

Urologie 2023 · 62:71–74  
<https://doi.org/10.1007/s00120-022-02001-4>  
Angenommen: 28. November 2022  
Online publiziert: 28. Dezember 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

DGU 

# Komplikationen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei urologischen Krebspatienten – ein Kommentar

Nikolaos Pyrgidis<sup>1</sup> · Georgios Hatzichristodoulou<sup>1</sup> · Ioannis Sokolakis<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup> Urologische Klinik, Martha-Maria-Krankenhaus Nürnberg, Nürnberg, Deutschland<sup>2</sup> UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland<sup>3</sup> 2nd Department of Urology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Griechenland

## Originalpublikation

Wu Z, Chen Q, Qu L et al (2022) Adverse events of immune checkpoint inhibitors therapy for urologic cancer patients in clinical trials: a collaborative systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 81(4):414–425. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.028>

## Übersetzung

**Hintergrund.** Die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) hat die Behandlungslandschaft der urologischen Onkologie verändert. Dennoch fehlte bis jetzt ein umfassender Überblick über die Nebenwirkungen dieser Therapie.

**Ziele.** Das Ziel dieser Studie war die Bewertung der Art und der Häufigkeit von ICI bedingten Nebenwirkungen bei urologischen Krebspatienten.

**Methode.** Die Autoren führten eine umfassende systematische Literatursuche nach klinischen Studien durch, welche die Rolle der ICI-Therapie bei Patienten mit urologischen Krebserkrankungen untersuchten und zwischen Januar 2010 und September 2021 veröffentlicht wurden. Es wurden Studien eingeschlossen, die Informationen über die behandlungsassoziierten oder die immunvermittelten Nebenwirkungen zur Verfügung stellten. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurden durchgeführt. Das

Protokoll wurde in PROSPERO registriert (CRD42021276435).

**Hauptergebnisse.** Die Autoren identifizierten 2638 Studien, von denen 92 (mit 22.942 Teilnehmer) die Einschlusskriterien erfüllten. Die gepoolte Gesamtinzidenz betrug 81,6% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 78–84,7%) für behandlungsassoziierte Nebenwirkungen jeden Grades und 29,3% (95%-KI: 24,9–34,1%) für  $\geq$  Grad 3 behandlungsassoziierte Nebenwirkungen nach CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Die gepoolte Gesamtinzidenz betrug 34,3% (95%-KI: 28,5–40,7%) für immunvermittelte Nebenwirkungen jeden Grades und 10,2% (95%-KI: 8,2–12,7%) für  $\geq$  Grad 3 immunvermittelte Nebenwirkungen nach CTCAE-Kriterien. In der multivariablen Analyse wurden die Krebsart, die Kombinationstherapie mit ICI und ein zusätzliches Arzneimittel, das klinische Setting (perioperativ vs. fortgeschritten/metastasiert) und die ICI-Kategorie unabhängig voneinander mit dem Auftreten von behandlungsassoziierten oder immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die Gesamtrate der behandlungsbedingten Mortalität betrug 0,94% (140 von 14.899 Teilnehmern), wobei die immunassoziierte Pneumonitis (9,3%), keimassoziierte Lungenentzündung (7,9%) und respiratorische Insuffizienz (7,1%) die häufigsten Ursachen waren. Eine immunvermittelte Mortalität trat bei 0,26% ( $n=28$  von 10.723) der

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Patienten auf. Dabei waren Pneumonitis (35,7%), Leberversagen (10,7%) und Hepatitis (7,1%) die häufigsten Ursachen.

**Schlussfolgerungen der Autoren.** Diese Studie bietet einen umfassenden Überblick über ICI-assoziierte Nebenwirkungen bei urologischen Krebspatienten. Das Spektrum und die Häufigkeit der Nebenwirkungen variieren je nach Krebsart, ICI-Kategorie, klinisches Setting und Kombinationstherapie mit ICI. Diese Ergebnisse bieten klinisch tätigen Ärzten eine Anleitung bei der Beratung und Behandlung von Patienten mit urologischen Krebserkrankungen.

**Zusammenfassung für Patienten.** Die ICI-assoziierten Nebenwirkungen treten bei einem hohen Anteil der Patienten unter dieser Therapie auf. Die Vigilanz der Ärzte und der Patienten ist entscheidend für die prompte Diagnose und die adäquate Therapie dieser Nebenwirkungen.

