

# Nebenwirkungsmanagement aus Sicht des Endokrinologen

Peter Wolf

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel  
Klinik für Innere Medizin III  
Medizinische Universität Wien

# Disclosure

Vortragshonorar von MSD

# Background: ICI - stars in oncology

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 5, 2015 VOL. 373 NO. 19

ORIGINAL ARTICLE

Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma

Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

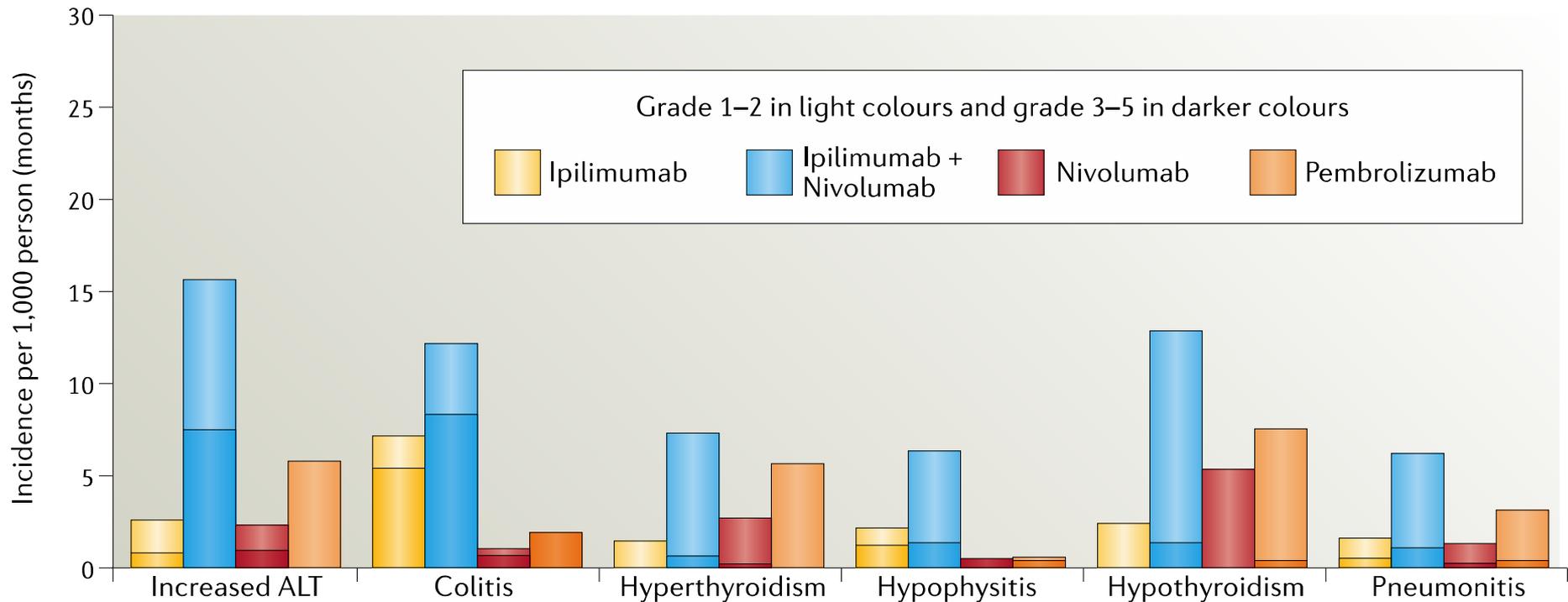
ORIGINAL ARTICLE

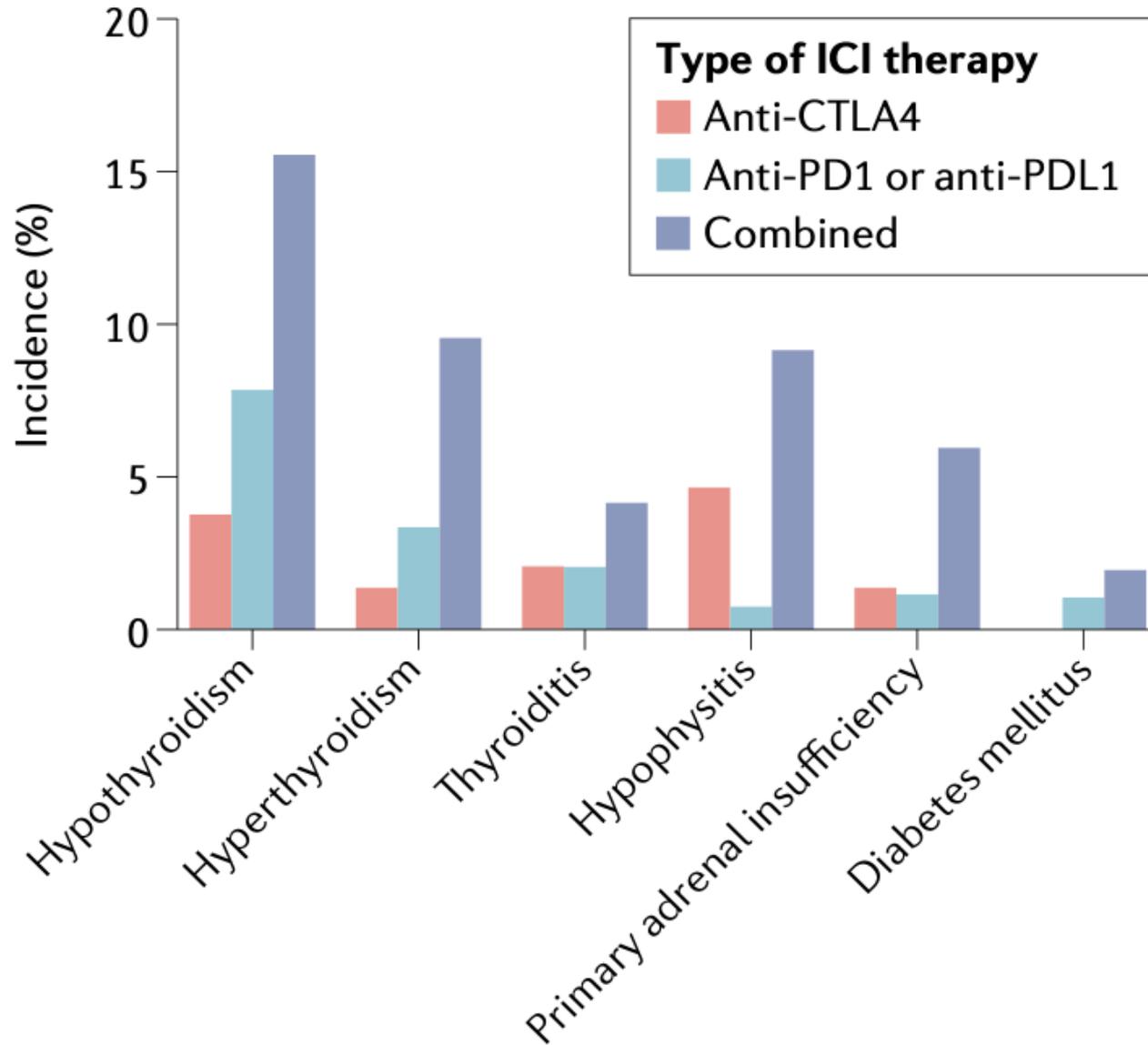
ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

# Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination





# Patientenfall



Du, die Frau XX ist so schwach und müde...

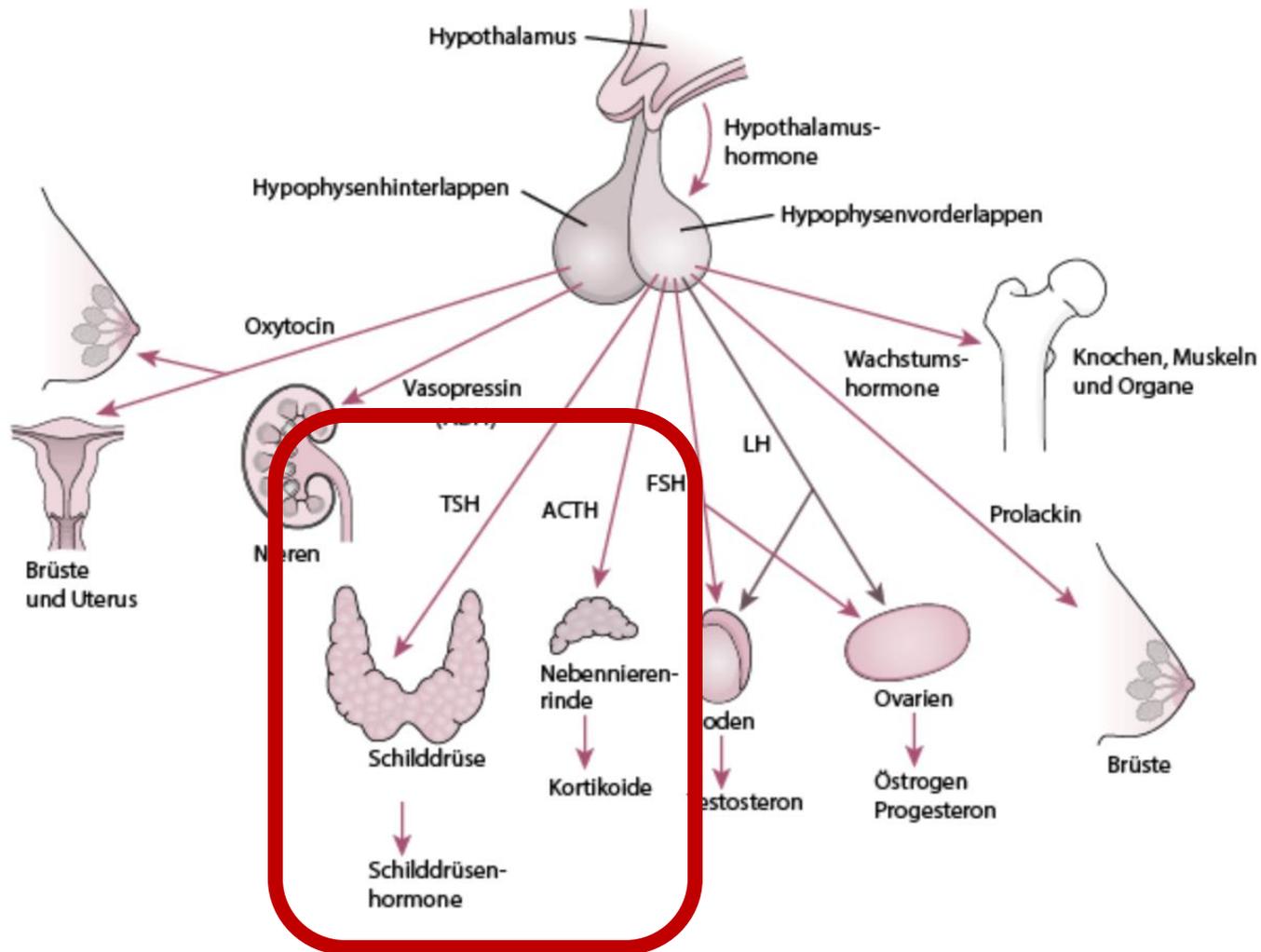
## Hormonanalytik

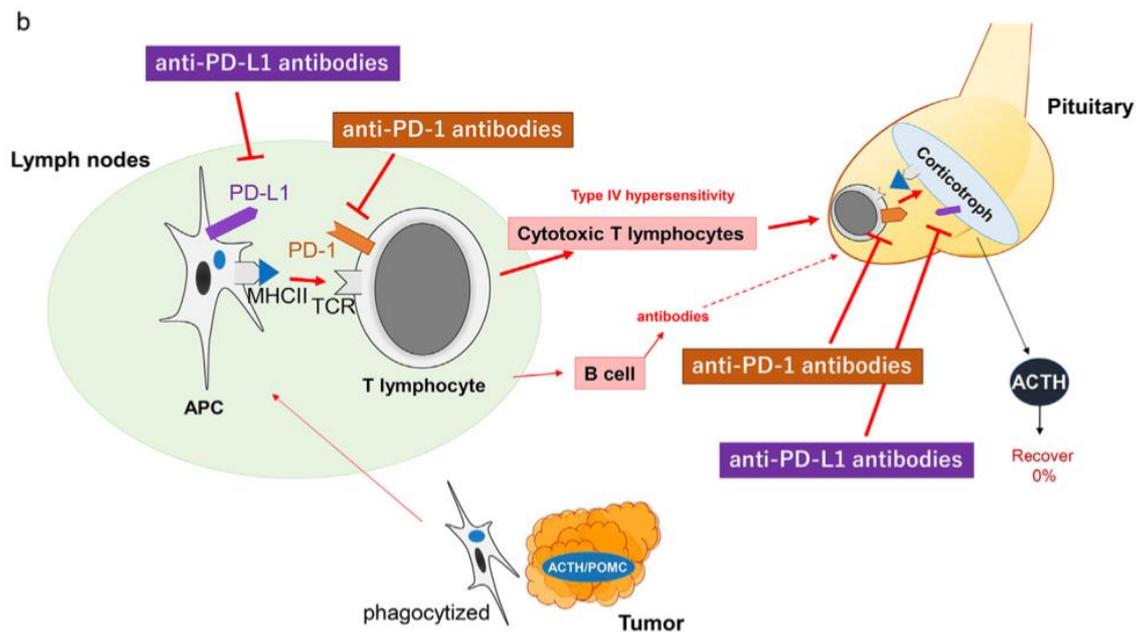
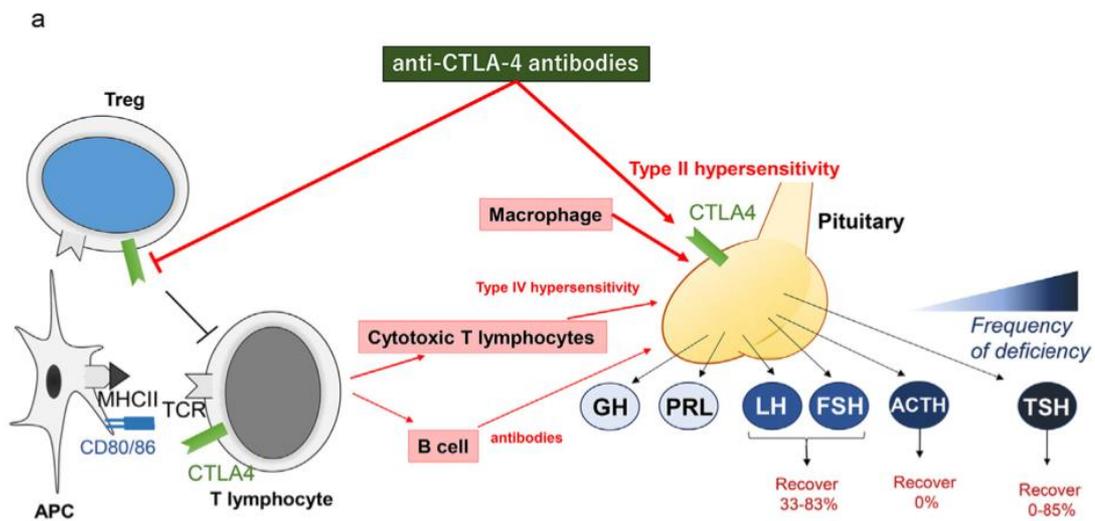
> Adrenocorticotropes Hormon	↓	2	7.2 - 63.6 pg/mL	Für Blutabnahmen zwischen 7:00 - 10:00
------------------------------	---	---	------------------	--

## Hormonanalytik

TSH	↓	0.04	0.27 - 4.2	µIU/mL
Freies T4	↓	0.59	0.76 - 1.66	ng/dL
Freies T3		3.54	2.15 - 4.12	pg/mL
Luteotropes Hormon		1.2	Follikelphase	2.4 - 12.6 mIU/mL
			Ovulationsphase	14 - 95.6 mIU/mL
			Lutealphase	1 - 11.4 mIU/mL
			Postmenopause	7.7 - 58.5 mIU/mL
Follikelstimulierendes Hormon		6.7	Follikelphase	3.5 - 12.5 mIU/mL
			Ovulationsphase	4.7 - 21.5 mIU/mL
			Lutealphase	1.7 - 7.7 mIU/mL
			Postmenopause	25.8 - 134.8 mIU/mL
Prolaktin	↓	2.7	4.8 - 23.3	ng/mL
Cortisol im Serum		0.4	Morgen ( 6:00 bis 10:00 Uhr):	
			6.24 - 18.0 µg/dL	
			Abend (16:00 bis 20:00 Uhr):	
			2.69 - 10.4 µg/dL	

# Hypothalamus / Hypophyse





# Hypophysitis

## Klinik:

- Im onkologischen Setting schwierig, da Symptome unspezifisch: Kopfschmerzen, Fatigue, Gewichtsabnahme, Hypotonie, Hyponatriämie, Schwindel
- Selten schwere Verlaufsformen mit starken Kopfschmerzen, Doppelbildern oder Gesichtsfeldausfällen
- Sehr selten Polyurie/Polydipsie

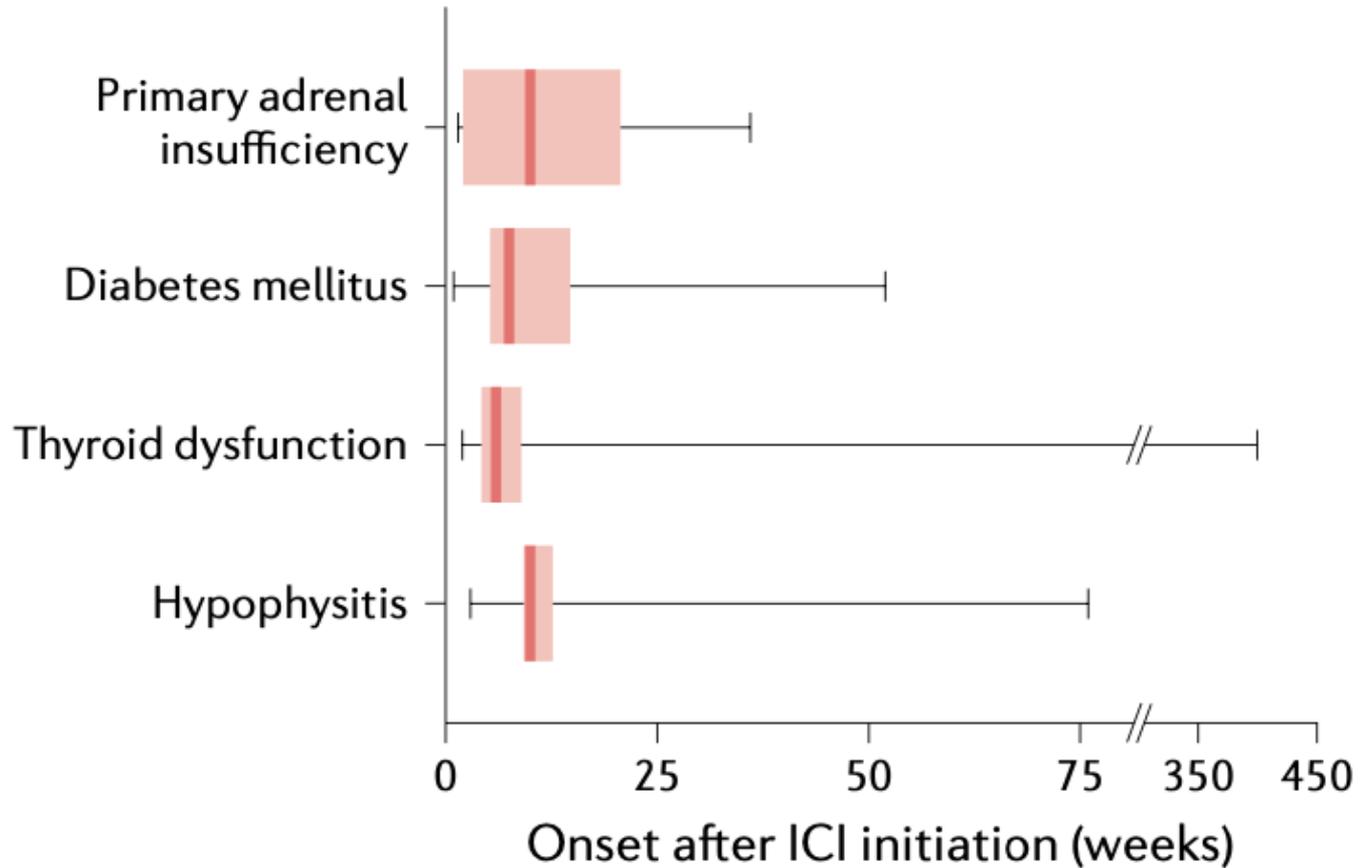
## Labor:

Cortisol und ACTH ↓ → sekundäre Nebenniereninsuffizienz

TSH und fT4 ↓ → sekundäre Hypothyreose

LH, FSH, Östrogen / Testosteron ↓ → Hypogonadismus

# Onset

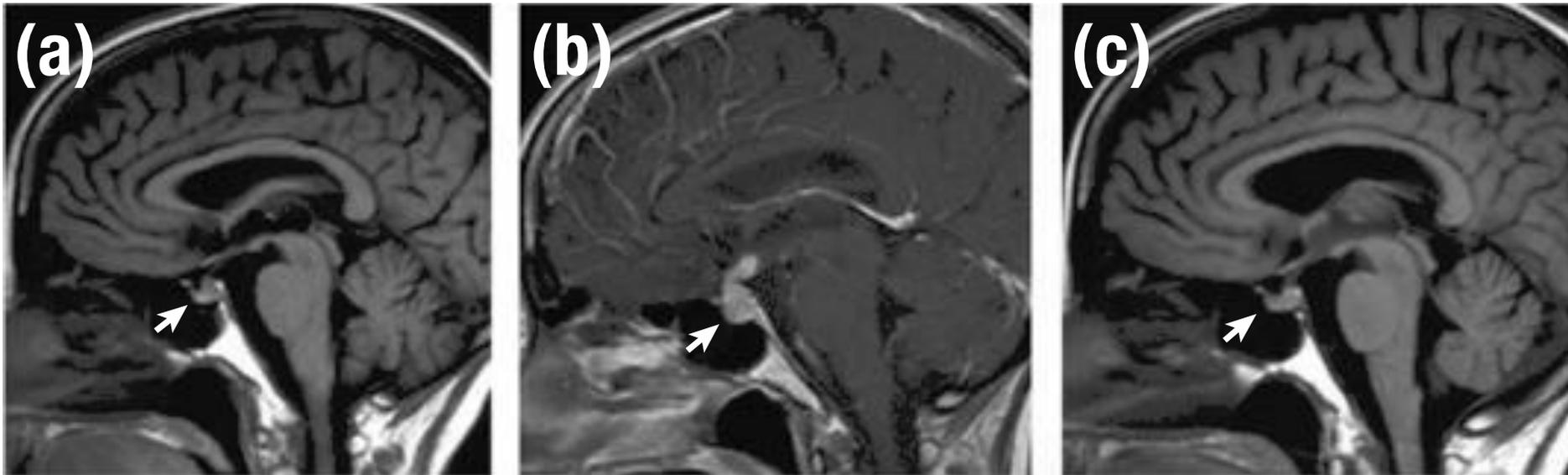


# Screening

Table 1 | Screening, testing and treatment of ICI-associated endocrinopathies

Endocrine organ	ICI	Affected hormone	Disease	Testing	Results	Treatment
Pituitary (anterior)	More common with CTLA4 blockade than with PD1–PDL1 inhibition	ACTH, TSH	Hypophysitis	Pituitary MRI if compressive symptoms, hormonal tests as below	Sellar mass, hypophyseal enlargement	Prednisone or methylprednisolone 1–2 mg/kg per day if symptoms are severe
		ACTH	Secondary adrenal insufficiency	Morning cortisol and ACTH (with symptoms or every CTLA4 cycle)	Cortisol low, ACTH low	Glucocorticoid replacement (hydrocortisone 20 mg morning and 10 mg evening, starting dose)
		TSH	Secondary hypothyroidism	TSH, free T <sub>4</sub> , (every 4–6 weeks)	TSH low or low–normal with free T <sub>4</sub> low	Levothyroxine replacement (1.6 µg/kg starting dose)
		LH or FSH	Secondary hypogonadism	Morning testosterone or oestrogen, LH, FSH (with symptoms)	Morning testosterone low on two occasions, oestrogen low, LH and FSH low	Testosterone or oestrogen replacement if not contraindicated

# Hypophysitis im MRT



# Patientenfall

## Therapie:

1. Beginn mit Hydrocortone 20 mg 1/2-1/2-0 (**WICHTIG:** Notfallausweis bzw. Aufklärung über Dosisadaptierung bei Sondersituationen! Im Notfall akut 100mg Hydrocortone i.v. als KI)
2. Nach 3 Tagen Beginn mit Thyrex 75 ug ½-o-o für eine Woche, dann 1-0-0
3. Gonadotrope Achse ev. im Verlauf bei entsprechender Symptomatik substituieren

# Addison-Krise

Notfallmedikation und Verabreichung

## Informationszettel Nebenniereninsuffizienz

Hinweis: Den Informationzettel am besten in Farbe, beidseitig und an der kurzen Kante gespiegelt ausdrucken, dann lässt sich der Zettel entlang der Faltnlinien auf die Größe des Notfallausweises zusammenfalten.

 1  
 NEBENNIERENINSUFFIZIENZ\_NOTFALL\_INFORMATION\_KINDER  
 0 BIS 2\_230112

 2  
 NEBENNIERENINSUFFIZIENZ\_NOTFALL\_INFORMATION\_KINDER  
 2 BIS 6\_230112

 3  
 NEBENNIERENINSUFFIZIENZ\_NOTFALL\_INFORMATION\_KINDER  
 UEBER 6\_230112

 4  
 NEBENNIERENINSUFFIZIENZ\_NOTFALL\_INFORMATION\_ERWACHSENE\_230112

# Erwachsene mit Nebenniereninsuffizienz

## INFORMATION FÜR PATIENT\*INNEN & ANGEHÖRIGE

Da bei Ihnen krankheitsbedingt eine Produktionsstörung der Nebennierenhormone vorliegt, müssen Sie täglich lebenswichtige Glukokortikoidhormone als Medikamente einnehmen. Dies ist eine **medizinische Leitlinie (freigegeben von der ÖGES und APEDÖ) für Sie (und ihre\*n Ärztin\*Arzt)**, wie Sie die Einnahme der Hormonpräparate in bestimmten Situationen durchführen sollen.

- Notfallkarte (Notfallausweis), diesen Informationszettel, Tabletten (Medikamente) und Notfallspritze, wenn möglich, immer bei sich tragen.
- Niemals darf die Hormontherapie mit Glukokortikoiden (z.B. Hydrocortone®) abgesetzt werden.
- Bei Erkrankungen mit Arztkontakt die Notfallkarte und diesen Informationszettel vorzeigen (eventuell auch den letzten Arztbrief).

### Fieberhafte Infekte / Erkrankungen

#### Bei Temperatur

bis 39 Grad Celsius	doppelte Tagesdosis (z.B. statt Hydrocortone 20 mg $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{4}$ dann 1- $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ ).
über 39 Grad Celsius	dreifache Tagesdosis

Die erhöhte Dosis soll für ca. 2-3 Tage (ggf. auch länger d.h. bis man sich schon deutlich besser fühlt) eingenommen werden; danach weiter mit der Dosis wie immer. Zudem bei Fieber auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr (genügend trinken!) achten.

Bei anderen Erkrankungen mit Antibiotikatherapie oder allgemeinen Erkrankungen bei denen man bettlägerig ist: doppelte Tagesdosis bis zur Besserung. Ggf. auch die von Ihren Ärzt\*innen empfohlenen Dosen.

### Stresssituationen und körperliche Anstrengungen

Bei ausgeprägten psychischen Stresssituationen wie z.B. Trauerfall oder Prüfungen (z.B. Matura) können ausnahmsweise 5 bis 10 mg Hydrocortison (z.B. 30-60 Minuten vor der Prüfung) zusätzlich zur normalen Tagesdosis eingenommen werden.

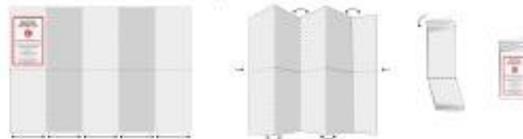
Bei ausgeprägten körperlichen Belastungen wie z.B. Marathon oder Tageswanderung sollen 30-60 Minuten vor der Belastung 5 bis 10 mg Hydrocortison zusätzlich zur normalen Tagesdosis eingenommen werden.

### Durchfall (Diarrhö) und Erbrechen

Bei Durchfall ist die Tagesdosis sofort zu verdoppeln; bei schwerem oder länger dauerndem Durchfall ist sofort die Notfallspritze mit 100 mg Hydrocortison zu verabreichen und es muss sofort ärztliche Hilfe (in erster Linie Transport mit der Rettung ins Krankenhaus) aufgesucht werden!

Bei Erbrechen ist sofort die zuvor eingenommene Dosis in dann doppelter Dosis einzunehmen. Sollte dann innerhalb von 30 Minuten wiederholt Erbrechen auftreten ist sofort die Notfallspritze mit 100 mg Hydrocortison zu verabreichen und es muss sofort ärztliche Hilfe (in erster Linie Transport mit der Rettung ins Krankenhaus) aufgesucht werden!

Bei Erbrechen und/oder Durchfall auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr (genügend trinken!) achten.



## BEHANDLUNGSLITLINIE FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

### Kleine medizinische Eingriffe

#### Operation ohne Narkose / ambulanter Eingriff / zahnärztlicher Eingriff

zusätzliche Morgendosis 1 Stunde vor dem Eingriff und dann doppelte Tagesdosis für die nächsten 24 Stunden (z.B. bei Hydrocortone 20 mg  $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{4}$ , dann am Eingriffstag  $\frac{1}{2}$  morgens,  $\frac{1}{2}$  Tablette 1 Stunde vor dem Eingriff; mittags und abends je  $\frac{1}{2}$ ; am nächsten Morgen noch 1 Tablette in der Früh und dann weiter wie immer)

**Endoskopie / Magen-Darm-Spiegelung:** bei Koloskopievorbereitung 100 mg Hydrocortison i.v./s.c. bei Beginn der Einnahme des Abführmittels; unmittelbar vor der Endoskopie 100 mg Hydrocortison i.v. (s.c.) und danach für 24 Stunden doppelte Tagesdosis. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten.

### Große Operationen

#### mit Intubationsnarkose / Traumen / Intensivaufenthalt

100 mg Hydrocortison i.v. (Handelsname Solu-Cortef® oder Hydrocortison®) direkt vor der Narkoseeinleitung/Anästhesie, danach entweder Perfusor mit 200 mg Hydrocortison über 24 Stunden oder 50 mg Hydrocortison als Bolus alle 6 Stunden bis orale Kostaufnahme wieder möglich (in der Regel bis zum Morgen des 1. postoperativen Tages), dann doppelte orale Tagesdosis für ca. 2 Tage und dann wieder normale Tagesdosis. Falls kein i.v.-Hydrocortisonpräparat verfügbar dann statt 100 mg Hydrocortison 25 mg Prednisolon (Handelsname z.B. Soludacortin®, Prednisolol®). Begleitend ausreichende Flüssigkeitszufuhr mit Elektrolyten/Glukose.

**Geburt:** 100 mg Hydrocortison i.v. bei Beginn der Wehen; dann Hydrocortison Perfusor 200 mg/24 Stunden (oder 50 mg Hydrocortison i.v. alle 6 Stunden) bis Geburt; dann doppelte Tagesdosis für 24 Stunden und dann weitere Therapie wie immer.

**ADDISON-KRISE:** SOFORT 100 mg Hydrocortison i.v. (Handelsname Solu-Cortef® oder Hydrocortison®), danach entweder Perfusor mit 200 mg Hydrocortison über 24 Stunden oder 50 mg Hydrocortison als Bolus alle 6 Stunden. Falls kein i.v. Hydrocortisonpräparat verfügbar dann statt 100 mg Hydrocortison 25 mg Prednisolon (Handelsname z.B. Soludacortin®, Prednisolol®). Bei Besserung schrittweise Dosisreduktion bzw. Umstellung auf orale Hydrocortisontherapie. SOFORT 1 Liter physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) innerhalb einer Stunde und danach weitere Flüssigkeit und evtl. Glukose 5% (cave: auf mögliche Hypoglykämie achten!) je nach individueller Situation.

**Standardtherapie:** Hydrocortison 15 bis 25 mg aufgeteilt auf 2-3 Tagesdosen, wobei ca. 50-75% der Tagesdosis in der Früh verabreicht wird. Handelsnamen sind z.B. Hydrocortone® 20 mg oder Hydrocortison® 10 mg. Bei Nichtverfügbarkeit von Hydrocortisonpräparaten kann pro 20 mg Hydrocortison (Hydrocortone®/Hydrocortison®) pro Tag 5 mg Prednisolon 1-0-0 tgl. (Handelsname z.B. Aprednisolon® oder Prednisolon®) eingenommen werden.

## Patient\*innen-Daten:

Name:

SV-Nr:

Geb-Datum:

Diagnose / Therapie:

## Notfall-Telefonnummer:

## Kontakt eines endokrinologischen Teams:

[www.oeges.at](http://www.oeges.at) > Information für Patient\*innen

- Schulungsvideo  
Notfallspritze
- Informationszettel  
zum Ausdrucken



## Treatment and follow-up of ICI-hypophysitis: central hypocortisolism

R.2.1 - In case of an acutely unwell patient treated with ICI and suspected adrenal crisis: treat with high-dose glucocorticoids

R.2.2 We recommend against the use of high dose glucocorticoids for treatment of hypophysitis (**++00**)

R.2.3 - We recommend standard glucocorticoid replacement for patients with confirmed ACTH deficiency (daily dose of 15-25 mg hydrocortisone given twice or trice daily )

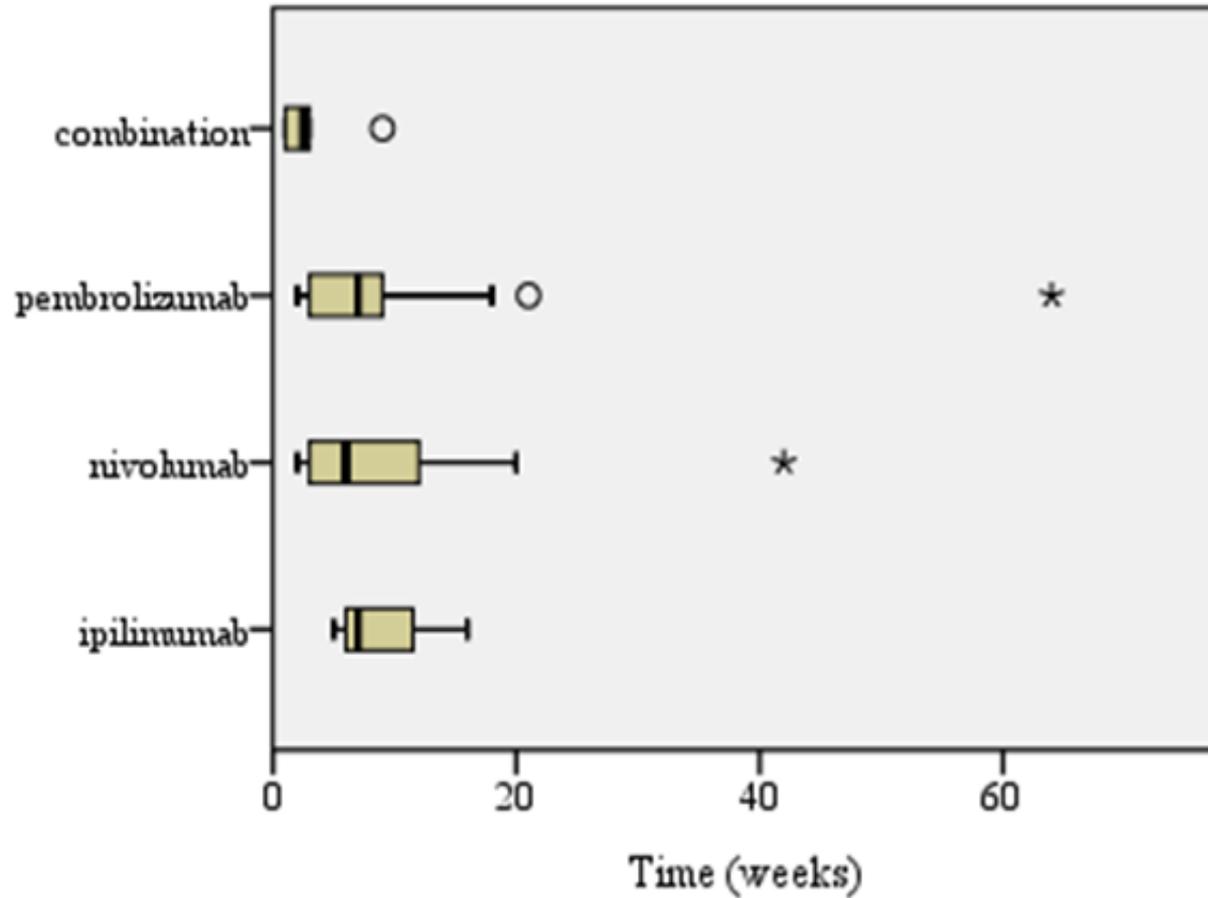
R 2.4. We recommend not stopping glucocorticoid replacement abruptly without formally checking pituitary-adrenal function, even if ICI was stopped (**good clinical practice**)

# Schilddrüse

## Hypo- und Hyperthyreose



# Onset



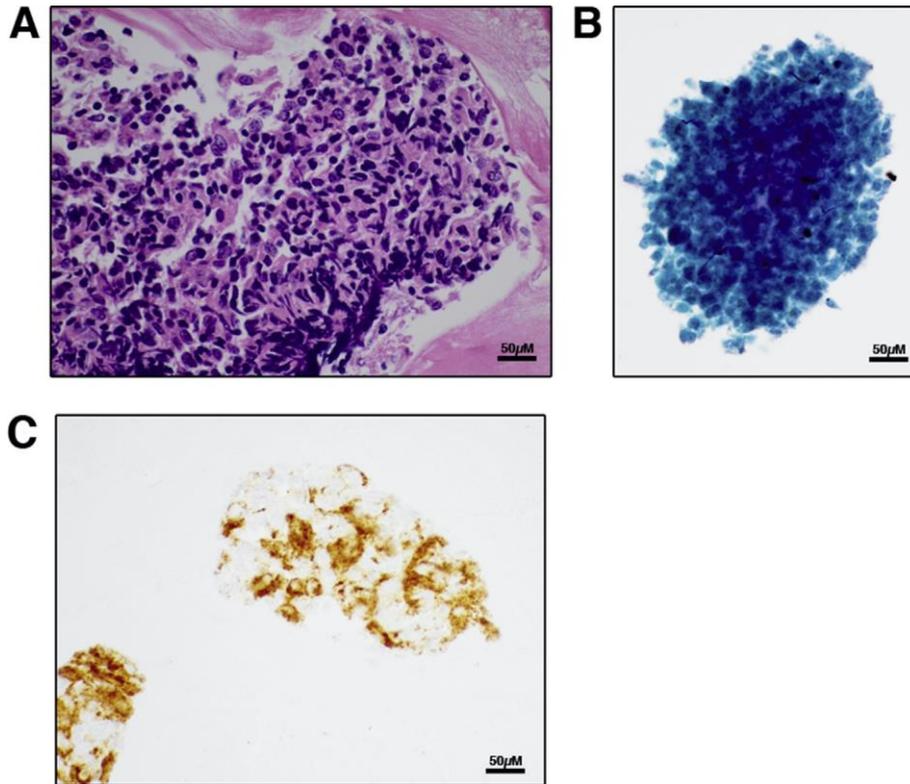
# Risikofaktoren

- BMI?
- Alter????
- Männliches Geschlecht????
- TPO-Ak / TG-Ak????

**Table 1.** Summary of Clinical and Laboratory Findings in Patients Presenting with a Transient Thyrotoxic Phase (Upper Half) or With a Hypothyroid Phase Without a Documented Thyrotoxic Phase (Lower Half).

Case	Gender	Age	Metastatic Malignancy	TSH (mIU/L) <sup>a</sup>	fT4 (pmol/L) <sup>a</sup>	fT3 (pmol/L) <sup>a</sup>	Anti-Tg <sup>b</sup>	Anti-TPO <sup>b</sup>
Presenting with Transient Thyrotoxic Phase								
1	M	51	MM	<0.05	26	7.4	Negative	Negative
2	F	57	MM	0.08	23	7.9	Positive	Positive
3	F	81	MM	0.02	21	5.0	Positive	Positive
4	F	42	MM	<0.05	17	3.2	Negative	Negative
5	M	45	MM	<0.05	31	9.4	Positive	Positive
6	F	48	MM	0.03	24	7.9	Positive	Positive
Presenting with Hypothyroid Phase, Without a Documented Thyrotoxic Phase								
7	F	51	MM	60.0	6.4	0.9	Positive	Negative
8	F	57	NSCLC	74.85	<5	1.7	Positive	N/A
9	F	60	NSCLC	7.13	25	7.0	Negative	Positive
10	M	69	NSCLC	> 100	<1	3.6	Positive	Positive

# Pathogenese



- Lymphozytäre Infiltration
- Nekrosen
- Fehlen von Follikelzellen

→ **DESTRUKTIVE  
INFLAMMATORISCHE  
THYREOIDITIS**

**Figure 1** Fine needle aspiration biopsy in thyroiditis induced by immune checkpoint therapy. (A) Hematoxylin and eosin stained cell block, showing lymphohistiocytic aggregates (600×). (B) Papanicolaou stained ThinPrep showing necrotic cells with thyroid follicular cells rare to absent (600×). (C) Immunostain for CD163 (cell block) showing epithelial cells clustered with CD163<sup>+</sup> histiocytes (600×).

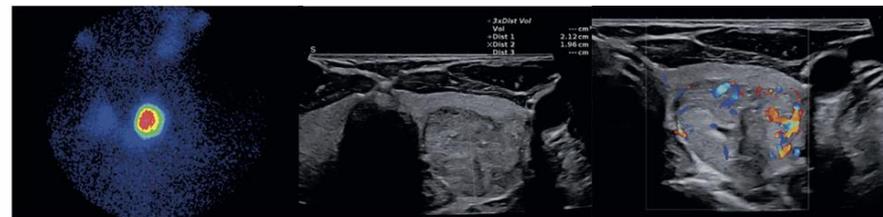
# Diagnose

- **Labor:** TSH, fT4, fT3, Schilddrüsenautoantikörper (TG-AK, TPO-AK, TRAK)
- **Sonographie:** unspezifisch; meist diffuse echoarme Schilddrüse; teilweise gesteigerte Vaskularisation
- **Szintigraphie:** reduzierter Traceruptake (cave: kein Jod innerhalb der letzten 2 Monate)

A Graves' hyperthyroidism



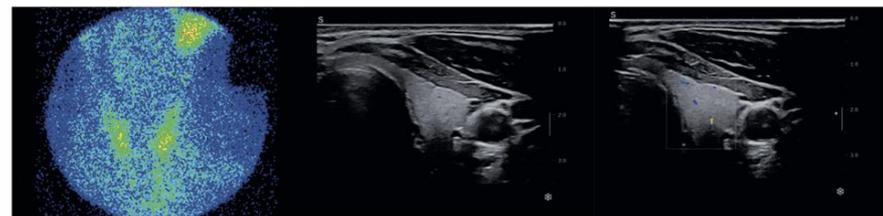
B Solitary toxic adenoma



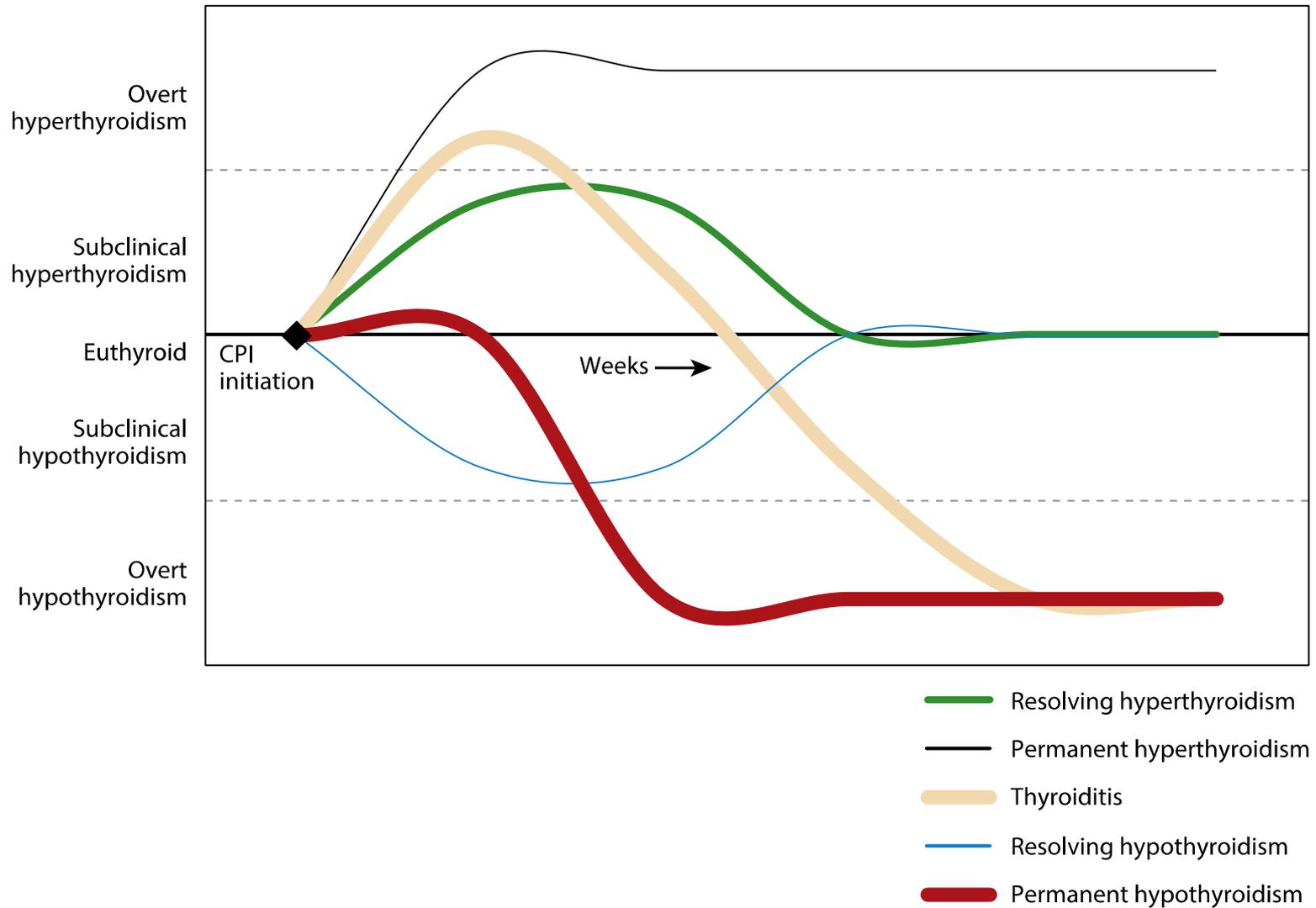
C Toxic multinodular goitre



D Destructive thyrotoxicosis



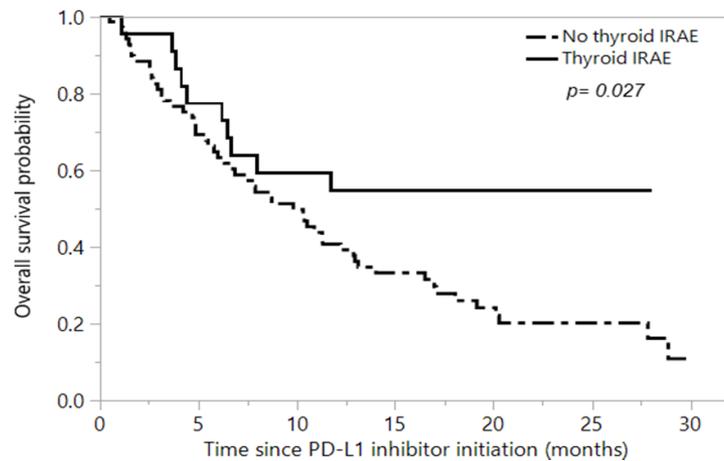
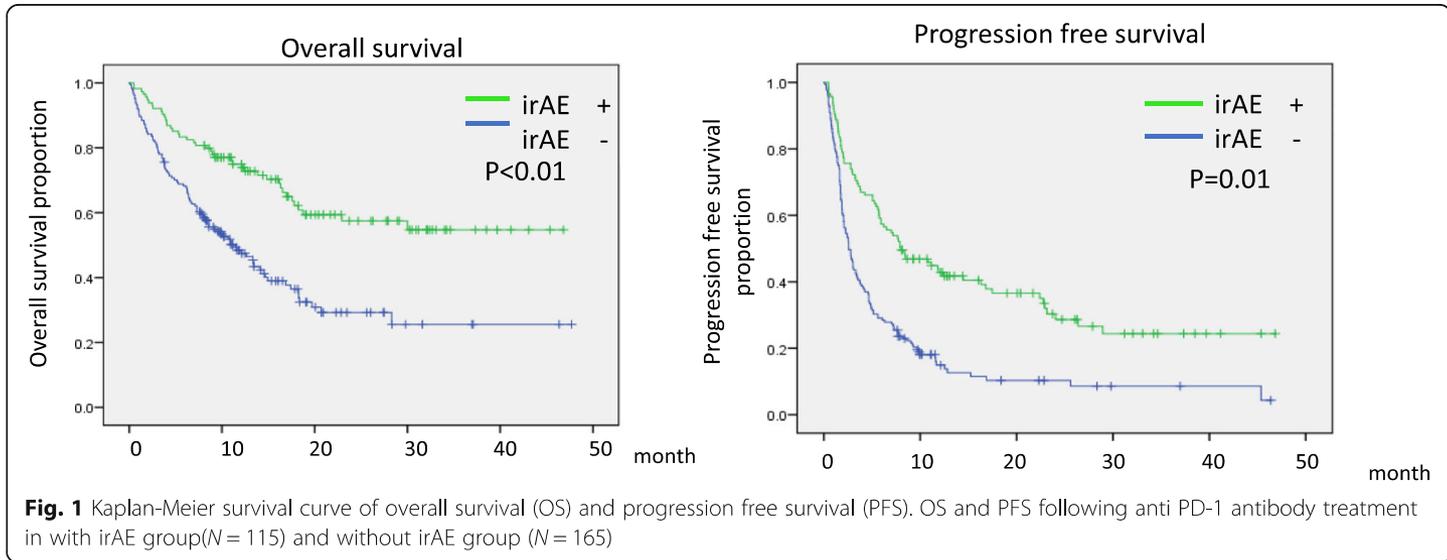
# Verlauf

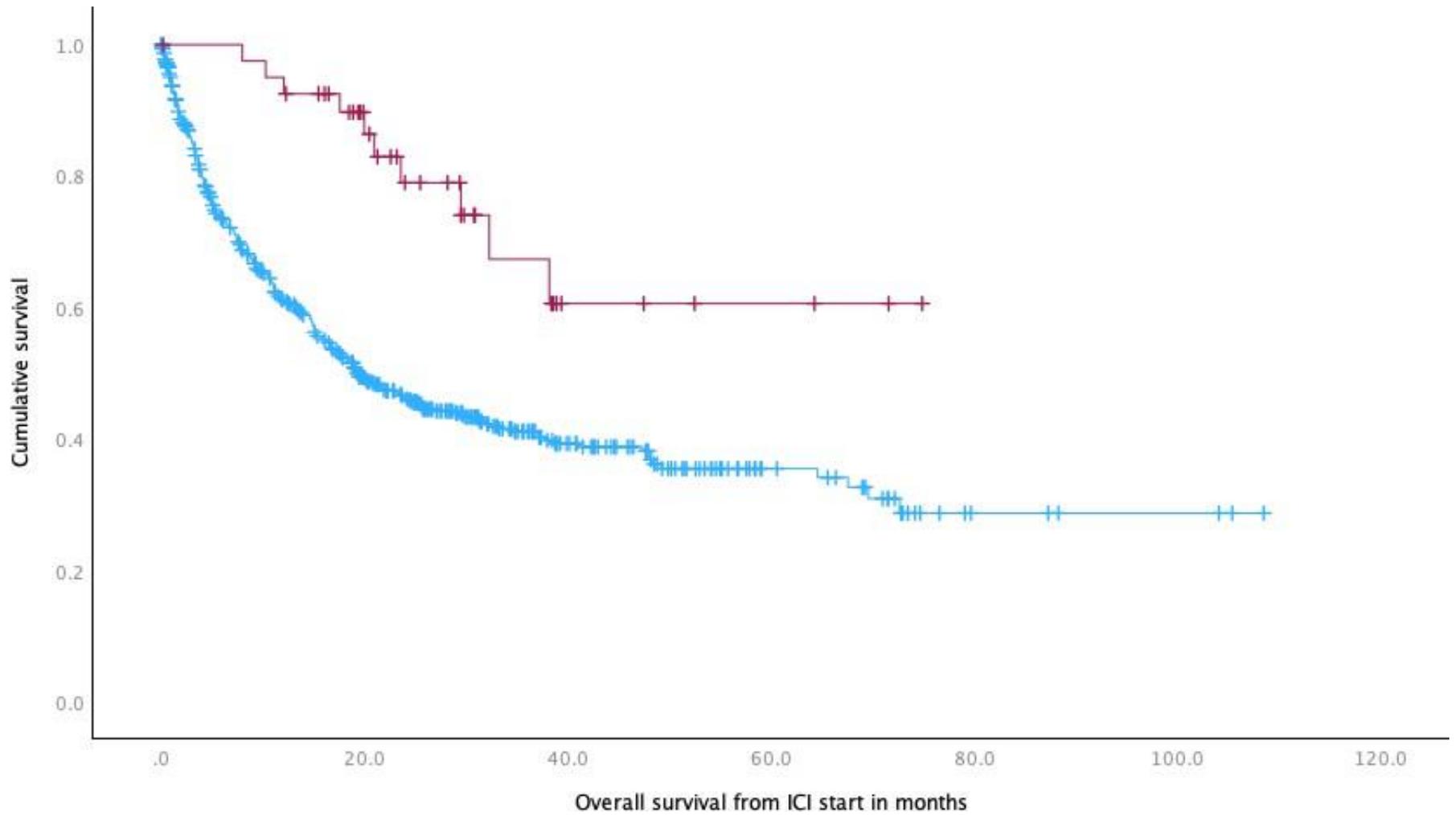


# Therapie

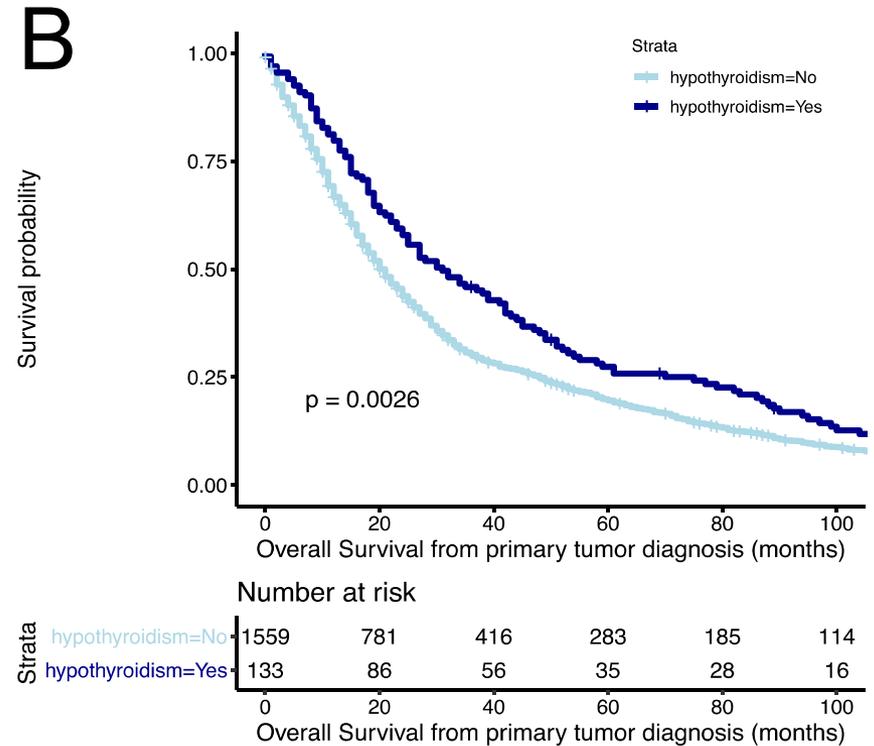
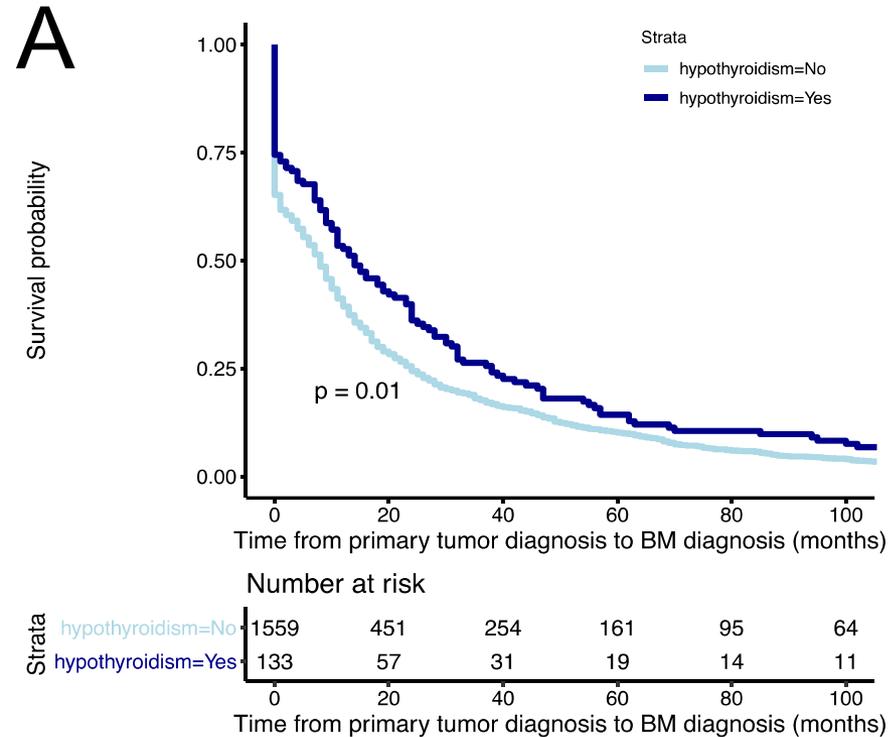
- **Destruktive Hyperthyreose:** symptomatische Therapie mit B-Blocker
- **Hypothyreose:** Substitution mit Levothyroxin bei klinischer Symptomatik oder manifester Hypothyreose
- Keine Indikation für Steroidtherapie in immunsuppressiver Dosis
- Keine Kontraindikation gegen Fortführung der Immuntherapie

# Prognose





# Prognose



# Selten:

- ICI induzierter Diabetes Mellitus
- ICI induzierte primäre Nebenniereninsuffizienz
- ICI induzierter primärer Hypoparathyreoidismus

# Frau P.H., 43 Jahre

## Blutgasanalytik

> Patiententemperatur (T)		37.00		°C
> Sauerstoff-Fraktion in (trockener) Einatmungsluft (FO2(I))		21.00		%
> pH venös	↓	7.24	7.35 - 7.43	
> pCO2 venös	↓	24.5	37 - 50	mmHg
> PO2 venös	↑	44.9	36 - 44	mmHg
> Total Hämoglobin (ctHb) venös		13.9		g/dL
> O2 Sättigung (sO2) venös		71.5	65 - 80	%
> Oxyhämoglobin (FO2Hb) venös		71.0		%
> Desoxyhämoglobin (FHHb) venös		28.2		%
> Basenüberschuß (cBase(Ecf)c) venös	↓	-16.0	-2 bis 3	mmol/L
> Standard Bicarbonat (cHCO3-(P,st)c) venös	↓	12.3	22 - 31	mmol/L
> Natrium (cNa+) Vollblut venös	↓	131.0	136 - 146	mmol/L
> Kalium (cK+) Vollblut venös	↑	4.6	3.4 - 4.5	mmol/L
> Kalzium ionisiert (cCa2+) venös		1.27	1.16 - 1.32	mmol/L
> Chlorid (cCL-) Vollblut venös		98.0	98 - 106	mmol/L
> Glucose (cGlu) Vollblut venös	↑	500.0	70 - 105	mg/dL
> Laktat (cLac) Vollblut venös	↑	2.4	0.5 - 1.6	mmol/L

## Klinische Chemie

### STOFFWECHSELDIAGNOSTIK

> HbA1c	↑	7.0	4 - 6	%
> HbA1c nach IFCC	↑	53	20 - 42	mmol/mol

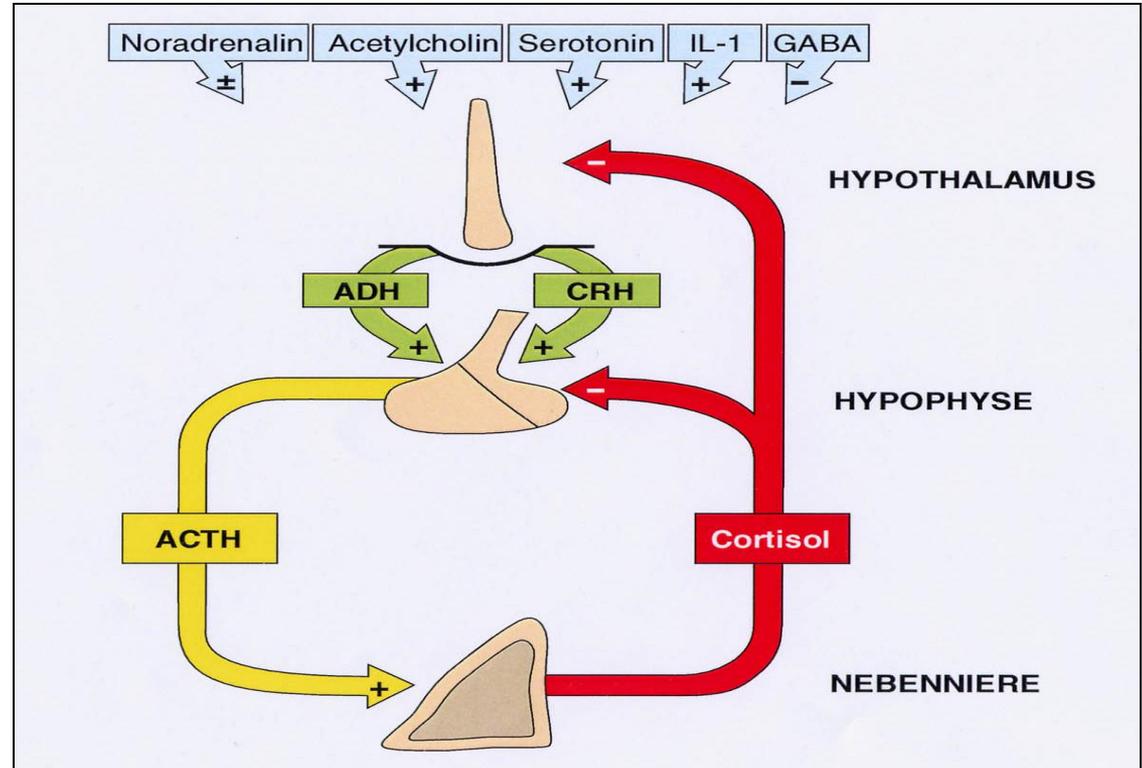
# ICI induzierter Diabetes

- rascher onset; meist akute Entgleisung bei Erstmanifestation
- Klassische T1DM Auto-Antikörper teilweise positiv
- Insulin, C-Peptid sehr niedrig

→ Therapie wie bei T1DM: initial viel Flüssigkeit im Bolus(2-3l RiLa Elomel iv) + Insulinperfusor (langsam starten mit 1 ml/h) + kontinuierliche Flüssigkeit/Elektrolytgabe (z.B.: KADCL, da viel Phosphat und Kalium)

# ICI induzierter primäre Nebenniereninsuffizienz

- Selten!
- Bislang 500 beschriebene Fälle
- Therapie mit Glukokortikoid  $\pm$  Mineralokortikoid
- Vermutlich lebenslange Therapie



# ICI induzierter Hypoparathyreoidismus

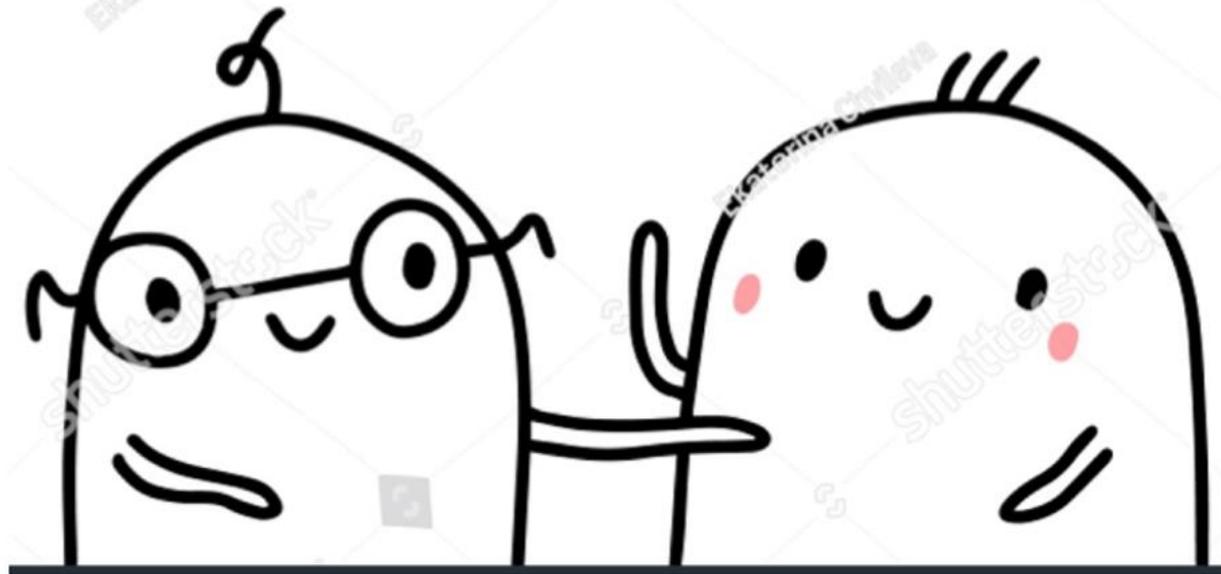
- Sehr selten!
- Womöglich AK gegen CaSR
- Hypokalzämie (Albumin korrigiert!) mit nicht erhöhtem PTH
- Klinik: Muskelkrämpfe, Schwäche, Parästhesien, QTc Verlängerung
- Therapie: Calcium und bioaktives Vitamin D

# Zusammenfassung

- ICI induzierte endokrine Nebenwirkungen sind häufig:  
Schilddrüse > Hypophyse > T1DM > Nebenniere > Nebenschilddrüse
- In den allermeisten Fällen ist keine immunsuppressive Therapie notwendig
- Therapie = (lebenslange) Substitution des jeweiligen Hormonausfalls
- **WICHTIG:** Patient\*innenschulung für Nebennierenkrisen!
- Endokrine NW sind keine KI für die Fortführung der ICI Therapie und womöglich prognostisch günstig

Endocrinologist

Oncologist



Danke für die Aufmerksamkeit!!

[peter.wolf@meduniwien.ac.at](mailto:peter.wolf@meduniwien.ac.at)