

Qualitätsmanagement	Hautklinik	Universitätsklinikum Erlangen 
GL: Medikamenten-Standard Checkpointinhibitoren		
Version: v07 /27.12.2019	Ersteller: Lucie Heinzerling, Frédéric Toussaint, Michael Kirchberger	QM-Fach: 12

Checkpointinhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab, Avelumab, Atezolizumab, Cemiplimab)

(Relative) Kontraindikationen:

- Autoimmun-medierte Erkrankungen: Colitis ulcerosa, M. Crohn, Autoimmunhepatitis, Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, progressive systemische Sklerodermie, Sarkoidose, Autoimmun-Vaskulitiden, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose
- Organ-transplantierte Patienten (Möglichkeit der Abstoßung des transplantierten Organs)
- Aktueller Kinderwunsch, Schwangerschaft/Stillzeit

Immunmedierte Nebenwirkungen können in jedem Organsystem auftreten: gastrointestinal (Diarrhoe, Colitis, Hepatitis), kutan, ophthalmologisch, Nephritis/Nierenversagen, Neuropathien, Meningitis, Endokrinopathien (Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz, Hyper- oder Hypothyreose, Diabetes), kardiale Nebenwirkungen (Risikofaktoren abfragen), hämolytische Anämie, Pneumonitis, Arthritis. Sie unterscheiden sich phänotypisch von den bekannten Autoimmunerkrankungen.

Patient:

- Aufklärung über Nebenwirkungen und Notwendigkeit, den Behandler rasch über neue Symptome in Kenntnis zu setzen (auch außerhalb der regulären Dienstzeiten), da Nebenwirkungen prompter Abklärung und Behandlung bedürfen (potentiell tödlich).
- Information, dass Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren bei Absetzen wegen Nebenwirkungen nicht verschlechtert ist und Nebenwirkungen häufig reversibel sind.

Dosierungen:

Feste Dosierung (für Monotherapie oder nach Kombinationsphase):

- Nivolumab 240 mg i.v. über 30 Min alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen
- Pembrolizumab 200 mg i.v. über 30 Min alle 3 Wochen oder 400 mg i.v. über 30 Min alle 6 Wochen

Feste Dosierung (für Monotherapie):

- SCC: Cemiplimab 350 mg i.v. über 30 Min alle 3 Wochen
- MCC: Avelumab: 800 mg i.v. über 60 Min alle 2 Wochen. Prämedikation (v.a. bei ersten 4 Infusionen) 30 Min vor Infusion (1000 mg Paracetamol i.v. und 2 mg Clemastinfumarat i.v.)
- UC/NSCLC: Atezolizumab: 840 mg i.v. alle 2 Wochen oder 1680 mg alle 4 Wochen über 60 Min, wenn gut vertragen Folgeinfusionen über 30 Min. Bei Avelumab kommt es in 17% zu infusionsbedingten Reaktionen.

Kombiniert Nivolumab (oder Pembrolizumab) und Ipilimumab:

- Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. über 60 Min und Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. über 60 Min alle 3 Wochen
- Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. über 30 Min und Ipilimumab 1 mg/kg KG i.v. über 60 Min alle 3 Wochen oder Ipilimumab nur 4 Gaben (Woche 1, 3, 6 und 9), danach feste Dosierung anti-PD1 Antikörper

Gewichtsadaptierte Dosierung:

- Ipilimumab (Monotherapie): 3 mg/kg KG i.v. über 90 Min in Woche 1, 3, 6 und 9
- (Nivolumab: 3 mg/kg KG i.v. über 60 Min alle 2 Wochen)
- (Pembrolizumab: 2 mg/kg KG i.v. über 30 Min alle 3 Wochen)

Die Infusionen werden unter Überwachung der Vitalparameter und in Notfallbereitschaft verabreicht.

Qualitätsmanagement	Hautklinik	Universitätsklinikum Erlangen 
GL: Medikamenten-Standard Checkpointinhibitoren		
Version: v07 /27.12.2019	Ersteller: Lucie Heinzerling, Frédéric Toussaint, Michael Kirchberger	QM-Fach: 12

Empfohlene Laborkontrollen vor und unter Checkpoint-Inhibitortherapie

	Vor Beginn der Therapie	Kombinations- phase (wöchentlich)	Vor jeder Infusion	Nach Therapiestopp (alle 3 Wochen für mind. 1 Jahr)
Differential-Blutbild	x	x	x	x
Elektrolyte (Na, K, Cl, Ca)	x	x	x	x
GOT, GPT, GGT, Harnstoff, Bilirubin (direkt/gesamt)	x	x	x	x
LDH, Amylase, Lipase, Glukose	x	x	x	x
Kreatinin	x	x	x	x
CK ^a	x	x	x	x
Troponin-T, NT-pro BNP	x		x	
TSH, fT4	x		x	x
CRP	x			
Quick	x			
Hep. B/C, HIV, CMV, EBV	x			
Rheumafaktor, ANA, ANCA	x			
Tumormarker (z.B. S100B, MIA)	x		x	
Urinstatus	x	x	x	x
Schwangerschaftstest	x			
Echokardiografie ^b (bei kardiovaskulärem Risiko; inkl. Global longitudinal strain - GLS)	x			

^a wenn erhöht, aufschlüsseln; ^b Eingeschränkte systolische Ejektionsfraktion: Beginn bzw. Erweiterung der kardioprotektiven Therapie (ACE-Hemmer/ Angiotensin-Rezeptor-Blocker, 2.Linie β -Blocker). Kontrolle Echokardiographie vor dem 3. Zyklus.

Nebenwirkungen und Handling:

Schweregrad anhand der NCI-CTCAE Kriterien bestimmen:

https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

Generell:

Vor jeder Infusion Anamnese und orientierende Untersuchung sowie Kontrolle der Laborwerte. Die zeitnahe und ausführliche Abklärung jeglicher Symptome ist entscheidend für den klinischen Verlauf. Frühe Intervention verkürzt Dauer und Schwere der Nebenwirkungen.

Zeitpunkt der Nebenwirkung (Median nach Therapiebeginn):

Kutane 2-3 Wochen

Gastrointestinale 8 Wochen

Pneumonitis 10 Wochen

Hepatitis 6 Wochen

Endokrinopathien 6-16 Wochen

Nebenwirkungen können zu jedem Zeitpunkt und auch nach dem Therapiestopp auftreten!

Qualitätsmanagement	Hautklinik	Universitätsklinikum Erlangen 
GL: Medikamenten-Standard Checkpointinhibitoren		
Version: v07 /27.12.2019	Ersteller: Lucie Heinzerling, Frédéric Toussaint, Michael Kirchberger	QM-Fach: 12

Autoimmun-Colitis

Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Blut im Stuhl, Bauchschmerzen, harte Bauchdecke

Abklärung: Elektrolyte, Kreatinin, BB, CRP; infektiös: im Stuhl (Leukozyten, Clostridium difficile-Toxin, Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Norovirus, ggf. Parasiten/Wurmeier), CMV-PCR, Ausschluss Perforation (z.B. Abdomen-Leeraufnahme, ggf. CT-Abdomen); wenn Symptome schwer und persistierend: gastroenterologische Vorstellung mit Koloskopie/Rektosigmoidoskopie (ggf. mit Biopsie inkl. CMV-Färbung), Voruntersuchungen für Infliximab (Quantiferontest; s. Medikamentenstandard).

Therapie:

Grad 1/2 (bis 6 Stuhlgänge zusätzlich pro Tag): Flüssigkeitsersatz und Prednisolon 1 mg/kg KG tgl. p.o.. Bei ausbleibender Besserung oder Symptomen länger als 2 Tage: Auslassen der nächsten Checkpoint-Inhibitorinfusion und ggf. wie Grad 3 behandeln.

Grad 3/4: Methylprednisolon (1-2 mg/kg KG tgl.). Bei ausbleibender Besserung innerhalb 3-5 Tagen: Infliximab 5 mg/kg KG i.v.; ggf. stationäre Aufnahme und parenterale Ernährung, Checkpoint-Inhibitor-Therapie dauerhaft absetzen

Autoimmun-Hepatitis

Symptome: Müdigkeit, Transaminasenerhöhungen, evtl. Abdominalschmerzen, Nausea, Ikterus

Abklärung: infektiös? toxisch? Hepatitis B/C, CMV, GOT, GPT, AP, GGT, Albumin, Bilirubin (direkt und gesamt), Quick-Wert, ANAs, SMA.

Therapie:

Grad 1/2: GOT oder GPT > 3-5 x ULN (upper limit of normal) und/oder Gesamtbilirubin > 1,5-3 x ULN; Abdomensonografie ggf. mit Leberbiopsie, Prednisolon 1 mg/kg KG tgl. p.o.,

Grad 3/4: GOT oder GPT > 5 x ULN und/oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN: Methylprednisolon 1-2 mg/kg KG tgl. i.v., Checkpoint-Inhibitortherapie dauerhaft absetzen; bei ausbleibender Besserung trotz Steroiden innerhalb von 3-5 Tagen Mycophenolat-Mofetil z.B. 500-1000 mg p.o. alle 12 h, Anti-Thymozyten-Globulin

Autoimmun-Pneumonitis

Symptome: Atembeschwerden, Husten, Dyspnoe, Hypoxie, radiologische Veränderungen.

Abklärung: infektiös? krankheitsbedingt (z.B. Pleuraerguss)? CT-Thorax, ggf. bronchoalveoläre Lavage, Lungenfunktionstestung

Therapie:

Grad 1 (nur radiologische Veränderungen): engmaschige Kontrolle der Symptome alle 3 Tage, ggf. pneumologische Vorstellung

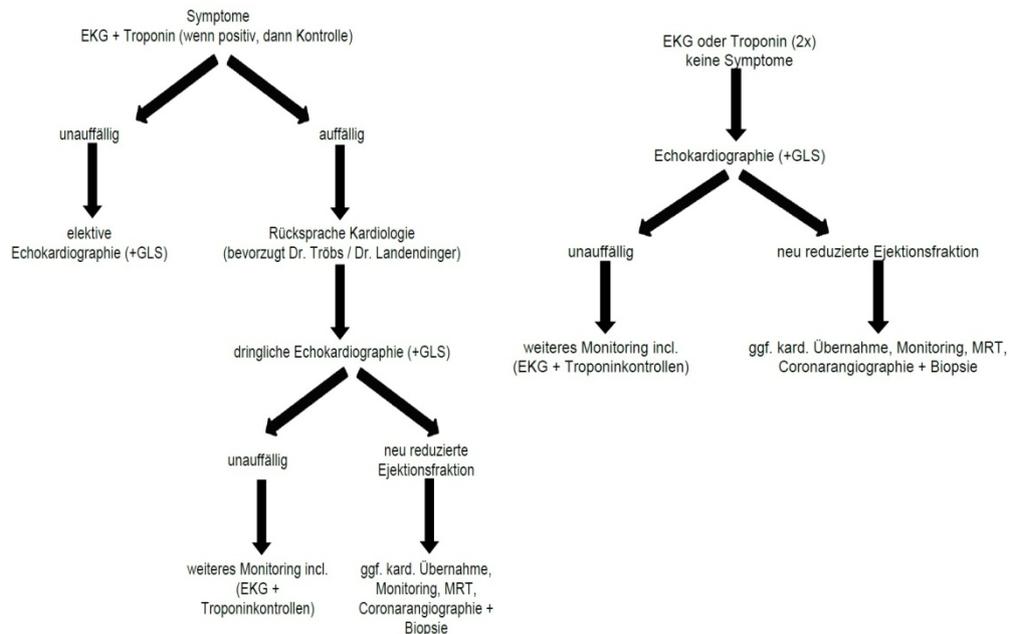
Grad 2 (leichte Dyspnoe, Husten oder Brustschmerz): Prednisolon 1 mg/kg KG tgl. p.o., pneumologische Vorstellung, Checkpoint-Inhibitortherapie verschieben, tgl. Kontrolle der Symptome, ggf. Bronchoskopie

Grad 3/4 (schwere Hypoxie): Methylprednisolon 2-4 mg/kg KG tgl. p.o., Sauerstoffgabe, Checkpoint-Inhibitortherapie absetzen, stationäre Aufnahme, pneumologische und infektiologische Vorstellung, ggf. Bronchoskopie

Autoimmun-Myokarditis und kardiale Nebenwirkungen

Symptome: Schwäche, Dyspnoe, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, thorakale Schmerzen

Abklärung: CK, Troponin-T, NT-pro BNP, Anti-Titin, Foxp3⁺ T-Zellen, Caspase 3, kardiologische Vorstellung, EKG, Echokardiografie inkl. Global longitudinal strain (GLS), ggf. Kardio-MRT/-PET, ggf. Herzkatheteruntersuchung inkl. Herzmuskelbiopsie



Therapie: Methylprednisolon 1 mg/kg KG tgl., Kardiologische Anbindung! Ggf. intensivmedizinische Betreuung (inkl. Life vest)

Dermatitis

Symptome: Pruritus, Exanthem, selten Blasen, lichenoid Reaktionen, (SJS/TEN - Nikolski-Phänomen auslösbar: Blasen lassen sich durch Scherkraft verschieben bzw. Ablösung durch Scherkraft auf klinisch gesunder Haut)

Abklärung: Dermatologische Vorstellung mit ggf. Biopsie

Therapie:

Grad 1/2: < 30% der Körperoberfläche: topisch Steroide, bei ausbleibender Besserung nach 2 Wochen: Prednisolon 0,5-1 mg/kg KG tgl. p.o.

Grad 3/4: > 30% der Körperoberfläche: Methylprednisolon 1 mg/kg KG tgl. p.o.

Autoimmun-Nephritis

Symptome: Anstieg Nierenretentionsparameter, verminderte Urinmenge

Abklärung: Urinstatus/-sediment, Sonografie der Nieren, ggf. Biopsie

Therapie:

Grad 1: Kreatinin > ULN und > Ausgangswert: wöchentliche Kreatinin-Kontrolle

Grad 2/3: Kreatinin bis < 6 x ULN und > 1,5 Ausgangswert: Immuntherapie pausieren, Kreatinin-Kontrolle alle 3 Tage, ggf. Prednisolon 1 mg/kg KG tgl. p.o., ggf. Nierenbiopsie

Grad 4: Kreatinin bis > 6 x ULN: Immuntherapie absetzen, Kreatinin-Kontrolle tgl., ggf. Methylprednisolon 1-2 mg/kg KG tgl. p.o., nephrologische Vorstellung, ggf. Nierenbiopsie

Autoimmun-Hypophysitis

Symptome: Abgeschlagenheit, Konfusion, Elektrolytverschiebungen, Libidoverlust und Impotenz, Schwindel, Gesichtsfeldausfälle

Abklärung: Elektrolyte (Na, K, Cl), Cortisol im Serum am Morgen, ACTH, fT3, fT4, TSH, Prolaktin, Testosteron und LH (Männer), FSH (postmenopausale Frauen), Serum- und Urinosmolalität, Serum-

Qualitätsmanagement	Hautklinik	Universitätsklinikum Erlangen 
GL: Medikamenten-Standard Checkpointinhibitoren		
Version: v07 /27.12.2019	Ersteller: Lucie Heinzerling, Frédéric Toussaint, Michael Kirchberger	QM-Fach: 12

und Urinnatrium, endokrinologische Vorstellung, MRT-Schädel mit Kontrastmittel: Vergrößerung der Hypophyse vs. Metastasen

Therapie: Stationäre Aufnahme; Hormonsubstitution z.B. Hydrocortison 20-10-0 mg und Aufklärung über erhöhten Bedarf bei Stress/Infekten. Notfallausweis und Schulung!

Autoimmun-Thyreoiditis

Symptome: Fatigue, Xerosis cutis, Gewichtsveränderungen, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen

Abklärung: TSH, fT3, fT4, TPO-Antikörper, Thyreoglobulin-Antikörper, ggf. endokrinologische Vorstellung

Therapie: Hyperthyreose: nur wenn symptomatisch ggf. Betablocker, Methimazol; Checkpoint-Inhibitortherapie nur während der symptomatischen Zeit pausieren, Hypothyreose: mit L-Thyroxin substituieren.

Myositis und Myasthenie

Symptome: Paresen, Schluck-/Kaustörung, Doppelbilder, Dyspnoe

Abklärung: CK, Myoglobin, BSG, CRP, Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper, Anti-Jo-1, -Mi-2 und -SRP-Antikörper (Myositispanel), TSH. Transthorakales Echo (TTE). Neurologische Vorstellung mit Elektromyographie (EMG), ggf. Muskel-MRT und Biopsie.

Therapie:

Grad 1/2: Auslassen der nächsten Infusion. Methylprednisolon 1 mg/kg KG tgl.

Grad 3/4: Methylprednisolon 1-2 mg/kg KG tgl. und Checkpoint-Inhibitortherapie absetzen.

Arthralgien und Myalgien

Abklärung: Rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis (infektiös)? BKS, CK, Rheumafaktor, CCP-Ak, ANA und ANA-Profil, C3, C4, ANCA, HLA-B27, rheumatologische Vorstellung, Bildgebung (Sono, Röntgen, CT, MRT), ggf. Punktion. Urin: Status, Chlamydien-PCR, Stuhl bakteriologisch, Virus-Ak (Parvo-B19, Hep B/C)

Therapie: Prednisolon 1 mg/kg KG tgl. ggf. auch niedrigdosiert 5 mg/Tag, NSAR.

