

### Autoimmunreaktion unter Checkpoint-Inhibitoren

#### Lernziele

1. Therapieauswahl für die Behandlung der Autoimmunhepatitis
2. Behandlung einer Ösophagusentzündung aufgrund eines Stents

#### ► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Charité versorgt über den Campus Virchow-Klinikum ihre drei Standorte in Berlin Mitte, Steglitz und Wedding mit Arzneimitteln.

In der Zentralen Zytostatika Abteilung werden jährlich ca. 93.000 applikationsfertige Zubereitungen sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Bereich hergestellt. Weiterhin stehen die Mitarbeiter als Ansprechpartner bei onkologisch-pharmazeutischen Fragen neben der Herstellung von Medikamenten zu Verfügung. Sie erstellen unter anderem zusammen mit den Onkologen Therapie-Ablaufpläne und sind in die Betreuung zahlreicher klinisch-onkologischer Studien eingebunden.

#### ► Bewertung

Autoimmunreaktionen unter der Gabe von Checkpoint-Inhibitoren treten leider auf und können alle Organe und Gewebe betreffen. Werden sie rechtzeitig erkannt, können sie sich komplikationslos zurückbilden. In manchen Fällen sind sie jedoch schwerwiegend oder auch persistierend, weswegen der Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten notwendig wird. Eine immunvermittelte Hepatitis, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden muss, tritt bei 39% der Patienten auf, die mit Nivolumab und Ipilimumab therapiert werden. Die Fachinformation von Opdivo® empfiehlt nur den Einsatz von Kortikosteroiden beim Auftreten einer Autoimmunreaktion.

Der in diesem Fallbericht beschriebene Patient zeigte kein Ansprechen auf Prednisolon. Aus diesem Grund mussten zusätzlich Mycophenolatmofetil und Tacrolimus eingesetzt werden. Erst durch diese Kombination konnte die Hepatitis erfolgreich behandelt werden.

#### ► Literatur

1. *Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom*
2. *Fachinformation Ipilimumab® (Oktober 2022)*
3. *Fachinformation Opdivo® (Oktober 2022)*
4. *ESMO Leitlinie Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen*
5. *weitere Fachinformationen:*
  - *Modigraf® 0,2 / 1 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Oktober 2022)*
  - *CellCept® orale Suspension (Stand: März 2023)*
  - *Predni H® Tabletten 20 mg (Stand: Juli 2022)*
6. *S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen, AWMF Reg.Nr.: 021-271.*

#### ► Autorin

Fenja Grimm  
Apotheke der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Eingereicht im: September 2023

### Autoimmunreaktion unter Checkpoint-Inhibitoren

Patientin M.F. ,61 Jahre, Körpergröße: 195 cm, Gewicht: 84,5 kg KOF: 2,13 m<sup>2</sup>

<b>Subjektive Daten/ Äußerungen (Gesamtschilderung)</b>	Starke Schluckbeschwerden, abruptes Abhusten grünlichen Schleims, immer dunkler werdender Urin	
<b>Objektive Daten (Anamnese)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Starke Erhöhung der Leberwerte in Blutbild sichtbar</li> <li>■ Makrohämaturie</li>   <li>■ Erkrankungen: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ED: 10/2021) Chemotherapie seit Oktober 2021 bis zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Palliativstation: 2 Zyklen FLO Fluorouracil 2600 mg/m<sup>2</sup> (5660 mg ad 240ml NaCl 0,9% über 24 Stunden i.v.) Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> (430 mg in 250 ml G5% über 1 Stunde i.v.) Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> (185 mg in 500 ml G5% über 2 Stunden i.v.)</li> <li>■ kein Therapieansprechen</li>   <li>■ 1 Zyklus Carboplatin AUC<sub>2</sub> (300 mg in 500 ml G5% über 1 Stunde i.v.) Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> (110 mg in 250 ml NaCl 0,9% über 1 Stunde i.v.)</li> <li>■ kein Therapieansprechen</li>   <li>■ Nivolumab 360 mg absolut in 100 ml NaCl 0,9% über 30 Minuten i.v. (dreiwöchentlich)</li>   <li>■ nach einem dreiviertel Jahr Hinzunahme von Ipilimumab 1 mg/kg Körpergewicht alle 6 Wochen (86 mg in 50 ml NaCl 0,9% i.v. 30 Minuten)</li>   <li>■ November 2022: Einlage eines Ösophagusstents</li> </ul>	
<b>Ärztliche Verordnungen (Medikation, klinische Ernährung etc.) und Therapieziele</b>	<b>ÄVO</b> Aufnahme auf die Palliativstation Therapiestart mit Prednisolon 2 mg/kg KG  Ceftriaxon 1g            1-0-0 Metronidazol 600mg   1-0-0	<b>Therapieziele</b> Behandlung der Autoimmunhepatitis  entspricht den Empfehlungen der Fachinfor- mation  antibiotische Behandlung der Infektion antibiotische Behandlung der Infektion Ceftriaxon lt. Fachinformation zur Behand- lung akuter Exazerbationen bei Patienten mit COPD. Metronidazol zur Behandlung von Infektio- nen mit Anaerobiern