### Kommentar

Die Therapie mittels ICI hat in den letzten Jahren die Behandlung vieler urologischer Krebserkrankungen (v. a. Nierenzell- und Urothelkarzinom) revolutioniert. ICI sind monoklonale Antikörper, die durch Unterbrechung einer Rezeptor-Liganden-Bindung immunsupprimierende Signale „abschalten“. Auf diese Art und Weise kann das Immunsystem die entarteten Krebszellen erkennen und bekämpfen. Antikörper gegen den „programmed death-1“ (PD-1)-Rezeptor, den PD-Liganden 1 (PD-L1) und das „cytotoxic T-lymphocyte antigen-4“ (CTLA-4) haben sich als Therapie einer wachsenden Anzahl von urologischen Krebsarten etabliert. Antikörper gegen diese Rezeptoren oder Liganden können einerseits das Überleben von Tumorpatienten verlängern, andererseits induzieren diese Antikörper bei den meisten Patienten durch die Aktivierung des Immunsystems autoimmune Nebenwirkungen [5]. Bei ca. einem Drittel der Patienten können diese immunvermittelten Nebenwirkungen schwer oder sogar lebensbedrohlich sein, wie die vorliegende Studie demonstriert.

Methodologisch gesehen entspricht diese Studie den sehr hohen Ansprüchen des systematischen Reviews der

„Cochrane Collaboration“. Es geht um eine kollaborative Studie aus China, Spanien, Italien, USA, Kanada und Frankreich. Positiv hervorzuheben ist, dass es sich um sehr aktuelle Daten in einem multidisziplinären Thema handelt. Nur randomisierte oder prospektive Originalstudien wurden eingeschlossen. Interessanterweise wurden im Rahmen der Metaanalyse zahlreiche Analysen, davon multiple einarmige Forest-plot-Analysen und multivariate Analysemethoden, durchgeführt. Daher erwerben die Leser dieser Arbeit einen umfassenden Überblick über die behandlungsassoziierten Nebenwirkungen, die immunvermittelten Nebenwirkungen und die Mortalitätsraten, je nach betroffenem System, urologischer Krebsart, klinischem Setting sowie dem eingesetzten ICI oder der generellen ICI-Kategorie [6].

Das wesentliche Problem der Aussagekraft der Metaanalyseergebnisse bezüglich der zugrunde liegenden Daten ist die Feststellung von Nebenwirkungen ohne strenge Standardisierung. Insbesondere war die Einordnung der Nebenwirkungen als immunvermittelt in den eingeschlossenen Studien subjektiv und konnte je nach Prüfarzt variieren. Es muss betont werden, dass Überschneidungen zwischen behandlungsassoziierten und immunvermittelten Nebenwirkungen existieren können. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wurde durch zusätzliche Limitationen eingeschränkt. So wurden Beobachtungsstudien mit geringer Patientenzahl und mit kurzer Nachbeobachtungszeit eingeschlossen. Dazu wurden Einschränkungen bezüglich der Sprache (nur englische Sprache) und der Publikationsart (nur Volltextartikel) der eingeschlossenen Studien gemacht. Ebenso wurden die meisten zugrunde liegenden Studien mit einem hohen Biasrisiko bewertet. Außerdem wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz der durchgeführten Analysen nicht nach dem GRADE-Score bewertet.

Trotz der sich daraus ergebenden niedrigen Evidenzqualität sind die Ergebnisse dieser Metaanalyse bedeutsam. Insbesondere deuten sie darauf hin, dass Checkpoint-Inhibitoren auch erhebliche Nebenwirkungen aufweisen können. Laut den multiplen Forest-plot-Analysen sind Hautausschlag (13,8%), Hypothyreose

(11%), Diarrhö (10,4%), Pruritus (7,2%), Transaminasenanstieg (ca. 7%), Hyperthyreose (5,5%), Pneumonitis (3,3%), Kolitis (2,9%) und Hepatitis (2,7%) die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen bei Patienten mit urologischen Krebserkrankungen unter der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Darüber hinaus sind schwere Hautreaktionen (ca. 3%), Diarrhö (2,7%), Transaminasenanstieg (ca. 2,5%), Kolitis (1,8%), Hepatitis (1,7%), Pneumonitis (1,1%) und Nebenniereninsuffizienz (1,1%) die häufigsten lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen. Die häufigsten Todesfälle sind durch die respiratorische oder die gastrointestinale Toxizität der Checkpoint-Inhibitoren bedingt.

