

Checkpoint durchbrochen – eine neue Ära der Rheumatologie?

Dr. med. Lisa Christ^a, PD Dr. med. Julian Schardt^b, PD Dr. med. Florian Kollert^a

^a Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital, Bern

^b Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern



Die Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Krebstherapie markiert einen Meilenstein in der Onkologie. Ihre Nebenwirkungen werden das Spektrum der Rheumatologie nachhaltig verändern und erfordern eine interdisziplinäre Behandlung.

Hintergrund

Unter dem Sammelbegriff «Immun-Checkpoints» werden Oberflächenmoleküle zusammengefasst, die für die Regulierung der adaptiven Immunantwort eine wesentliche Rolle spielen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) sind blockierende Antikörper gegen diese Oberflächenmoleküle. ICI sind im Begriff, die Onkologie zu revolutionieren und können zu langanhaltenden Remissionen selbst bei fortgeschrittenem Tumorleiden führen.

Nachdem die Gruppe von Allison bereits 1996 die Reduktion der Tumormasse durch eine Blockierung von «cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4» (CTLA-4) im Mausmodell nachweisen konnte, folgte 2011 in den USA die Zulassung von Ipilimumab, einem monoklonalen, blockierenden Antikörper gegen CTLA-4, zur Behandlung des metastasierten Melanoms [1]. Normalerweise bindet CTLA-4 an CD80/CD86 auf antigen-präsentierenden Zellen und verhindert dadurch die sogenannte «Ko-Stimulation». Eine Blockierung von CTLA-4 führt folglich zu einer «Enthemmung» oder Aktivierung von T-Zellen und damit zu einer verstärkten Immunantwort unter anderem gegen Krebszellen.

Interessanterweise wird die Modulation des inhibitorischen CTLA-4-Signals seit mehreren Jahren in der Rheumatologie angewendet – nur eben genau umgekehrt: Abatacept besteht aus der extrazellulären Domäne von CTLA-4 und führt zu einer T-Zell-Suppression. 2007 wurde Abatacept in der Schweiz zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen. Dies zeigt, wie eine zelluläre Interaktion genutzt werden kann, um Immunantworten zu verstärken (Tumorthherapie) oder abzuschwächen (Therapie von Autoimmunerkrankungen). Es erklärt auch das erhöhte Risiko des Auftretens immunologischer Nebenwirkungen unter einer ICI-Therapie.

Mittlerweile sind sechs ICI zur onkologischen Behandlung in der Schweiz zugelassen mit CTLA-4, «programmed cell death 1» (PD-1) oder «programmed cell death ligand 1» (PD-L1) als Zielstrukturen. Die Therapieindikationen nehmen stetig zu (Tab. 1). Nebenwirkungen dieser Therapie werden als «immune related adverse events» bezeichnet (irAE) und treten in allen Schweregraden bis zu 95% unter Kombinationstherapie auf, seltener unter PD-1- oder PD-L1-Monotherapie [2, 3].

«Immune related adverse events» (irAE)

Das immunologische Nebenwirkungsspektrum von ICIs kann sämtliche Organsysteme umfassen. Aus dem rheumatischen Formenkreis können Arthritiden in Form einer Mon-, einer Oligo-, ähnlich dem Befallsmuster einer Spondyloarthritis, oder in Form einer Polyarthritis, ähnlich dem Befallsmuster einer RA, auftreten. Auch das Vollbild einer Psoriasisarthritis ist beschrieben [4].

Die genaue Inzidenz von Arthritiden ist nicht bekannt. In Studien wurden Arthralgien mit einer Häufigkeit von 1–43% angegeben [5]. Klassische Antikörper wie Rheumafaktor oder anti-cyclisches citrulliniertes Peptid-Antikörper können fehlen, wobei auch Fälle einer seropositiven RA nach Beginn einer ICI-Therapie beschrieben sind [6]. Noch nicht systematisch untersucht ist hierbei, inwiefern Patienten mit solchen Nebenwirkungen bereits vor Beginn einer ICI-Therapie gewisse Autoantikörper-Risikoprofile aufweisen. Ein Zusammenhang mit dem intestinalen Mikrobiom und der Entstehung von irAEs wird in Studien suggeriert [7].

Gelegentlich findet sich eine humorale Inflammation mit dem Bild einer Polymyalgia rheumatica, vereinzelt Fälle einer Riesenzellarteriitis (RZA) wurden beschrieben. Interessant ist eine Arbeit, die eine verminderte



Lisa Christ

Tabelle 1: In der Schweiz für onkologische Behandlungen zugelassene Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Es gelten zusätzliche krankheits- und behandlungsspezifische Limitationen. Indikation zur Gabe der Medikamente erfolgt individuell durch behandelnden Facharzt.

Checkpoint target	CTLA-4	PD-1	PD-L1
Substanz	Ipilimumab ¹ , Tremelimumab	Nivolumab ² , Pembrolizumab ³	Atezolizumab ⁴ , Avelumab ⁵ , Durvalumab ⁶
Indikationen	– Fortgeschrittenes Melanom ¹ – Mesotheliom	– Fortgeschrittenes Melanom ^{2,3} – NSCLC ^{2,3} – Urothelkarzinom ³ – Hodgkin-Lymphom ^{2,3} – Kolorektales Karzinom – Nierenzellkarzinom ² – Plattenepithelkarzinom im Kopf-/Halsbereich ²	– NSCLC ^{4,6} – Merkelzellkarzinom ⁵ – Urothelkarzinom

Info: 1–6: Zulassung in der Schweiz, Stand 6.9.2018.

CTLA-4: «cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4»; PD-1: «programmed cell death 1»; PD-L1 «programmed cell death ligand 1»; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom («non-small cell lung cancer»).

Expression von PD-L1 auf dendritischen Zellen im Bereich der Gefässe von RZA-Patienten beschreibt. Damit vereinbar konnte in einem Mausmodell der RZA eine vermehrte vaskuläre Inflammation durch PD-1-Blockade gezeigt werden [8].

Neben Arthritiden sind Fälle von Sicca-Beschwerden respektive Sjögren-Syndrom (SjS) sowie Myositiden beschrieben. Teilweise zeigten die Patienten mit neu aufgetretenen Sicca-Beschwerden einen erhöhten ANA-Titer mit Nachweis von SSA-Antikörpern und in der Lippenspeicheldrüsenbiopsie eine fokale lymphozytäre Sialadenitis passend zu einem SjS [9]. Interessant ist, dass für Abatacept – also für den reziproken Wirkmechanismus – eine Phase-3-Studie beim SjS läuft.

Es bedarf weiterer Forschung, inwieweit irAEs den Phänotypen definierter rheumatologischer Erkrankungen entsprechen oder ganz neue Erscheinungsbilder darstellen.

Randomisierte Studien zur Therapie von rheumatologischen irAEs fehlen. Die Therapieentscheidung basiert meist auf kleinen Fallserien oder Expertenmeinungen. In einigen Fällen von Arthritiden unter ICI-Therapie kann eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika in Kombination mit lokalen Glukokortikoidinjektionen suffizient sein mit dem Vorteil, dass auf eine systemische Immunsuppression verzichtet werden kann. Oft sind Arthritiden jedoch nicht selbstlimitierend und persistieren auch nach Stopp der ICI-Therapie.

Neben systemischen Glukokortikoiden, die auf lange Sicht mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen, zeigen die europäischen (<https://www.esmo.org/>

guidelines) oder amerikanischen Leitlinien weitere Therapieoptionen im Falle von irAEs auf, wie Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren im Falle einer therapierefraktären Arthritis [2, 10]. Eine Therapie mit Sulfasalazin (SSZ) ist in diesem Kontext wahrscheinlich ungünstig, da vermehrte Hypersensitivitätsreaktionen auf dieses Medikament bei Patienten unter ICI-Therapie beschrieben sind. Diese Hypersensitivitätsreaktionen sind T-Zell-vermittelt, insofern scheint die «Enthemmung» der T-Zellen durch ICI-Therapien SSZ-assoziierte Nebenwirkungen zu begünstigen [11]. Inwieweit eine Beendigung der ICI-Therapie oder der Wechsel einer Kombinations- auf eine Monotherapie notwendig ist, bedarf einer sorgfältigen Evaluation aller damit assoziierten Risiken.

Diskussion

Nicht nur durch den zunehmenden Einsatz, sondern auch durch die Entwicklung neuer Indikationen und Zielstrukturen steigt die Zahl an irAEs und wird damit das Patientengut der Rheumatologie verändern.

Entscheidend für die Wahl der Therapie ist der Leidensdruck des Patienten, der erwartete Verlauf der irAE sowie der Status der Krebserkrankung. Die Therapie stellt die behandelnden Ärzte vor ein Dilemma. Abzuwägen gilt zwischen immunstimulatorischem Effekt der Tumorthherapie und Immunsuppression der irAEs. In diesem Spannungsfeld ist die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit durch Onkologen und Rheumatologen von grosser Bedeutung. Eine Therapie am Zentrumsspital in einem interdisziplinären Setting ist empfohlen. Systematische (randomisierte) Studien zum optimalen Management von rheumatologischen irAEs sind dringend notwendig, da die Zahl der Patienten mit solchen Nebenwirkungen im Klinik- und Praxisalltag stetig steigen wird.

So werden ICI den Alltag der Rheumatologie nachhaltig verändern und stellen die Rheumatologie und Onkologie vor grosse Herausforderungen. Gleichzeitig sind sie eine Chance, mehr über die pathophysiologischen Prozesse von Tumorentwicklung und Autoimmunität zu lernen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2018.03453>.

Korrespondenz:
Dr. med. Lisa Christ
Universitätsklinik für
Rheumatologie, Immunologie,
Allergologie
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 16
CH-3010 Bern
[lisa.christ\[at\]insel.ch](mailto:lisa.christ[at]insel.ch)