen **Checkpoint-Inhibitoren**-bedingte Nebenwirkungen darin, die unerwünschten Ereignisse von Grad 1 und Grad 2 durch Behandlung der Symptome zu kontrollieren, ohne die **Checkpoint- Inhibitoren**-Therapie zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen. Bei Patienten mit persistierenden (fortdauernden) Symptomen von Grad 2 kann es notwendig sein, eine oder mehrere Dosen der **Checkpoint- Inhibitoren**-Therapie auszusetzen und die Symptome zu behandeln, bis sie nachgelassen haben oder behoben sind. Bei Patienten mit Symptomen von Grad 3 oder Grad 4 wird die **Checkpoint- Inhibitoren**-Therapie normalerweise abgebrochen und eine Überweisung – z. B. bei schweren Hautsymptomen zu einem **Dermatologen** – veranlasst.

**Die wichtigste und wirksamste Strategie zur Kontrolle von Nebenwirkungen einer Therapie mit Checkpoint- Inhibitoren ist frühzeitiges Erkennen und Ergreifen von Gegenmaßnahmen: Daher sollten Sie Ihren Arzt oder Ihr onkologisches Behandlungsteam immer über neue Beschwerden oder eine Verschlechterung bestehender Beschwerden informieren.**

## Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen



Als allgemeiner Grundsatz beim Nebenwirkungsmanagement im Rahmen einer **Checkpoint-Inhibitoren**-Therapie gilt, an erster Stelle die Symptome frühzeitig zu erkennen und zu behandeln und gegebenenfalls **orale Steroide** zu verabreichen. Nur wenn sich Ihre Symptome verschlechtern, werden Sie in ein Krankenhaus zur Behandlung mit **intravenösen Steroiden** oder einer anderen **immunsuppressiven** Therapie eingewiesen. © **Stéphane Champiat** MD, PhD

Es ist sehr wichtig darauf hinzuweisen, dass Nebenwirkungen, die zu einer dauerhaften Absetzung der **Checkpoint-Inhibitoren**-Therapie führen, relativ selten sind. Erste Erkenntnisse legen außerdem nahe, dass eine Behandlung mit **intravenösen Kortikosteroiden** oder stärkeren **Immunsuppressiva** (bei schwereren Nebenwirkungen) keinen negativen Einfluss darauf hat, wie Ihre Krebserkrankung auf die Therapie mit **Immun-Checkpoint-Inhibitoren** anspricht. Ebenfalls gibt es Hinweise darauf, dass, selbst wenn Sie die Therapie mit einem **Immun-Checkpoint-Inhibitor** dauerhaft absetzen müssen, das Ansprechen Ihrer Krebserkrankung dadurch nicht beeinträchtigt wird (*Champiat et al., 2016*).

## Maßnahmen gegen die häufigsten immunbedingten Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle soll als allgemeiner Leitfaden für die üblichen Behandlungsstrategien im Hinblick auf die häufigsten immunbedingten Nebenwirkungen dienen. Diese Tabelle kann und darf jedoch die Anweisungen Ihres Arztes nicht ersetzen. Ihr Arzt kennt Ihre gesamte Krankengeschichte und wird Sie über die für Sie am besten geeignete Behandlung beraten.

	GRAD	SYMPTOME	GEGENMASSNAHMEN	
Nebenwirkungen auf die Haut (Ausschlag/Juckreiz)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Der Ausschlag betrifft weniger als 10 % der Körperoberfläche, mit oder ohne Symptome.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Topische</b> Feuchtigkeitscreme/Salbe, <b>orale</b> oder <b>topische Antihistaminika</b> gegen Juckreiz (falls vorhanden) und/oder <b>topische Kortikosteroid</b>-Creme (leichte Wirkstärke); die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> kann fortgesetzt werden.</li> </ul>	
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Der Ausschlag betrifft 10–30 % der Körperoberfläche, mit oder ohne Symptome.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Topische</b> Feuchtigkeitscreme/Salbe, <b>orale</b> oder <b>topische Antihistaminika</b> gegen Juckreiz (falls vorhanden) und/oder <b>topische Kortikosteroid</b>-Creme (mittlere Wirkstärke); die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> kann fortgesetzt werden.</li> </ul>	
	<b>Selbsthilfe-Maßnahmen bei Symptomen von Grad 1/2 (leicht bis mäßig) sind: Hautkontakt mit Reizstoffen und Sonnenbestrahlung vermeiden</b>			
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Der Ausschlag betrifft mehr als 30 % der Körperoberfläche, mit oder ohne Symptome.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Topische</b> Feuchtigkeitscreme/Salbe, <b>orale</b> oder <b>topische Antihistaminika</b> gegen Juckreiz (falls vorhanden) und/oder topische <b>Kortikosteroid</b>-Creme (hohe Wirkstärke) + <b>intravenöse Kortikosteroide</b>; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> wird unterbrochen, kann aber wiederaufgenommen werden, nachdem die Symptome auf Grad 1 oder milden Grad 2 zurückgegangen sind.</li> </ul>	
	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Der Ausschlag betrifft mehr als 30 % der Körperoberfläche, mit Infektionen oder anderen Komplikationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Intravenöse Kortikosteroide</b> und fachärztliche Prüfung dringend angezeigt; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> muss dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>	

## Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen

	GRAD	SYMPTOME	GEGENMASSNAHMEN	
Gastrointestinale Nebenwirkungen	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bis zu 3 flüssige Stühle pro Tag mehr als vor Behandlungsbeginn, bei Wohlbefinden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Antidiarrhoische</b> Behandlung (z. B. <b>Loperamid</b>) und bei Bedarf ergänzende orale Gabe von <b>Elektrolyten</b>; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> kann fortgesetzt werden.</li> </ul>	
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 bis 6 flüssige Stühle pro Tag mehr als vor Behandlungsbeginn, oder Bauchschmerzen, oder Blut im Stuhl oder <b>Übelkeit</b>, oder nächtliche Symptome.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Orale Kortikosteroide</b> und weiterführende Tests (z. B. <b>Sigmoidoskopie/Koloskopie</b>); die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> muss unterbrochen werden, bis die Symptome behoben sind.</li> </ul>	
	<b>Selbsthilfe-Maßnahmen bei Diarrhö/Kolitis von Grad 1/2 (leicht bis mäßig): große Flüssigkeitsmengen trinken und Ballaststoff- und Lactose-reiche Ernährung vermeiden</b>			
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 3/4, mehr als 6 flüssige Stühle pro Tag mehr als vor Behandlungsbeginn, oder die Symptome setzen innerhalb 1 Stunde nach einer Mahlzeit ein; betrifft auch Patienten mit Stuhlganghäufigkeit von Grad 1/2, die zusätzlich andere Symptome haben wie Flüssigkeitsmangel, Fieber oder schnelle Herzschlagfolge.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stationäre Aufnahme, <b>intravenöse Kortikosteroide</b> und weiterführende Tests (z. B. <b>Sigmoidoskopie/Koloskopie</b>, falls noch nicht durchgeführt); wenn nicht auf Kortikosteroide angesprochen wird, können starke <b>Immunsuppressiva</b> (z. B. <b>Infliximab</b>) angewendet werden – die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> muss dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>	
	4			
Nebenwirkungen auf die Lunge (Pneumonitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomfrei; auf Grund von Befunden der <b>Röntgenuntersuchung</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Überwachung alle zwei bis drei Tage, Untersuchungen zum Ausschluss anderer Ursachen; möglicherweise Aufschub der Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b>.</li> </ul>	
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atemnot, Husten, Brustschmerzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Antibiotika</b> (bei Verdacht auf eine Infektion), <b>orale Kortikosteroide</b>, falls mit <b>Antibiotika</b> keine Besserung erzielt wird oder keine Infektion festgestellt wird, weiterführende Untersuchungen (einschließlich <b>CT</b>-Untersuchung und <b>Bronchoskopie</b>); die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> wird ausgesetzt.</li> </ul>	
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verschlechterung der Symptome, Atembeschwerden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stationäre Aufnahme, <b>intravenöse Kortikosteroide</b>, bei Ausbleiben einer Besserung andere stärkere <b>Immunsuppressiva</b>; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> muss dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>	
	4			

	GRAD	SYMPTOME	GEGENMASSNAHMEN
Nebenwirkungen auf die Leber (Hepatitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomfrei; beruhend auf Leberenzymwerten bei Blutuntersuchungen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sofortige Behandlung notwendig, wöchentliche Wiederholung der Blutuntersuchungen; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> kann fortgesetzt werden.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomfrei; beruhend auf Leberenzymwerten bei Blutuntersuchungen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle drei Tage Wiederholung der Blutuntersuchungen, zusätzlich Leberfunktionsprüfung (bei Anstieg der Leberenzymwerte wird eine <b>orale Kortikosteroid</b>-Behandlung gegeben); die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> wird ausgesetzt, kann aber bei Besserung der Symptome wiederaufgenommen werden (nachdem das <b>Kortikosteroid</b> ausschleichend abgesetzt wurde).</li> </ul>
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 3/4, Müdigkeit, Krankheitsgefühl, leichte Gelenk- oder Muskelschmerzen, verminderter Appetit/Gewichtsverlust, <b>Übelkeit</b>, Juckreiz, Ausschlag, <b>Diarrhö</b>, Blähungen; ggf. wenige oder keine Symptome.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Orale oder intravenöse Kortikosteroide</b>, abhängig von den Leberenzymwerten; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> wird abgebrochen.</li> </ul>
	4		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stationäre Aufnahme, <b>intravenöse Kortikosteroide</b> und fachärztliche Untersuchung; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> muss dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>

## Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen

		GRAD	SYMPTOME	GEGENMASSNAHMEN
Endokrine Nebenwirkungen	Schilddrüse	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine <b>Hyperthyreose</b> (normalerweise vorübergehend und von Grad 1 oder 2) kann bei einer leichten Form symptomlos sein, geht aber bei zunehmendem Schweregrad mit verschiedenen Symptomen einher, einschließlich Nervosität, Ängstlichkeit und Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, anhaltende Müdigkeit und Schwäche, Hitzeempfindlichkeit, Schwellung im Hals wegen vergrößerter <b>Schilddrüse</b>, unregelmäßiger und/oder ungewöhnlich schneller Herzschlag (Palpitationen), Zuckungen oder Zittern, Gewichtsverlust.</li> <li>Eine <b>Hypothyreose</b> (normalerweise Grad 1 oder 2) kann bei einer leichten Form symptomlos sein, geht aber bei zunehmendem Schweregrad mit verschiedenen Symptomen einher, einschließlich Müdigkeit, Kälteempfindlichkeit, Gewichtszunahme, <b>Obstipation</b>, Depression, langsame Bewegungen, langsames Denken, Muskelschmerzen und Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, trockene und schuppige Haut, Brüchigkeit von Haar und Nägeln.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei symptomatischer <b>Hyperthyreose</b> wird eine Behandlung mit <b>Beta-Blockern</b> eingeleitet; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> wird unterbrochen, bis die Symptome behoben sind.</li> <li>Bei <b>Hypothyreose</b> wird eine langfristige <b>Hormon-Ersatztherapie</b> (mit <b>Schilddrüsenhormonen</b>, abhängig vom Schweregrad) und bei Entzündung der <b>Schilddrüse</b> werden <b>orale Kortikosteroide</b> gegeben; die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> wird möglicherweise unterbrochen, bis die Symptome behoben sind.</li> <li>In beiden Fällen werden regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt, um die Schilddrüsen<b>hormon</b>spiegel zu überwachen.</li> </ul>
	Hypophyse	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine <b>Hypophysitis</b> (normalerweise von Grad 1 oder 2) kann bei einer leichten Form symptomlos sein, geht aber bei zunehmendem Schweregrad mit einem oder allen der verschiedenen Symptome einher, einschließlich Kopfschmerzen, Doppelsehen, übermäßiger Durst, Produktion großer Mengen wässrigen Urins, verschiedene Hormonstörungen (und dadurch bedingte Symptome).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Orale oder intravenöse Kortikosteroide</b> und eine geeignete <b>Hormon-Ersatztherapie</b> (abhängig vom Schweregrad und den betroffenen <b>Hormonen</b>); die Therapie mit <b>Checkpoint-Inhibitoren</b> kann bei den meisten weniger schweren Symptomen fortgesetzt werden, muss aber bei schwereren Symptomen unterbrochen werden.</li> </ul>

(Nach Haanen et al., 2017).

## Maßnahmen bei seltenen Nebenwirkungen

Es gibt andere Nebenwirkungen von **Checkpoint-Inhibitoren**, die selten auftreten, auf die Sie aber achten sollten. Dazu gehören (Haanen et al., 2017):

- **Neurologische** Symptome: Entsprechend einer Auswertung von Daten aus **klinischen Studien** treten diese bei etwa 4–6 Prozent der mit **CTLA-4-Inhibitoren** oder **PD-1-Inhibitoren** behandelten Patienten auf und bei bis zu 12 Prozent der behandelten Patienten, wenn die beiden Inhibitoren kombiniert verabreicht wurden. Sie äußern sich auf sehr unterschiedliche Weise (einschließlich Muskelschwäche, Taubheitsgefühl und Atembeschwerden). Bei der Behandlung von neurologischen Nebenwirkungen von Grad 2 oder höher werden **orale** oder **intravenöse Kortikosteroide** in einer höheren Wirkstärke gegeben.
- **Rheumatologische** Symptome: Leichte bis mäßige Muskel- oder Gelenkschmerzen treten bei 2–12 Prozent der mit **Checkpoint-Inhibitoren** Behandelten auf, und zwar vermehrt mit **PD-1-Inhibitoren**; die Behandlung erfolgt hauptsächlich mit **oralen Analgetika** (bei leichten bis mäßigen Symptomen) oder niedrig dosierten **oralen Kortikosteroiden** (bei mäßigen Symptomen). Bei schweren Symptomen können eine fachärztliche Beratung und hochdosierte **Kortikosteroide** oder **intravenöse Immunsuppressiva** notwendig sein. Je nach Schweregrad der Symptome kann es erforderlich sein, die **Checkpoint-Inhibitor-Therapie** zu unterbrechen oder abzusetzen.
- **Nieren-Symptome**: Bei weniger als 1 Prozent der mit **CTLA-4-Inhibitoren** oder mit **PD-1-Inhibitoren** Behandelten treten Nierenprobleme auf (bei Kombination beider **Checkpoint-Inhibitoren** bei etwa 5 Prozent der Behandelten). Eine bedeutende Verschlechterung der Nierenfunktion wird mit **intravenösen Kortikosteroiden** behandelt und ein Facharzt sollte hinzugezogen werden; möglicherweise ist auch die Unterbrechung oder das Absetzen der **Checkpoint-Inhibitor-Therapie** erforderlich.
- **Kardiale** Symptome: Diese werden bei weniger als 1 Prozent der mit **CTLA-4-Inhibitoren** oder **PD-1-Inhibitoren** Behandelten beobachtet und umfassen ein breites Spektrum an unterschiedlichen Symptomen; sie erfordern eine frühzeitige Überweisung an einen **Kardiologen** und eine Behandlung mit hochdosierten **Kortikosteroiden** oder anderen **Immunsuppressiva**.

Bei Fragen oder Bedenken, oder wenn Sie beunruhigende Beschwerden (oder die Verschlechterung bestehender Beschwerden) bemerken, sollten Sie sich so bald wie möglich an Ihren Arzt oder Ihr onkologisches Behandlungsteam wenden, damit Sie sofort behandelt werden und Ihnen die bestmögliche Versorgung gewährleistet werden kann. Die meisten Nebenwirkungen von **Checkpoint-Inhibitoren** sind jedoch leichter und vorübergehender Natur, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Daher ist es sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt oder onkologischen Behandlungsteam alle Beschwerden mitteilen, die Sie beunruhigen.

## Quellenhinweise

Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-486.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of Immun-Checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-574.

Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142.

June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med* 2017;23(5):540-547.

Kamta J, Char M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol* 2017;7:64.

## ERKLÄRUNG MEDIZINISCHER FACHBEGRIFFE

### AKTIVE IMMUNTHERAPIE

Eine Art von **Immuntherapie**, die das körpereigene **Immunsystem** trainiert, damit es auf ein oder mehrere **Antigene** mit der Bildung von Antikörpern reagiert; z. B. ein Impfstoff.

### ANÄMIE

Eine Störung, die durch einen Mangel an **roten Blutzellen** oder Hämoglobin gekennzeichnet ist. (Das Hämoglobin ist ein **Protein** in den **roten Blutzellen**, das den Sauerstoff in den gesamten Körper transportiert.)

### ANGEBORENE IMMUNITÄT

Eine unspezifische Immunität, die Menschen angeboren ist und keinen Lernprozess oder vorherige Auseinandersetzung (Exposition) mit einem **Antigen** benötigt.

### ANTIBIOTIKA

Arzneimittel zur Bekämpfung von **bakteriellen** Infektionen

### ANTIIDIARRHOISCH

Eine Behandlung, die eine symptomatische Linderung der **Diarrhö** bewirkt.

### ANTIGEN

Ein **Molekül**, das fähig ist, eine **Immunantwort** hervorzurufen.

### ANTIGEN-PRÄSENTIERENDE ZELLEN

Zellen, welche ein **Antigen** aufnehmen und einer **Immunzelle** in einer Form präsentieren können, die diese erkennt und auf die sie reagieren kann.

### ANTIHISTAMINIKA

Arzneimittel, die zur Behandlung von Allergien verwendet werden.

### ANTIKÖRPER

Ein **Protein** im Blut, das als Antwort auf ein spezifisches **Antigen** gebildet wird und fähig ist, diesem entgegenzuwirken.

### ATEMWEGE

Alle Abschnitte des gesamten Systems, bestehend aus Mund, Nase, Rachen und Lunge, durch welche die Luft beim Atmen strömt.

### ATEZOLIZUMAB

Eine **Immuntherapie**, welche die Interaktion zwischen **PD-L1** und **PD-1** auf der Oberfläche bestimmter **Immunzellen** genannt **T-Zellen** blockiert; dadurch werden die **T-Zellen** aktiviert, um Krebszellen ausfindig zu machen und abzutöten. **Atezolizumab** ist ein **monoklonaler Antikörper** und wird durch eine Tropfinfusion in eine Arm- oder Brustvene verabreicht.

### AUTOANTIGEN

Ein **Molekül**, das als körpereigen erkannt wird und normalerweise keine **Immunantwort** in derselben Person hervorruft.

### AUTOIMMUNITÄT

Eine **Immunantwort** gegen gesunde körpereigene Zellen und Gewebe.

### AVELUMAB

Eine **Immuntherapie**, welche die Interaktion zwischen **PD-L1** und **PD-1** auf der Oberfläche bestimmter **Immunzellen** genannt **T-Zellen** blockiert; dadurch werden die **T-Zellen** aktiviert, um Krebszellen ausfindig zu machen und abzutöten. **Avelumab** ist ein **monoklonaler Antikörper** und wird durch eine Tropfinfusion in eine Arm- oder Brustvene verabreicht.

### B-ZELLEN

Eine Art von **weißen Blutzellen** oder **Lymphozyten**, die Antikörper bilden.

### BAKTERIEN

Mikroskopisch kleine einzellige Organismen, von denen Infektionen verursacht werden können.

### BETA-BLOCKER

Arzneimittel, welche die Herzfrequenz und den Blutdruck senken.

### BLUTPLÄTTCHEN

Winzig kleine Blutzellen, die durch Zusammenklumpen dazu beitragen, dass Blutungen gestillt werden.

### BÖSARTIG, MALIGN

**Bösartig** oder **malign** ist ein anderer Begriff für **kanzerös**, **krebsartig**. **Maligne** Zellen können in benachbarte Gewebe eindringen und sich auf andere Körperregionen ausbreiten.

### BRONCHOSKOPIE

Ein Untersuchungsverfahren, bei dem ein Arzt die Atemwege (einschließlich Lunge) mithilfe einer speziellen Vorrichtung untersucht, die in den Haupt-Ast der Luftröhre (Bronchus) eingeführt wird, normalerweise durch die Nase oder den Mund.

### ERKLÄRUNG MEDIZINISCHER FACHBEGRIFFE

#### CHECKPOINT-INHIBITOREN

Ein Medikament, das bestimmte **Immunantwort**-hemmende **Proteine**, die von Zellen des **Immunsystems** wie **T-Zellen** gebildet werden, und manche Krebszellen blockiert und somit die körpereigene **Immunantwort** steigert.

#### CHEMOTHERAPIE

Eine Krebsbehandlung, bei der Medikamente eingesetzt werden, die Krebszellen schädigen und abtöten, so dass sie sich nicht mehr teilen und ausbreiten können.

#### CT

Computertomographie; ein bildgebendes Verfahren, bei dem **Röntgenstrahlung** und ein Computer eingesetzt werden, um detaillierte Bilder des Körperinneren anzufertigen.

#### CTLA-4

Ein spezielles Eiweißmolekül, das als **Immun-Checkpoint**, fungiert und eine **Immunantwort** „herunterreguliert“, nachdem sie ihre Funktion erfüllt hat.

#### CTLA-4-INHIBITOREN

Medikamente zur Blockade des **CTLA-4 Immun-Checkpoints** auf der Oberfläche bestimmter **Immunzellen** genannt **T-Zellen**; dadurch werden **T-Zellen** aktiviert, um Krebszellen ausfindig zu machen und abzutöten. Auf diese Weise wird die **Immunantwort** gesteigert.

#### DERMATOLOGE

Ein Facharzt für Hauterkrankungen

#### DIARRHÖ

Durchfall, anormale Häufigkeit von weichen oder flüssigen Stühlen (Fäzes).

#### DURVALUMAB

Eine **Immuntherapie** zur Blockade der Interaktion zwischen **PD-L1** und **PD-1** auf der Oberfläche bestimmter **Immunzellen** genannt **T-Zellen**; dadurch werden **T-Zellen** aktiviert, um Krebszellen ausfindig zu machen und abzutöten. **Durvalumab** ist ein **monoklonaler Antikörper** und wird als Tropfinfusion in eine Arm- oder Brustvene verabreicht.

#### ELEKTROLYTEN

Substanzen (z. B. Natrium oder Kalzium), die den Zustrom von Nährstoffen in die Zellen und den Abtransport von Abfallprodukten aus den Zellen regeln.

#### ENDOKRIN

Bezogen auf Drüsen, die **Hormone** in den Blutstrom abgeben.

#### ERBRECHEN

Durch einen Reflex ausgelöste umgekehrte, schwallartige Entleerung des Mageninhalts durch den Mund.

#### ERWORBENE IMMUNITÄT

Der lernfähige Teil der körpereigenen **Immunantwort**, sie wird durch Begegnung mit fremden **Antigenen** erlernt.

#### FATIGUE

Starke Müdigkeit und Erschöpfung

#### GASTROINTESTINAL

Bezogen auf Magen und Darm

#### GEDÄCHTNISZELLEN

Langlebige **Lymphozyten**, die in der Lage sind, ein bestimmtes **Antigen** bei einer späteren Begegnung zu erkennen und auf dieses zu reagieren.

#### GESCHLECHTSORGANE

Organsystem, durch das sich Menschen fortpflanzen und in dem (bei Frauen) der Embryo/Fötus heranwächst.

#### HAARFOLLIKEL

Eine kleine sackförmige Struktur in der Haut, aus dem ein Haar wächst.

#### HARNWEGE

Der Begriff umfasst die Harnblase, die Niere, die Harnleiter und Harnröhre.

#### HAUPT-HISTOKOMPATIBILITÄTS-KOMPLEX

Eine Gruppe von Eiweißmolekülen auf der Oberfläche von Zellen, die das **Immunsystem** befähigen, selbst von fremd zu unterscheiden.

#### HEPATITIS

Leberentzündung

#### HORMON

Ein chemischer Botenstoff, der von spezialisierten Drüsen im Körper gebildet wird.

#### HYPERTHYREOSE

Überfunktion der **Schilddrüse**

#### HYPOPHYSE

Die Hirnanhangdrüse, die wichtigste **endokrine** Drüse, ist ein erbsengroßes Organ an der Schädelbasis.

#### HYPOPHYSITIS

Entzündung der **Hypophyse** (Hirnanhangsdrüse)

#### HYPOTHYREOSE

Unterfunktion der **Schilddrüse**

## ERKLÄRUNG MEDIZINISCHER FACHBEGRIFFE

### IMMUNANTWORT

Die Reaktion von Körperzellen und -flüssigkeiten auf die Gegenwart einer Substanz, die als körperfremd erkannt wird.

### IMMUN-CHECKPOINT

Ein **Molekül** im **Immunsystem**, das ein Signal entweder hochreguliert (die **Immunantwort** steigert) oder herunterreguliert (die **Immunantwort** vermindert).

### IMMUNONKOLOGIE

Medizinische Disziplin, die sich Strategien des **Immunsystems** zunutze macht, um Krebserkrankungen zu behandeln.

### IMMUNONKOLOGISCH

Bezogen auf die **Immunonkologie** (siehe unten)

### IMMUNSUPPRESSIV, IMMUNSUPPRESSIVA

Medikamente oder andere Faktoren, welche die **Immunantwort** teilweise oder komplett unterdrücken.

### IMMUNSYSTEM

Das körpereigene System, das Infektionen und Krankheiten abwehrt.

### IMMUNTHERAPIE

Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen mit Substanzen, welche die **Immunantwort** anregen (oder unterdrücken).

### IMMUNZELLE

Eine Zelle, die an der **Immunantwort** beteiligt ist bzw. einen Teil des **Immunsystems** bildet.

### INFLIXIMAB

Ein Medikament, das ein **monoklonaler Antikörper** ist und zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen verwendet wird.

### INTRAVENÖS

(Zur) Verabreichung in eine Vene

### IPILIMUMAB

Eine **Immuntherapie** zur Blockade des **Immun-Checkpoints CTLA-4** auf der Oberfläche bestimmter **Immunzellen** genannt **T-Zellen**; dadurch werden **T-Zellen** aktiviert, um Krebszellen ausfindig zu machen und abzutöten. **Ipilimumab** ist ein **monoklonaler Antikörper** und wird als Tropfinfusion in eine Arm- oder Brustvene verabreicht.

### JUCKREIZ

Juckreiz

### KARDIAL

Bezogen auf das Herz

### KARDIOLOGE

Ein Facharzt für angeborene und erworbene Herzerkrankungen

### KLINISCHE STUDIE

Eine Studie zur Prüfung der Wirkungen einer medikamentösen Behandlung oder Maßnahme

### KNOCHENMARK

Ein schwammartiges Gewebe im Innern von bestimmten Knochen (z. B. Hüft- und Oberschenkelknochen). Es enthält Blutstammzellen, die sich in **rote Blutzellen**, **weiße Blutzellen** oder **Blutplättchen** entwickeln können.

### KOLITIS

Entzündliche Erkrankung des **Kolons** oder Dickdarms

### KOLON

Dickdarm (Grimmdarm)

### KOLOSKOPIE

Ein Verfahren, bei dem ein biegsames Instrument durch den After (Anus) eingeführt wird, um das **Kolon** zu untersuchen.

### KORNEA

Die Hornhaut des Auges, der durchsichtige vordere Abschnitt der Augapfel-Hülle

### KORTIKOSTEROID

Ein **Steroid**-Medikament, das zur Linderung von Entzündungen eingesetzt wird.

### KRANKHEITSERREGER

Mikroskopisch kleine Organismen (z. B. ein **Virus**)

### LEUKOPENIE

Eine verminderte Anzahl von **Leukozyten** (eine Art von weißen **Blutzellen**) im Blut, wodurch sich das Infektionsrisiko erhöht.

### LEUKOZYTEN

**Weiße Blutzellen**, die an der **Immunantwort** beteiligt sind.

### LOPERAMID

Ein Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall

### LYMPHATISCH, LYMPH-

Bezogen auf Zellen, Gewebe und Organe, aus denen das **lymphatische System** zusammengesetzt ist.

### ERKLÄRUNG MEDIZINISCHER FACHBEGRIFFE

#### LYMPHATISCHES SYSTEM

Ein Netz von Gefäßen, durch die eine klare Flüssigkeit, die Lymphe, von den Geweben in das Blut abgeleitet wird; es ist ein wesentlicher Teil des **Immunsystems**.

#### LYMPHOZYTEN

Eine bestimmte Art von **weißen Blutzellen**

#### MAGEN-DARM-TRAKT

Der Verdauungskanal, ein großes muskuläres Hohlorgan, das sich vom Mund über den Magen bis zum After (Anus) erstreckt und für die Verdauung der Nahrung und die Ausscheidung der Abfallprodukte als Stuhl (Fäzes) verantwortlich ist.

#### MILZ

Ein kleines Organ im Bauchraum, welches das Blut reinigt und eine Schlüsselrolle im **Immunsystem** spielt.

#### MOLEKÜL

Die kleinste physikalische Einheit einer Substanz

#### MONOKLONALER ANTIKÖRPER

Eine zielgerichtete Krebstherapie. Monoklonale Antikörper erkennen und binden an spezifische **Proteine**, die von den Zellen gebildet werden. Jeder **monoklonale Antikörper** erkennt nur ein bestimmtes **Protein**. Sie wirken abhängig davon, welches **Protein** sie erkennen, auf unterschiedliche Weisen.

#### MUKOSITIS

Schmerzhafte Entzündung und Geschwürbildung der Schleimhäute, die den Verdauungskanal auskleiden.

#### MUTIERT

Bezogen auf eine dauerhafte Veränderung der DNA-Sequenz eines Gens, so dass sie von der Sequenz der meisten Menschen abweicht.

#### NEUROLOGISCH

Bezogen auf alle Aspekte des Nervensystems

#### NEUTROPENIE

Eine ungewöhnlich niedrige Anzahl von neutrophilen Granulozyten im Blut, wodurch sich das Infektionsrisiko erhöht.

#### NIVOLUMAB

Eine **Immuntherapie** zur Blockade eines **Proteins** genannt **PD-1** auf der Oberfläche von bestimmten **Immunzellen** genannt **T-Zellen**; dadurch werden **T-Zellen** aktiviert, um Krebszellen ausfindig zu machen und abzutöten. **Nivolumab** ist ein **monoklonaler Antikörper** und wird als Tropfinfusion in eine Arm- oder Brustvene verabreicht.

#### OBSTIPATION

Verstopfung, Schwierigkeit den Darm zu entleeren, geht üblicherweise mit verhärtetem Stuhl einher.

#### ORAL

Durch den Mund

#### PASSIVE IMMUNTHERAPIE

Maßnahmen zur Stärkung der bestehenden körpereigenen **Immunantwort**

#### PD-1

Ein spezielles Eiweiß**molekül**, das als **Immun-Checkpoint**, fungiert und eine **Immunantwort** „herunterreguliert“, wenn die Aufgabe erledigt ist.

#### PD-1-INHIBITOREN

Ein Medikament zur Blockade des **Immun-Checkpoints PD-1** und folglich zur Steigerung der **Immunantwort**.

#### PD-L1

Ein spezielles Eiweiß**molekül**, das an **PD-1** bindet und dieses aktiviert, um eine **Immunantwort** „herunterzuregulieren“.

#### PD-L1-INHIBITOREN

Ein Medikament, das **PD-L1** blockiert und dadurch die **Immunantwort** steigert.

#### PEMBROLIZUMAB

Eine **Immuntherapie** zur Blockade eines **Proteins** genannt **PD-1** auf der Oberfläche von bestimmten **Immunzellen** genannt **T-Zellen**; dadurch werden **T-Zellen** aktiviert, um Krebszellen ausfindig zu machen und abzutöten. **Pembrolizumab** ist ein **monoklonaler Antikörper** und wird als Tropfinfusion in eine Arm- oder Brustvene verabreicht.

#### PILZE

Mikroskopisch kleine Organismen, von denen manche Infektionen verursachen können.

#### PNEUMONITIS

Entzündung der Wände der Lungenbläschen (Alveolen)

#### PROTEIN

Eiweißstoff, ein großes **Molekül**, das den Hauptbestandteil von Organen und Geweben des Körpers ausmacht.

#### RESPIRATORISCH

Bezogen auf die **Atemwege** (siehe unten)

#### RHEUMATOLOGISCH

Bezogen auf den Zweig der Medizin, der sich mit der Erforschung und Behandlung rheumatischer Erkrankungen befasst.

## ERKLÄRUNG MEDIZINISCHER FACHBEGRIFFE

### RÖNTGEN, RÖNTGENSTRAHLUNG

Ein bildgebendes Verfahren, bei dem der Körper mit einer Strahlung durchleuchtet wird und das Ihrem Arzt ermöglicht, das Innere Ihres Körpers zu betrachten.

### ROTE BLUTZELLEN

Blutzellen, die den Sauerstoff in den gesamten Körper transportieren und Kohlendioxid abtransportieren.

### SCHILDRÜSE

Ein schmetterlingsförmiges, an der unteren Halsvorderseite gelegenes Organ, das **Hormone** zur Regulierung des Energiestoffwechsels (die Art der Energiegewinnung des Körpers) freisetzt.

### SIGMOIDOSKOPIE

Ein medizinisches Verfahren, bei dem ein Arzt ein spezielles Instrument in das Rektum (After) einführt, um den unteren Abschnitt des Dickdarms (oder den Darm) zu untersuchen.

### STEROID

Siehe **Kortikosteroid**

### T-ZELLEN

Eine bestimmte Art von **weißen Blutzellen** oder **Lymphozyten**

### T-ZELL-REZEPTOR

Ein **Molekül** auf der Oberfläche von **T-Zellen**, das **Antigene** erkennt.

### THROMBOZYTOPENIE

Ein Mangel an **Blutplättchen** im Blut. Dadurch kommt es zu Einblutungen in Gewebe, Blutergüssen und einer verzögerten Blutgerinnung nach Verletzungen.

### THYMUSDRÜSE ODER THYMUS

Ein kleines Organ, im oberen Teil des Mittelfells hinter dem Brustbein gelegen, das **T-Zellen** für das **Immunsystem** bildet.

### TOPISCH

Zur örtlichen Anwendung auf einer bestimmten Körperpartie

### TUMOR

Ein Knoten oder eine Geschwulst aus veränderten Zellen. **Tumoren** können gutartig (nicht krebsartig) oder bösartig (**maligne** oder krebsartig) sein. Soweit nichts anderes angegeben, bezieht sich der Begriff ‚**Tumor**‘ in dieser Patientenleitlinie auf eine bösartige Geschwulst.

### TUMORANTIGEN

Ein **Antigen**, das von **Tumorzellen** gebildet wird.

### TUMOR-INFILTRIERENDE LYMPHOZYTEN

**Weißer Blutzellen**, die aus dem Blut in einen **Tumor** wandern.

### ÜBELKEIT

Flaues Gefühl in der Magengegend mit Brechreiz

### VIRUS

Ein sehr kleiner **Krankheitserreger**, der in einer lebenden Körperzelle wachsen und sich vermehren kann.

### VITILIGO

Eine Hauterkrankung mit Verlust der Pigmentierung (Farbverlust), wodurch weiße Flecken an verschiedenen Körperpartien entstehen.

### WEIßE BLUTZELLEN

Eine bestimmte Art von Blutzellen (**Leukozyten**), die an der **Immunantwort** beteiligt sind.

### ZIELGERICHTETE KREBSTHERAPIE ODER ZIELGERICHTETE KREBSMEDIKAMENTE

Neue Medikamente zur Krebsbehandlung, die Krebszellen genau erkennen und zielgerichtet angreifen. Gesunde Zellen werden dabei normalerweise kaum geschädigt.

### ZYTOTOXISCHE T-ZELLEN

Eine bestimmte Art von **weißen Blutzellen** oder **Lymphozyten**, die fähig sind, befallene Zellen oder Krebszellen abzutöten.

## Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen

Diese Patientenleitlinie wurde bereitgestellt, um Ihnen, Ihren Angehörigen und Freunden zu helfen, die Immuntherapie-bedingten Nebenwirkungen und ihr Management besser zu verstehen. Grundlage für die darin enthaltenen medizinischen Informationen ist die klinische Praxisleitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) für das Nebenwirkungsmanagement bei der Immuntherapie. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, welche Immuntherapien für die Art und das Stadium Ihrer Krebserkrankung in Ihrem Land verfügbar sind.

Diese Patientenleitlinie wurde von Kstorfin Medical Communications Ltd für ESMO verfasst.

© Copyright 2017 European Society for Medical Oncology. All rights reserved worldwide.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Via L. Taddei 4

6962 Viganello-Lugano

Switzerland

Tel: +41 (0)91 973 19 99

Fax: +41 (0)91 973 19 02

E-mail: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org)



**Wir helfen Ihnen, die Immuntherapie-bedingten  
Nebenwirkungen und ihr Management besser zu verstehen.**

Diese Patientenleitlinie wurde bereitgestellt, um Ihnen, Ihren Angehörigen und Freunden zu helfen, die Immuntherapie-bedingten Nebenwirkungen und ihr Management besser zu verstehen. Grundlage für die darin enthaltenen medizinischen Informationen ist die ESMO-Praxisleitlinie für das Nebenwirkungsmanagement bei der Immuntherapie.

Für mehr Informationen besuchen Sie bitte unsere Webseite unter  
**[www.esmo.org](http://www.esmo.org)**