Bezüglich der Komplikationen ergibt sich zusätzlich die Problematik, dass sich die Toxizitätsprofile der Checkpoint-Inhibitoren mit den Toxizitätsprofilen anderer Therapiemodalitäten (Tyrosinkinaseinhibitoren, Radiatio, Chemotherapie) sowie mit Fortschreiten der Metastasierung überschneiden können. Sofern eine Zuordnung zu immunvermittelten Nebenwirkungen oder zu anderen Nebenwirkungen nicht möglich ist, empfiehlt es sich in der Praxis, die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zu unterbrechen. Anschließend kann zusätzlich, je nach Art und Schweregrad der Nebenwirkungen, eine systemische Kortikosteroidgabe begonnen werden. Das Ansprechen auf die Kortison-Therapie ist Teil der Differenzialdiagnose zwischen behandlungsassoziierten und immunvermittelten Nebenwirkungen. Kommt es zur raschen Besserung unter Kortison-Therapie, sind immunvermittelte Nebenwirkungen eher wahrscheinlich. Die richtige Zuordnung einer Nebenwirkung ist von großer Bedeutung, da schwere immunvermittelte Komplikationen zu einem permanenten Checkpoint-Inhibitoren-Therapieabbruch führen können [1].

Die genaue Pathophysiologie der immunvermittelten Nebenwirkungen der ICI-Therapie ist unbekannt. Es wird jedoch angenommen, dass es mit ihrer Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase zusammenhängt. ICI hemmen die Immunantwort durch verschiedene Mechanismen und in verschiedenen Phasen. CTLA-4 hemmt die T-Zell-Aktivierung in

einer anfänglichen Phase der Immunantwort. Im Gegensatz dazu hemmt PD-1 die T-Zell-Aktivierung in einer späteren Phase. Diese Unterschiede zwischen CTLA-4 und PD-1 spiegeln sich in der unterschiedlichen Art und dem Schweregrad von immunvermittelten Nebenwirkungen der ICI-Therapie wieder. Zum Beispiel treten Kolitis und Hypophysitis häufiger unter der Anti-CTLA-4-Therapie auf, wobei Pneumonitis und Thyreoditis unter der Anti-PD1- oder Anti-PD-L1-Therapie häufiger beobachtet werden. In den meisten Fällen sind Komplikationen bei Patienten, die mit einer Anti-CTLA-4-Therapie behandelt werden, schwerwiegender. Es bleibt jedoch noch unklar, warum diese organspezifischen Komplikationen zwischen den verschiedenen ICI-Kategorien variieren [4].

Strukturierte Nebenwirkungsregister und interdisziplinäre Zusammenarbeit können zu optimierten Behandlungskonzepten führen. Die Einstufung der Checkpoint-Inhibitoren-assoziierten Nebenwirkungen basieren auf den CTCAE-Kriterien. Bei CTCAE-Grad-1-immunvermittelten Nebenwirkungen kann meist die Therapie weitergeführt werden. Bei CTCAE-Grad 2 empfiehlt sich eine Therapieunterbrechung plus Kortikosteroid-Gabe. Bei CTCAE-Grad 3 ist die systemische Kortikosteroid-Gabe mit einer Therapieunterbrechung oder einem dauerhaften Abbruch, je nach betroffenem System, angezeigt. Bei CTCAE-Grad-4-Nebenwirkungen ist ein dauerhafter Therapieabbruch plus systemische Kortikosteroid-Gabe empfohlen. Es muss betont werden, dass Dosisreduktionen oder Dosismodifikationen für die aktuell zur Verfügung stehenden Checkpoint-Inhibitoren nicht vorgesehen sind [7].

Aufgrund des häufigen Auftretens von Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist vor der Therapieeinleitung eine umfassende Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen bezüglich Komplikationen und Verhaltensregeln erforderlich. Ziel dieser Aufklärung ist es, die Nebenwirkungen prompt zu erkennen und zu diagnostizieren sowie lebensbedrohliche Nebenwirkungen zu verhindern. Verzögerungen bei der Früherkennung und Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen können zu

einer Verschlechterung der Symptomatik und ggf. zu weiteren Komplikationen führen [3].

