

Nebenwirkungen durch Immun-Checkpoint- Inhibitoren

Dr. med. Rucsandra Dobrota, Oberärztin

Klinik für Rheumatologie, Rheumaworkshop, 25.09.2025, Zürich

Agenda

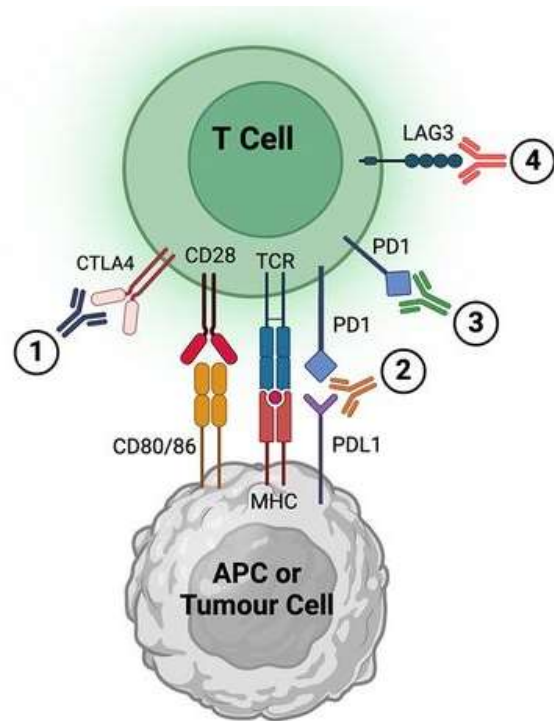
1. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)

2. Nebenwirkungen durch ICI

- Überblick
- Arthritis
- Myositis
- Seltenerer rheumatologische Nebenwirkungen

3. Das Wichtigste für die Praxis

Immunecheckpoint-Inhibitoren



c: Sustained T cell activation via inhibition of regulatory molecules.

①		CTLA-4 inhibitors • Ipilimumab • Tremelimumab
②		PD-L1 inhibitors • Atezolizumab • Avelumab • Durvalumab
③		PD-1 inhibitors • Nivolumab • Pembrolizumab • Cemiplimab • Dostarlimab • Retifanlimab • Toripalimab
④		LAG-3 inhibitors • Relatlimab

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

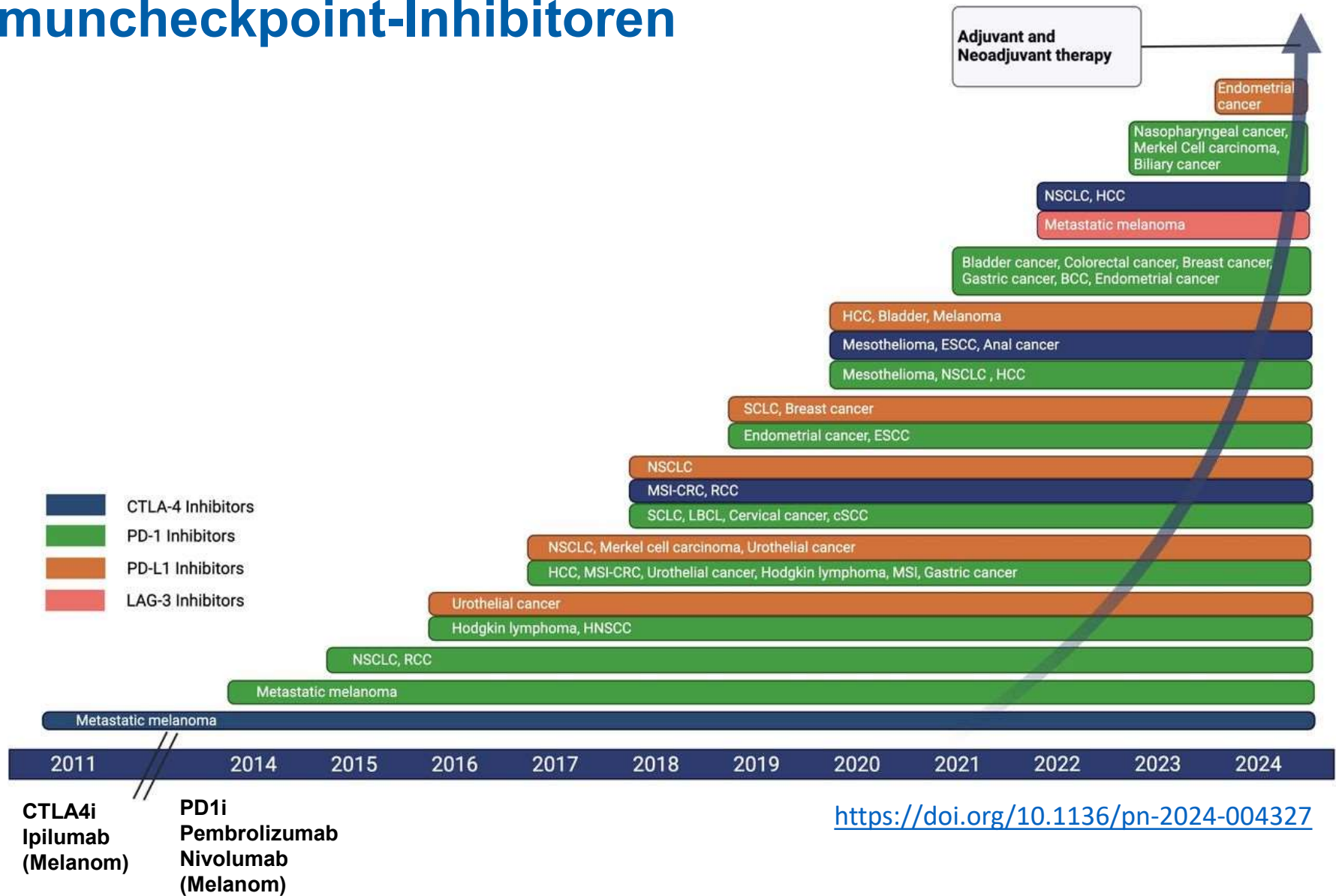
PD-1, programmed death protein 1

PD-L1, programmed death ligand 1

LAG-3, lymphocyte activation gene 3

<https://doi.org/10.1136/pn-2024-004327>

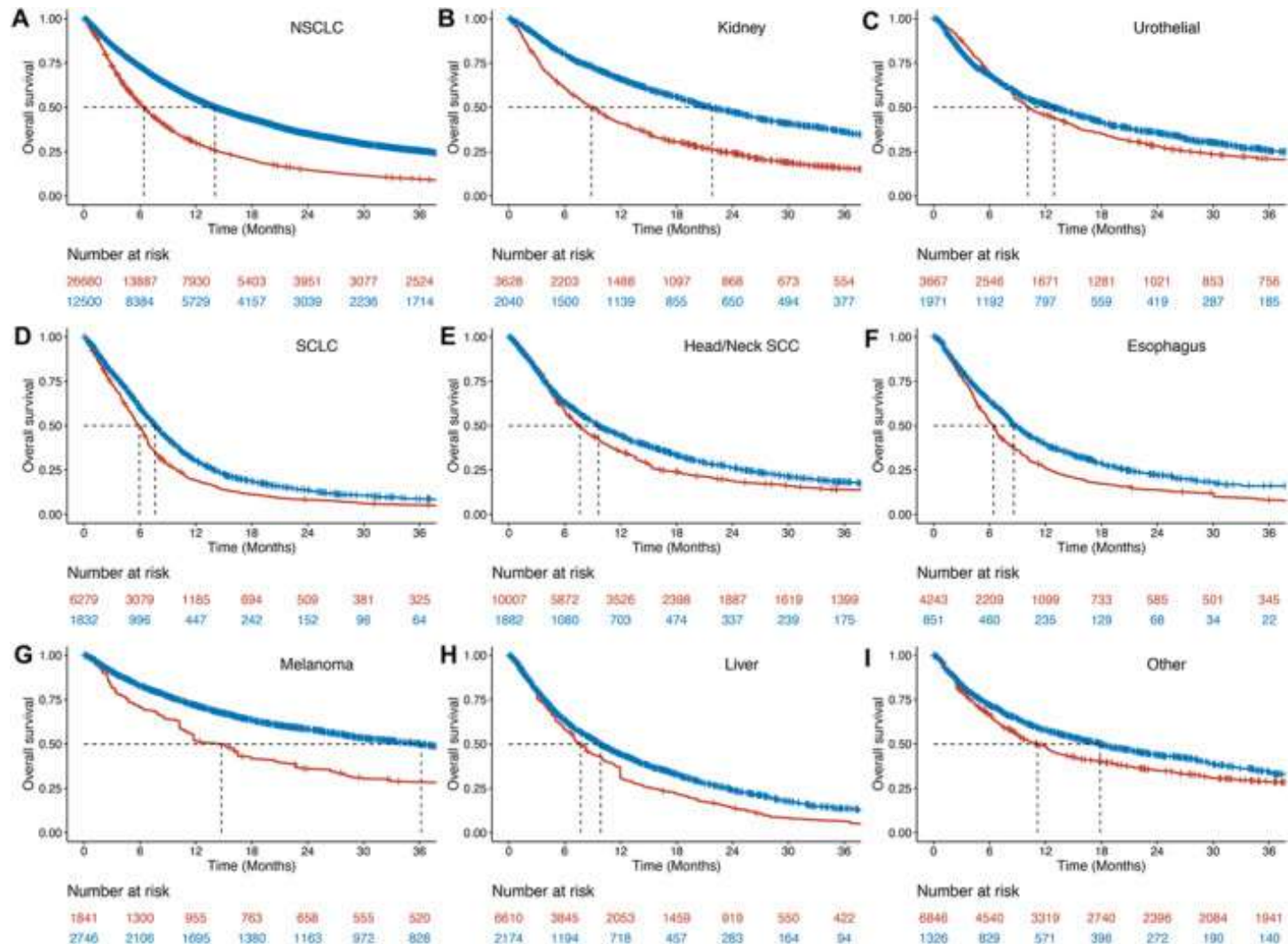
Immunecheckpoint-Inhibitoren



Rolle der ICI bei der Tumorthherapie

ICI

Historische
Kontrollgruppe



Cancer Med. 2024 Nov 7;13(21):e70379. doi: [10.1002/cam4.70379](https://doi.org/10.1002/cam4.70379)

Agenda

1. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)

2. Nebenwirkungen durch ICI

- Überblick
- Arthritis
- Myositis
- Seltenerer rheumatologische Nebenwirkungen

3. Das Wichtigste für die Praxis

NW durch ICI

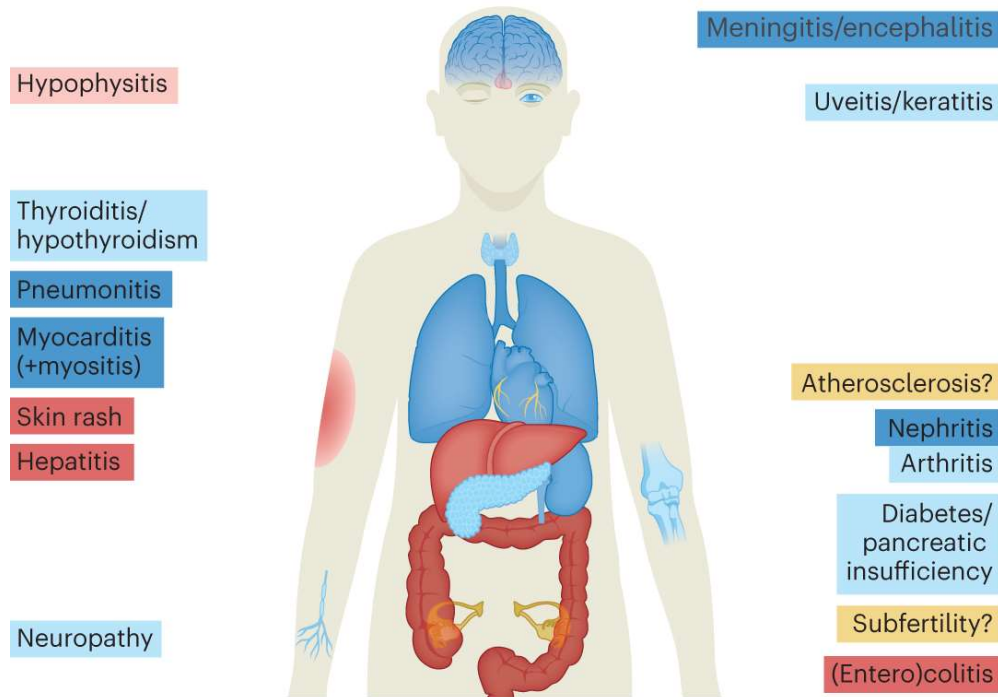
- 40-70% irgendeine immunvermittelte NW
- 3.5% der Patienten entwickelten nach ICI-Beginn eine schwere NW mit Bedarf einer Hospitalisation oder Immunsuppression [1]
- Lebensbedrohliche NW:
 - Myokarditis (40%) und Myositis
 - Pneumonitis
 - Enzephalitis
 - Nephritis (Inzidenz 10-17%)oft früh nach Therapiebeginn. [2]

[1] *Cancer*. 2021;9:e001935.

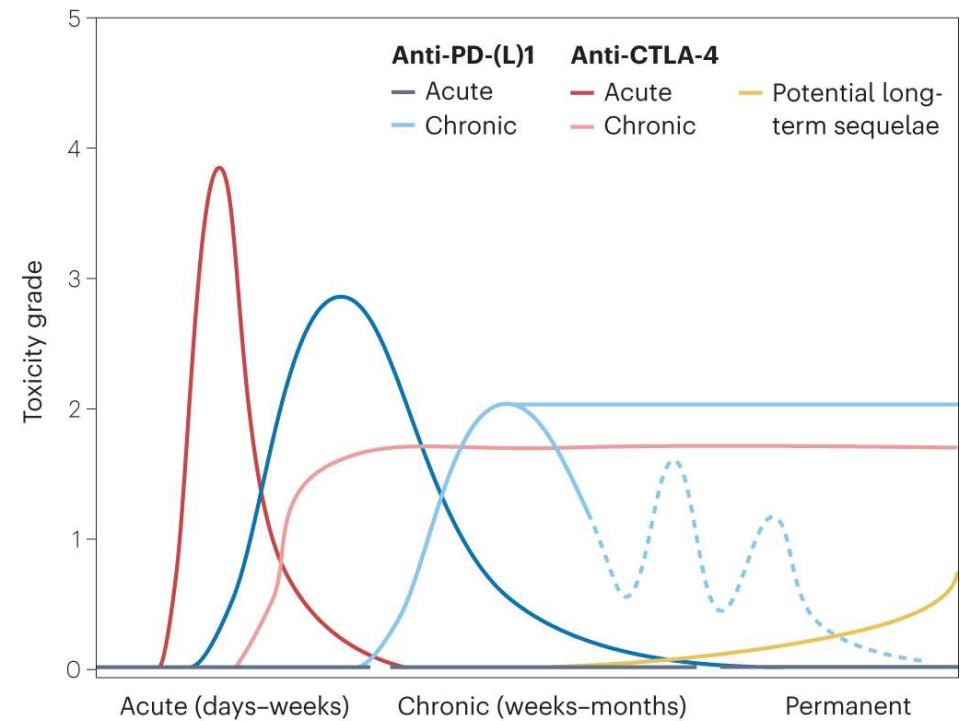
[2] *eClinicalMedicine* 2024;70: 102536

Dynamik der NW durch ICI

a



b



[Nature Cancer](#) volume 5, pages557–571 (2024)