### Autoimmunreaktion unter Checkpoint-Inhibitoren

	<p>Tramadol aus der Schmerzmedikation entfernen</p> <p>Neueinstellung auf: Fentanyl TTS 24µg/h Wechsel alle drei Tage Fentanyl sublingual 200 µg bis zu 4x tgl. Metamizol 500 mg 1-1-1-1</p> <p>Breischluck Omeprazol 40 mg 1-0-0-0</p>	<p>Anpassung der Schmerzmedikation nach WHO-Stufenschema</p> <p>Überprüfung, ob Patient unter einem Reflux leidet</p>
<p><b>Analyse und Plan</b> <b>Wirksamkeit der Tumortherapie (OP, Strahlen- und Chemotherapie und biologische Therapie)</b> <b>Fatigue-Syndrom</b> <b>Antiemetische Therapie</b> <b>Knochenmarkdepression</b> <b>Tumorschmerz</b> <b>Stomatitis</b> <b>Ernährungszustand</b> <b>Applikationsprobleme</b> <b>Alopezie</b> <b>Spezielle Begleitmaßnahmen (Bisphosphonate, Harnsäuresenkung, Kortisonbehandlung)</b></p>	<p><b>Analyse/Beurteilung</b></p> <p>Leberwerte sind an Tag 4 weiter steigend, sodass man von einem Nichtansprechen des Kortisons ausgehen kann</p> <p>Entwicklung einer kortisoninduzierten Hypertonie</p> <p>Leberwerte unter Mycophenolatmofetil an Tag 21 stagnierend, aber nicht fallend</p> <p>Schmerzbeurteilung an Tag 21: Ruheschmerz = 7; Schmerzspitzen = 10</p> <p>Nach Entfernung des Stents: Schmerzspitzen = 5 Ruheschmerz = 0</p> <p>an Tag 28 erstmals fallende Leberwerte</p> <p>ca. zwei Monate nach Aufnahme Entlassung, da Leberwerte wieder in Ordnung</p>	<p><b>Plan</b></p> <p>Hinzunahme von Mycophenolatmofetil 1g (Pulver zur Herstellung einer Suspension) 1-0-0</p> <p>Amlodipin 5 mg &amp; Candesartan 16 mg jeweils p.o. 1-0-0</p> <p>Einsatz von Tacrolimus 1,0 mg p.o. morgens und abends</p> <p>Erhöhung der Tacrolimusgabe auf 2,5 mg morgens und abends nach vier Tagen</p> <p>Termin zur Positionierung des Ösophagusstents. Während der Behandlung wird der Stent entfernt, da kein Nutzen erkennbar.</p> <p>Ausschleichversuch von Prednisolon</p> <p>Ausschleichen kann zu Hause fortgesetzt werden. Heimmедikation: Prednisolon 50 mg 1-0-0 Tacrolimus 2 mg 1-0-1 Mycophenolatmofetil abgesetzt</p>

### Autoimmunreaktion unter Checkpoint-Inhibitoren

Kontrollparameter			Normwert	Aufnahmetag
	GPT	U/l	< 41	690
	GOT	U/L	< 50	410
	Gamma-GT	U/L	8-61	107
	LDH	U/L	135-250	347
	CRP	mg/l	< 5.0	19.7

Laborwerte am Aufnahmetag

	Einheit	Normwert	Aufnahmetag	Tag 4
GPT	U/l	< 41	690	876
GOT	U/L	< 50	410	404
Gamma-GT	U/L	8-61	107	211

Laborwerte vier Tage nach Beginn der Kortisontherapie

		Normwert	Tag 21	Tag der Entlassung
GPT	U/l	< 41	773	29
GOT	U/L	< 50	259	20
Gamma-GT	U/L	8-61	561	108

Beratung	Patient	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pathogene Keime, Bakterien oder Viren kann das Immunsystem von Herrn F. zurzeit nicht abwehren               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Verzicht auf rohe oder halbgare Speisen</li> <li>→ Rohmilchprodukte oder Schimmelpilzkulturen meiden</li> <li>→ Keine aufgewärmten Speisen vom Vortag, sondern stets frisch zubereitete Mahlzeiten</li> </ul> </li> <li>■ Speziell auf das Kortison bezogen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Möglichst die gesamte Tagesdosis in den frühen Morgenstunden einnehmen.</li> <li>→ Aufgrund steigender Blutzuckerspiegel auf die Zuckerezufuhr achten (Schokolade, Obst)</li> <li>→ Gut sättigende Speisen mit leicht verdaulichem Gemüse (z.B. Brokkoli)</li> <li>→ Eingeschränkte Salzzufuhr (Achtung: Hypertonierisiko)</li> </ul> </li> <li>■ Speziell auf Tacrolimus bezogen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Verstoffwechslung über CYP-Enzyme                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Grapefruit oder dessen Extrakte (Achtung auch bei Multivitaminsäften!)</li> <li>• Vermehrte Kaliumaufnahme vermeiden</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>