Da die prompte Diagnose und das adäquate Therapiemanagement der Nebenwirkungen die Morbidität und die Mortalität senken können ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bei schweren oder therapierefraktären Nebenwirkungen unbedingt zu empfehlen. Bei einer unspezifischen Verschlechterung der Symptomatik der Patienten sollte immer auch eine endokrine Nebenwirkung (Hypo- und Hyperthyreose, Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gedacht werden. Bei solchen Fällen sollte eine Bestimmung von ACTH, Kortisol, LH, FSH, Prolaktin und Estradiol beziehungsweise Testosteron erfolgen. Es muss auch betont werden, dass immunbedingte Endokrinopathien häufig irreversibel sind. Da eine dauerhafte oder zumindest langanhaltende Therapie mit Hormonersatzpräparaten notwendig sein kann, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Kollegen der Endokrinologie erforderlich. Deshalb zielt die aktuelle klinische Forschung darauf ab, neue Behandlungsmöglichkeiten zu definieren, um diese Nachteile der Checkpoint-Inhibitoren zu überwinden [2].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass, obwohl die vorliegende systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse nur Evidenz mit niedriger Vertrauenswürdigkeit bezüglich der Häufigkeit von immunvermittelten Nebenwirkungen und entsprechenden Mortalitätsraten bei urologischen Krebspatienten liefert, sich dennoch relevante Implikationen für die klinische Praxis und Forschung daraus ableiten lassen. So werden dringend qualitativ hochwertige randomisierte Studien benötigt, um eine promptere Diagnose und ein besseres Therapiemanagement bei urologischen Krebspatienten zu gewährleisten. Dies gilt auch für die Entwicklung und Etablierung neuer Checkpoint-Inhibitoren.

Januar 2023

1. Todhunter-Brown A, Hazelton C, Campbell P, et al. Conservative interventions for treating urinary incontinence in women: an Overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 2;9:CD012337. doi: 10.1002/14651858.CD012337.pub2

Fazit: There is high certainty that pelvic floor muscle training is more beneficial than control for all types of urinary incontinence for outcomes of cure or improvement and quality of life. We are moderately certain that, if pelvic floor muscle training is more intense, more frequent, with individual supervision, with/without combined with behavioural interventions with/without an adherence strategy, effectiveness is improved. [...]

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Student V Jr, Tudos Z, Studentova Z, et al. Effect of Peritoneal Fixation (PerFix) on Lymphocele Formation in Robot-assisted Radical Prostatectomy with Pelvic Lymphadenectomy: Results of a Randomized Prospective Trial. *Eur Urol.* 2022 Aug 27. pii: S0302-2838(22)02541-6. doi: 10.1016/j.eururo.2022.07.027

Fazit: In this study, we compared the rate of development of postoperative complications using the peritoneal fixation technique with that of a nonfixation control group for robot-assisted radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy. Fixation of the peritoneum should obviate the development of severe complications in the postoperative period.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

\*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

### Korrespondenzadresse



**Ass. Prof. Dr. Ioannis Sokolakis, MSc PhD  
FEBU FECSM**

2nd Department of Urology, School of  
Medicine, Aristotle University of Thessaloniki  
Thessaloniki, Griechenland  
sokolakisi@gmail.com  
isokolakis@auth.gr

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** N. Pyrgidis, G. Hatzichristodoulou und I. Sokolakis geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Zugegriffen: 21. Sept. 2022

### Literatur

1. Grimm M-O, Gottschlich T, Ali N et al (2021) Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie urologischer Tumoren. *Urologe* 60:803–815. <https://doi.org/10.1007/s00120-021-01550-4>
2. Grimm M-O, Oppel-Heuchel H, Foller S (2018) Treatment with PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors : immune-mediated side effects. *Urologe A* 57:543–551. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0635-1>
3. Heinzerling L, de Toni EN, Schett G et al (2019) Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 116:119–126. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0119>
4. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD (2018) Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 378:158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
5. Roos FC, Becker C, Stope MB et al (2018) Systemische Immuncheckpoint-Inhibition. *Urologe* 57:583–590. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0622-6>
6. Wu Z, Chen Q, Qu L et al (2022) Adverse events of immune checkpoint inhibitors therapy for urologic cancer patients in clinical trials: a collaborative systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 81:414–425. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.028>
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer