

# Veränderungen und Risiken neuer immunbasierter Tumorthérapien

Mit der Initiative „Nationale Dekade gegen den Krebs“ hatte sich die Bundesregierung das Ziel gesetzt, die Sterblichkeit zu reduzieren und die Heilungschancen bei bösartigen Tumorerkrankungen zu verbessern. Inzwischen zeichnen sich erste Erfolge ab, so konnten unter anderem nahezu spektakuläre Erfolge mit so genannten Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden. Ebenfalls deutlich lebensverlängernd wirken so genannte selektive BRAF-Inhibitoren (BRAFi). Gleichzeitig sind mit der zunehmend häufigeren Anwendung dieser Wirkstoffe auch die unerwünschten Wirkungen deutlicher in den Vordergrund gerückt. Die Nebenwirkungen der neuen Wirkstoffe unterscheiden sich völlig von den bisher bekannten zytotoxischen Wirkungen konventioneller Chemotherapien oder strahlentherapeutischer Maßnahmen. Aufgrund seiner immunologischen Besonderheiten ist das Auge eines der Target-Organen für diese unerwünschten Wirkungen. Prof. Uwe Pleyer, FEBO und Dr. Anne Rübsam (Berlin) stellen die Veränderung und Risiken neuer immunbasierter Tumorthérapien dar.

**T**umorerkrankungen betreffen zirka 500.000 Neuerkrankungen/Jahr und führen bei zirka 200.000 Menschen in Deutschland pro Jahr zum Tod. Die Bundesregierung hatte sich mit der Initiative „Nationale Dekade gegen den Krebs“ das Ziel gesetzt, die Sterblichkeit zu reduzieren und die Heilungschancen bei bösartigen Tumorerkrankungen zu verbessern. Inzwischen zeichnen sich erste Erfolge ab, einerseits ist die Prävalenz gesunken, vermutlich durch verstärkte Vorsorgemaßnahmen und andererseits sind zum Teil deutliche Fortschritte in der Behandlung von Tumoren erkennbar. So konnten unter anderem nahezu spektakuläre Erfolge mit so genannten Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden. Bisher als unbehandelbar geltende Malignome konnten eine deutlich verbesserte Prognose erreichen, es kann zum Teil von Heilung gesprochen werden. Ebenfalls deutlich lebensverlängernd wirken so genannte selektive BRAF-Inhibitoren (BRAFi), die überwiegend beim Hautmelanomen zugelassen sind. Gleichzeitig sind mit der zunehmend häufigeren Anwendung dieser Wirkstoffe auch die unerwünschten Wirkungen deutlicher in den Vordergrund gerückt. Dabei sind viele der Nebenwirkungen von den gleichen immunologischen Mechanismen getrieben, die für die Wirkung der Substanzen verantwortlich sind. Vor allem die Blockade von Mechanismen, die das Immunsystem supprimieren, sind für die Tumorwirksamkeit verantwortlich. Damit unterscheiden sich die Nebenwirkungen der neuen Wirkstoffe völlig von den bisher bekannten zytotoxischen Wirkungen konventioneller Chemotherapien oder strahlentherapeutischer Maßnahmen. Aufgrund seiner immunologischen Besonderheiten ist

das Auge eines der Target-Organen für diese unerwünschten Wirkungen. Mit diesem Beitrag sollen diese Veränderung und Risiken beleuchtet werden.

## Hintergrund

Das Immunsystem ist im Wesentlichen zur Kontrolle schädigender Mechanismen ausgerichtet. Dazu zählt nicht nur die Abwehr gegenüber Krankheitserregern, auch die Kontrolle von Tumorzellen ist essenzieller Bestandteil des Abwehrsystems. Mithilfe von T- und B-Zellen werden tumorassoziierte Antigene (TAA) auf Tumorzellen erkannt und die betroffenen Zellen entsprechend eliminiert. Allerdings haben viele Tumoren Strategien entwickelt, diesen Abwehrmechanismen zu entkommen, indem sie beispielsweise keine TAA präsentieren oder diese als körpereigen maskieren. Die therapeutische Nutzung des körpereigenen Immunsystems wurde durch die Entdeckung dieser Checkpoints und die Entwicklung von Checkpoint-Inhibitoren wesentlich vorangetrieben. Sie lösen die tumorbedingte Blockade wieder und stimulieren T-Lymphozyten und führen dadurch zu einer verbesserten Tumorabwehr. So können beim malignen Melanom der Haut gleich mehrere Checkpoints (Anti-PD-1/PD-L1, Anti-CTLA-4, Anti-TIM-3, Anti-LAG-3) stimuliert oder therapeutisch blockiert (CD27, CD40, GITR, CD137) werden.

Bereits seit 2011 wurde als erstes Medikament Ipilimumab zur Therapie des bislang unbehandelbaren Melanom zugelassen. Es folgte drauf als weiterer Checkpoint-Inhibitor 2015 Nivolumab für das fortgeschrittene Bronchialkarzinom. Durch beide konnte

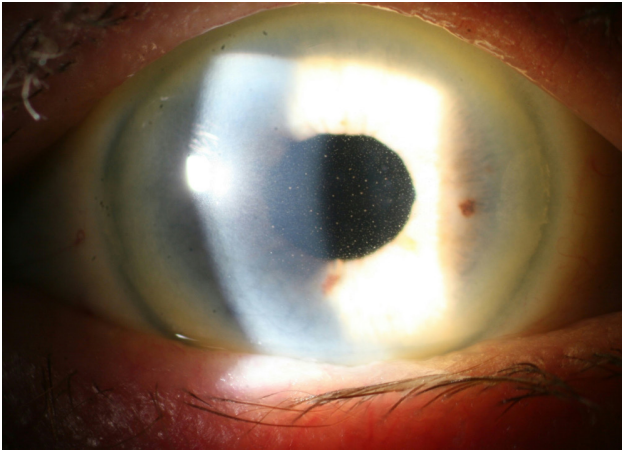


Abb. 1: Beidseitige anteriore Uveitis mit zirkulären Synechien und disseminierten Hornhautendothelpräzipitaten (ähnlich einem „Fuchs Uveitis Syndrom“). Zustand drei Monate nach Nivolumab-Behandlung bei vorbestehendem metastasiertem Melanom.

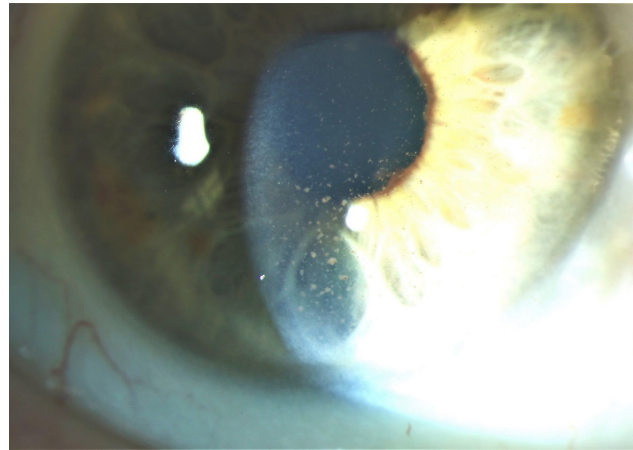


Abb. 2: Anteriore Uveitis mit disseminierten granulomatösen Hornhautendothelpräzipitaten. Zustand fünf Monate nach „Programmed Death Ligand-1 Inhibitor“-Behandlung.

die Lebenserwartung deutlich verbessert werden. Inzwischen ist das Indikationsspektrum für Immuncheckpoint-Inhibitoren deutlich erweitert worden und schließt unter anderem Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Merkelzellkarzinom, Hodgkin-Lymphom und das Blasenkarzinom ein. Bei Patienten mit metastasiertem Melanom konnten mit Ipilimumab (Anti-CTLA-4-Antikörper) oder Nivolumab (Anti-PD-1-Antikörper) oder einer Kombinationstherapie Ansprechraten von zirka 20 bis 60 Prozent erreicht werden und das Überleben um mindestens drei Jahre verlängern.

### Nebenwirkung: Autoimmunreaktion

Der Eingriff in das differenzierte Immunsystem bleibt allerdings nicht ohne unerwünschte Reaktionen und kann die Behandlung limitieren. Immuncheckpoint-Inhibitoren induzieren autoimmune Nebenwirkungen, die jedes Organsystem betreffen können. Häufig betroffene Organe sind Haut- und Schleimhaut (Kolitis, Konjunktivitis), endokrine Organe (Thyreoida oder Hypophyse) sowie das ZNS mit neurologischen Nebenwirkungen, die vor allem auch das Auge einbeziehen. Drei wesentliche Reaktionsformen können unterschieden werden:

- | Aktivierung von T-Lymphozyten mit Infiltration des entsprechenden Organs
- | Direkte Bindung der Checkpoint-Inhibitoren mit Komplementaktivierung
- | Immunreaktionen, die durch lösliche Mediatoren (Zytokine) ausgelöst werden

Zusätzlich wird vermutet, dass auch das intestinale Mikrobiom

die Entwicklung von Nebenwirkungen beeinflusst. Zwar sind diese Nebenwirkungen oft beherrschbar, allerdings ist ein Therapieabbruch bei bis zu 40 Prozent unter Kombinationstherapie berichtet worden. Auch wurden therapieassoziierte Todesfälle mitgeteilt.

### Ophthalmologische Manifestationen

Es liegen eine Reihe von Fallberichten und kleinen Kohorten vor, die ein deutlich erhöhtes Risiko okulärer Nebenwirkungen zeigen. Nicht unerwartet stehen immunologische Störungen dabei im Vordergrund. Dies betrifft intraokulare Entzündungen, das Auftreten einer Keratokonjunktivitis sicca sowie die okuläre Myasthenie. Exakte Angaben zur Häufigkeit dieser Komplikationen sind schwierig zu treffen, da hierzu keine Medikamentenregister, wie beispielsweise bei Biologika, existieren. Bei den bisherigen Mitteilungen stehen dabei intraokulare Entzündungen im Vordergrund, gefolgt vom trockenen Auge. Es muss berücksichtigt werden, dass vermutlich eine relativ hohe Dunkelziffer vorliegt, da einerseits wenig ausgeprägte Nebenwirkungen seltener berichtet werden und auch die Sorge, die lebensverlängernde Therapie könne aufgrund unerwünschter Wirkungen beendet werden.

Es stellt sich die Frage inwiefern Unterschiede in Häufigkeit und Ausprägung der unerwünschten Wirkungen bestehen und ob eine Zuordnung zu einem Präparat oder einer spezifischen Tumorentität besteht. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse aus den Meldungen zu unerwünschten Wirkungen in den USA sind orientierende Angaben verfügbar. In Tabelle 1 sind die entsprechenden Angaben aufgeführt, die auf einer Auswertung von mehr als 100 Patienten beruht. Demnach sind intraokulare Entzündungen gehäuft nach Anwendung von

Wirkstoff	Unerwünschte Wirkung	Relatives Risiko 95%-Konfidenzintervall
<b>Nivolumab</b>	Uveitis	8.73 (6.25–12.20)
	Trockenes Auge	0.62 (0.32–1.24)
	Okulare Myasthenie	22.82 (7.18–72.50)
	Eye inflammation	2.68 (1.34–5.36)
<b>Pembrolizumab</b>	Uveitis	10.80 (6.60–17.68)
	Trockenes Auge	0.21 (0.03–1.50)
	Okulare Myasthenie	20.17 (2.28145.20)
<b>Atezolizumab</b>	Uveitis	4.60 (0.65–32.76)
	Konjunktivitis	8.89 (6.07–58.81)
<b>Ipilimumab</b>	Uveitis	0.54 (7.30–15.22)
	Trockenes Auge	0.34 (0.11–1.05)
	Konjunktivitis	1.95 (0.73–5.20)

Tab. 1: Ophthalmologische Nebenwirkungen (Tabelle modifiziert nach Fang et al. 2019).

Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab zu beobachten. Ein erhöhtes Risiko für trockene Augen bestand bei Anwendung von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab. Zu einer Augenmyasthenie kam es nur unter Nivolumab und Pembrolizumab. Das Risiko einer nicht weiter differenzierten „Augenentzündung“ (vermutlich Konjunktivitis) war mit Ipilimumab, Nivolumab und Atezolizumab assoziiert. Ähnliche Häufigkeitsverteilung wurden auch bei den systemischen unerwünschten Wirkungen berichtet. So war auch hier Ipilimumab am häufigsten mit UW auffällig. Als CTLA-4-Hemmer beeinträchtigt es vor allem die Funktion von T-regulatorischen Zellen und führt zu entsprechenden (auto)immunologischen Veränderungen wie entzündlichen Darmerkrankungen. Zudem wurde auch festgestellt, dass autoimmune unerwünschte Ereignisse mit Anti-CTLA-4-Therapien dosisabhängig sind. Antikörper, die PD-1 blockieren (Avelumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Durvalumab, Nivolumab), wirken ähnlich wie CTLA-4-Inhibitoren, produzieren jedoch auch pathologische Autoantikörper. Die Synthese pathologischer Autoantikörper mit PD-1-Inhibitoren kann im Vergleich zu CTLA-4-Inhibitoren zu einer erhöhten Inzidenz entzündlicher unerwünschter Ereignisse führen. Wie

aus den Ergebnissen weiter hervorgeht, hatten nur Anti-PD-1-ICIs eine hohe Assoziation mit Myasthenia gravis während Anti-CTLA-4 wie Ipilimumab die NW nicht zeigte. Dies legt nahe, dass jeder Wirkansatz mit individuellen unerwünschten Ereignissen verbunden sein kann, die weiter untersucht werden müssen. Die bisherigen Beobachtungen können nur Assoziationen, aber keine Ursachen aufzeigen und müssen vorsichtig interpretiert werden. So kann die Beobachtung häufiger unerwünschter Wirkungen von Nivolumab auch dadurch zustande kommen, dass es am häufigsten verwendet wird.

### BRAF- und MEK-Inhibitoren

Einen anderen Wegmechanismus weisen so genannte BRAF- und MEK-Inhibitoren auf, die vor allen Dingen beim malignen Melanom verwendet werden. Hintergrund ist, dass sich bei 40 bis 60 Prozent der malignen Melanome (Schwarzer Hautkrebs) eine Veränderung (Mutation) des so genannten BRAF-Gens findet. Dies führt zu einer Aktivierung des BRAF- und des MEK-Signalweges. Diese Aktivierung bedingt eine unkontrollierte Proliferation von Melanomzellen. Vor diesem Hintergrund wurden BRAF- und MEK-Hemmer (Inhibitoren) entwickelt, die jeweils den BRAF- und den untergeordneten MEK-Signalweg blockieren und damit die Weiterleitung von Wachstumsreizen unterbinden. Innerhalb kurzer Zeit haben diese Therapien einen wichtigen Stellenwert in der Therapie des metastasierten Melanoms eingenommen. Bislang sind für Patienten mit nachweislicher BRAF-Mutation die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib zugelassen.

In den aktuellen S3-Leitlinien wird bei Patienten mit metastasiertem oder nicht operablem Melanom mit nachgewiesener BRAF-Mutation die Therapie mit einem BRAF-Hemmer in Kombination mit einem MEK-Hemmer daher empfohlen.

### Augenveränderungen

In klinischen Studien mit MEK-Inhibitoren wurden NW bei 5 bis 38 Prozent der behandelten Patienten berichtet. Während Dabrafenib das Immunsystem des Auges stört und häufig mit Uveitis in Verbindung gebracht wird, entwickeln Trametinib und andere MEK-Hemmer eine als „Klasseneffekt“ betrachtete Netzhauttoxizität (Fang et al. 2019; Méndez-Martínez et al. 2019). Dazu wurde der Begriff MEK-Retinopathie geprägt, der dosis- und zeitabhängige Netzhautnebenwirkung bei der Behandlung mit MEK-Inhibitoren betrifft. Aus den bisherigen Erfahrungen geht hervor, dass bei einem Großteil der mit BRAFi behandelten Patienten (>90 Prozent) zumindest eine therapiebedingte Nebenwirkung auftritt. Augensymptome und Befunde wie verschwommenes Sehen, Makulaödeme, Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPE), retinaler Venenverschluss, zentrale seröse Retinopathie, Glaukom und erhöhter Augeninnendruck wurden unter MEKi-The-

rapie beschrieben. Ophthalmologische Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn und immer dann erfolgen, wenn der Patient über Visusveränderung berichtet. Im Vordergrund okulärer Nebenwirkungen stehen Befunde und Symptome, die bei zentraler seröser Chorioretinopathie (RCS) berichtet werden. Damit verbunden sind oft auch Visusminderung und Farbsinnstörungen. Kurz zusammengefasst ist ein ähnliches Bild wie bei der RCS zu beobachten. Damit ist nicht nur ein klinisch wichtiges Problem charakterisiert, sondern es sind auch interessante pathophysiologische Aspekte hinzugetreten.

### Pathophysiologie

Die Beobachtungen, dass ein ähnliches Bild wie bei der RCS auftritt, hat auch Interesse an der Pathophysiologie generiert. Einige Autoren haben daher diese neurosensorischen Veränderungen mit der Bezeichnung Zentrale Seröse Retinopathie (ZSR) bezeichnet. In einer kürzlich erschienenen Analyse von

über 300 Augen mit MEKi-Therapie wurden die klinischen und morphologischen Eigenschaften sowie die damit verbundenen Veränderungen der Netzhaut, des RPE und der Aderhaut analysiert. Dabei werden die Unterschiede zwischen MEKAR und CSR diskutiert. Bereits aufgrund klinischer Befunde – ohne

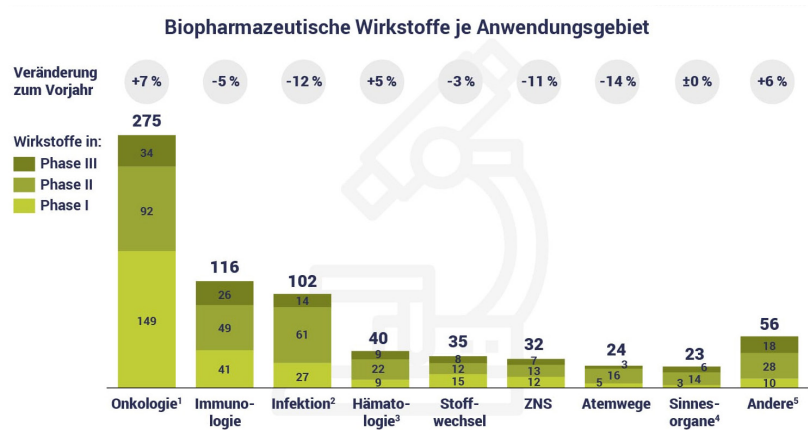


Abb. 3: Onkologie, Immunologie und Infektionen: Forschungsschwerpunkte der medizinischen Biotechnologie.

optische Kohärenztomographie – lassen sich Unterschiede feststellen:

- | Mehr als 90 Prozent der Patienten weisen gleichzeitig bilaterale Herde auf, deutlich mehr als bei RCS-Patienten (maximal 40 Prozent).
- | Bei zirka drei von vier Patienten (77 Prozent) mit MEKi lagen multifokale Flüssigkeitsherde mit einer mittleren Anzahl von sechs Herden pro Auge vor.
- | In dieser Serie sammeln sich die extrafovealen Flüssigkeitsherde hauptsächlich in der Nähe der großen Gefäßarkaden, möglicherweise aufgrund der Zugänglichkeit des Arzneimittels und der relativ höheren Konzentration in der Nähe der großen Blutgefäße.
- | Schließlich scheint die Anzahl und Lage der Herde zwischen beiden Augen relativ symmetrisch zu sein, was möglicherweise auf die systemische Ableitung der Flüssigkeitsansammlung zurückzuführen ist.
- | Auch bei Untersuchung mit der optischen Kohärenztomographie unterscheidet sich die MEKAR von RCS. In allen MEKAR-Fällen befanden sich die Flüssigkeitsansammlungen zwischen dem retinalen RPE und der Interdigitalisierungszone, einem Bereich, der die apikalen Prozesse des RPE und der äußeren Zapfensegmente umfasst.
- | Andere bei RCS häufig vorkommende OCT-Charakteristika wie Pigmentepithelabhebungen, intraretinale und choroidale „hyperreflektive dots“ wurden bei MEKAR nicht nachgewiesen.
- | Interessanterweise blieben bei nahezu allen MEKAR-Foci die RPE-, IZ- und Ellipsoidzonenschichten sowohl zum Zeitpunkt der Flüssigkeitsansammlung als auch bei ihrer Auflösung hyperreflektiv und klar unterscheidbar.

Alle diese Befunde sprechen dafür, dass eine veränderte Flüssigkeitsverteilung bei der MEK-Hemmung erfolgt. Es gibt Hinweise darauf, dass der MAPkinase Pathway die Tight junctions zwischen RPE-Zellen reguliert. Insbesondere kann der MAPkinase Pathway die Dichte von Aquaporin 1 als einen wasserspezifischen Transportkanal in den RPE-Zellen regulieren.

### Zusammenfassung

Die MEK-Retinopathie tritt normalerweise akut innerhalb der ersten Woche nach der ersten Gabe auf. Die in der MEK-Retinopathie beschriebenen Netzhautmerkmale umfassen zentrale seröse Retinopathie, seröse Netzhautablösung, zystoides Makulaödem, intraretinale Flüssigkeit und Zysten sowie verdünnte Aderhaut. Die meisten dieser Merkmale werden in der optischen Kohärenztomographie sichtbar. Die Retinopathie ist typischerweise bilateral und symmetrisch. Bei Patienten, bei denen nur ein

Auge betroffen ist, sollten daher andere Diagnosen in Betracht gezogen werden.

Die subjektiven Beschwerden bei der MEK-Retinopathie variieren von asymptomatisch bis zu verschwommenem Sehen, veränderter Farbwahrnehmung, erhöhter Lichtempfindlichkeit, Metamorphopsie und Blendung. Die Verläufe sind oft mild, kurz anhaltend, selbstlimitierend und wenig beeinträchtigend.

Die Dicke und das Volumen der zentralen Netzhaut zeigten nach Beginn der Behandlung einen dosisabhängigen Anstieg, gefolgt von einem deutlichen Rückgang auch trotz fortgesetzter Behandlung. Die Retinopathie erholt sich teilweise, bleibt aber noch viele Monate nachweisbar. Nach Langzeitbehandlung wurden Netzhautausdünnung und Netzhautatrophie beobachtet. Ein Absetzen der lebensverlängernden Behandlung mit MEK-Hemmern ist daher bei Vorliegen von SRF nicht angezeigt. Die Unterscheidung zwischen RCS und MEK-Retinopathie ist bei Tumorpatienten wichtig, da diese oft viele Medikamente gleichzeitig einnehmen und unter Stress stehen, darunter auch Glukokortikoide mit dem bekannten Risiko einer RCS. Daher ist die Kenntnis der unterschiedlichen klinischen und morphologischen Charakteristika von MEK-Retinopathie und potenzieller steroidbezogene RCS wichtig.

Es kann angenommen werden, dass die Verwendung hoch spezifischer Therapien bei unterschiedlichen Tumoren weiter expandieren. Aktuell befinden sich mehr als 130 Checkpoint-Inhibitoren in klinischer Prüfung beziehungsweise sind bereits zugelassen. Damit werden auch das Risiko und die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zunehmen. Dies betrifft häufig auch das Auge. Daher sind Kenntnisse zum Nebenwirkungsspektrum wichtig, um die Befunde und Behandlungsmöglichkeiten richtig einschätzen zu können. Gleichzeitig haben die spezifischen Wirkansätze dieser neuen Therapien auch neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie ergeben. Hier sind noch viele Fragen offengeblieben.

Aktuell werden im Rahmen einer Kohortenstudie mit Unterstützung der Sektion Uveitis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) Daten von Patienten mit unerwünschten Wirkungen bei Checkpoint-Inhibitoren zusammengeführt. Als Ansprechpartner steht Prof. Stephan Thureau, Ludwig-Maximilians-Universität München, zur Verfügung: [stephan.thureau@med.uni-muenchen.de](mailto:stephan.thureau@med.uni-muenchen.de)

Literatur auf Anfrage in der Redaktion und per AUGENSPIEGEL-App direkt abrufbar.

---

### Prof. Uwe Pleyer, FEBO

Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Augenheilkunde  
E-Mail: [uwe.pleyer@charite.de](mailto:uwe.pleyer@charite.de)