Polyradikuloneuritis (Guillain-Barré-Syndrom, Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) und Enzephalitiden

Symptome: u.a. Sensibilitätsstörungen, Paresen, Sprachstörungen, Wesensänderung

Abklärung: cMRT bei Enzephalitis-Verdacht, spinales MRT bei DD Neuritis, Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)/EMG bei Neuritis, Liquorpunktion mit Zytologie, Erregerdiagnostik je nach Liquorbefund. Sofortige neurologische Vorstellung.

Therapie:

GBS: Überwachung wegen autonomer Komplikationen.

Grad 1/2: Auslassen der nächsten Infusion. Steroidpuls mit Methylprednisolon 1 g i.v. für 3-5 Tage.

Grad 3/4: Steroidpuls mit Methylprednisolon 1 g i.v. für 3-5 Tage, Checkpoint-Inhibitortherapie absetzen.

Autoimmun-Veränderungen am Auge (Iritis/Uveitis/Retinopathie)

Symptome: Visusveränderungen, Sicca-Syndrom

Abklärung: Ophthalmologische Vorstellung, infektiös?

Therapie: Grad 1/2: Dexamethason-Augentropfen (z.B. Dexamethason® 2 Tage 2-5 x tgl. 1 Tropfen und anschließend 3 Tage 3 x tgl. 1 Tropfen), evtl. zur Infektionsprophylaxe Ofloxacin (z.B. Floxal®) Augensalbe (3 x tgl.). Bei Uveitis zusätzlich Scopolamin (z.B. Boro-Scopol® 1-3 x tgl. 1 Tropfen) ggf. systemische Steroide. Bei ausbleibender Besserung (trotz Therapie Grad ≥ 2 über 2 Wochen) dauerhaftes Absetzen der Checkpoint-Inhibitortherapie.

Grad 3/4: Methylprednisolon 2 mg/kg KG tgl. p.o. und Checkpoint-Inhibitortherapie absetzen

Qualitätsmanagement	Hautklinik	Universitätsklinikum Erlangen 
GL: Medikamenten-Standard Checkpointinhibitoren		
Version: v07 /27.12.2019	Ersteller: Lucie Heinzerling, Frédéric Toussaint, Michael Kirchberger	QM-Fach: 12

Autoimmun-Pankreatitis (<1%)

Symptome: Nausea, fettige Stühle

Abklärung: Lipase, internistische Vorstellung, ggf. Bildgebung (Abdomensonografie oder CT, MRCP)

Therapie: Checkpoint-Inhibitortherapie pausieren und ggf. systemische Steroide i.v., bei Grad 3/4 stationäre Aufnahme und parenterale Ernährung

Abnorme Laborparameter ohne Symptomatik (z.B. Amylase/Lipase)

Therapie: wöchentliche Kontrolle, Checkpoint-Inhibitortherapie pausieren, ggf. kurzfristig Steroide

Allgemeine Regeln für die Gabe von Steroiden zur Therapie von Nebenwirkungen einer Checkpoint-Inhibitortherapie:

Eine Therapie mit Steroiden sollte langsam über zumindest 4 Wochen ausgeschlichen werden.

- Methylprednisolon: 1 mg/kg KG tgl. für 5 Tage, bei Besserung ausschleichen; Reduktion um 20 mg jede Woche bis 20 mg, dann ausschleichen über 4 Wochen (z.B. 15 – 15 – 15 – 10 – 10 – 10 – 7,5 – 7,5 – 7,5 – 5 – 5 – 5 mg tgl.)
- in Kombination mit Calciumcarbonat/Vitamin D3 (z.B. Ideos Kautabletten® 2x1 pro tgl.)
- je nach Indikation mit Protonenpumpenhemmer (z.B. Pantoprazol® oder Omeprazol® 40 mg 1x tgl.)
- ggf. in Kombination mit Nystatin (z.B. Moronal Dragees® 3x2 pro tgl.Tag)
- Entgleisung Blutzuckerspiegel möglich, ggf. antibiotische Prophylaxe, Bewegung, wenn möglich

Bei Wiederauftreten der Symptome unter Steroidreduktion Erhöhung auf die letzte wirksame Dosierung. Bei Nichtansprechen auf Steroide prompte Eskalation der immunsuppressiven Therapie (z.B. Infliximab bei Colitis, Mycophenolat-Mofetil bei Hepatitis).