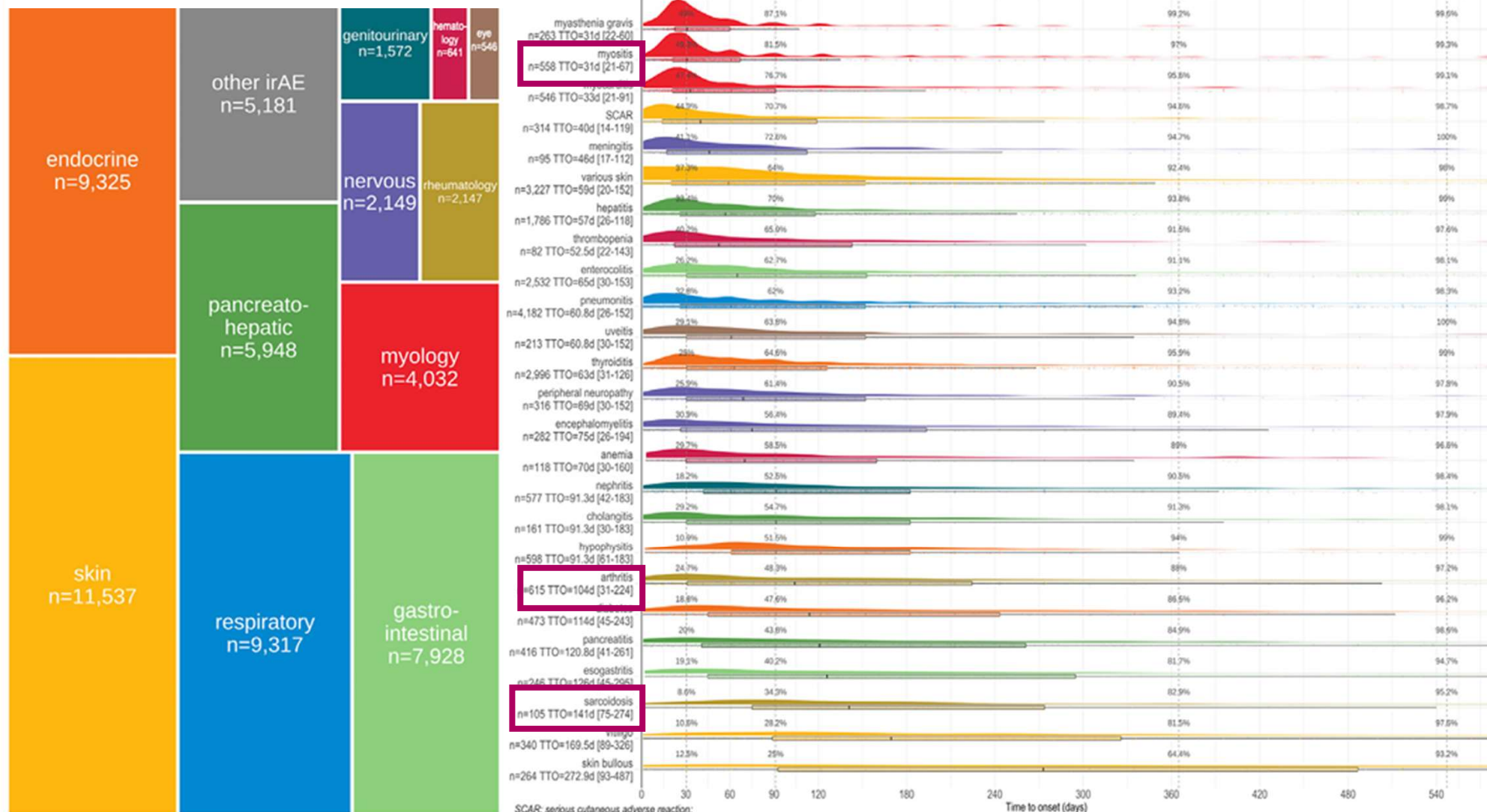
Art der NW durch ICI je nach Präparat

Targets	General	Distinct
CTLA-4	Colitis, pituitary inflammation and rash are commonly caused. Neurotoxicity (meningitis), hepatotoxicity, cardiotoxicity, hematotoxicity, and ocular toxicity are rare.	HLH is a fatal systemic inflammatory syndrome reported as a rare irAE in patients receiving nivolumab, ipilimumab, and/or pembrolizumab. Neuromuscular junction dysfunction (myasthenia gravis) was over-reported in patients treated with anti-PD-1/PD-L1 compared with anti-CTLA-4.
PD-1/PD-L1	Cutaneous toxicity is the most common, followed by immune pneumonia, hypothyroidism, joint and muscle pain. PD-L1 inhibitor has a higher overall incidence of colitis. Myocarditis, immune nephritis and pituitary inflammation are rare yet serious.	Currently, 5 cases of acquired hemophilia A related to ICIs have been reported, including: ipilimumab, nivolumab, and atezolizumab. Camrelizumab: RCCEP, mainly manifesting as facial telangiectasia and the appearance of red blood streaks.
LAG-3	The main ones are colitis, immune hepatitis, rash, neuropathy, and endocrine toxicity.	Pembrolizumab: autoimmune polyendocrine syndrome.

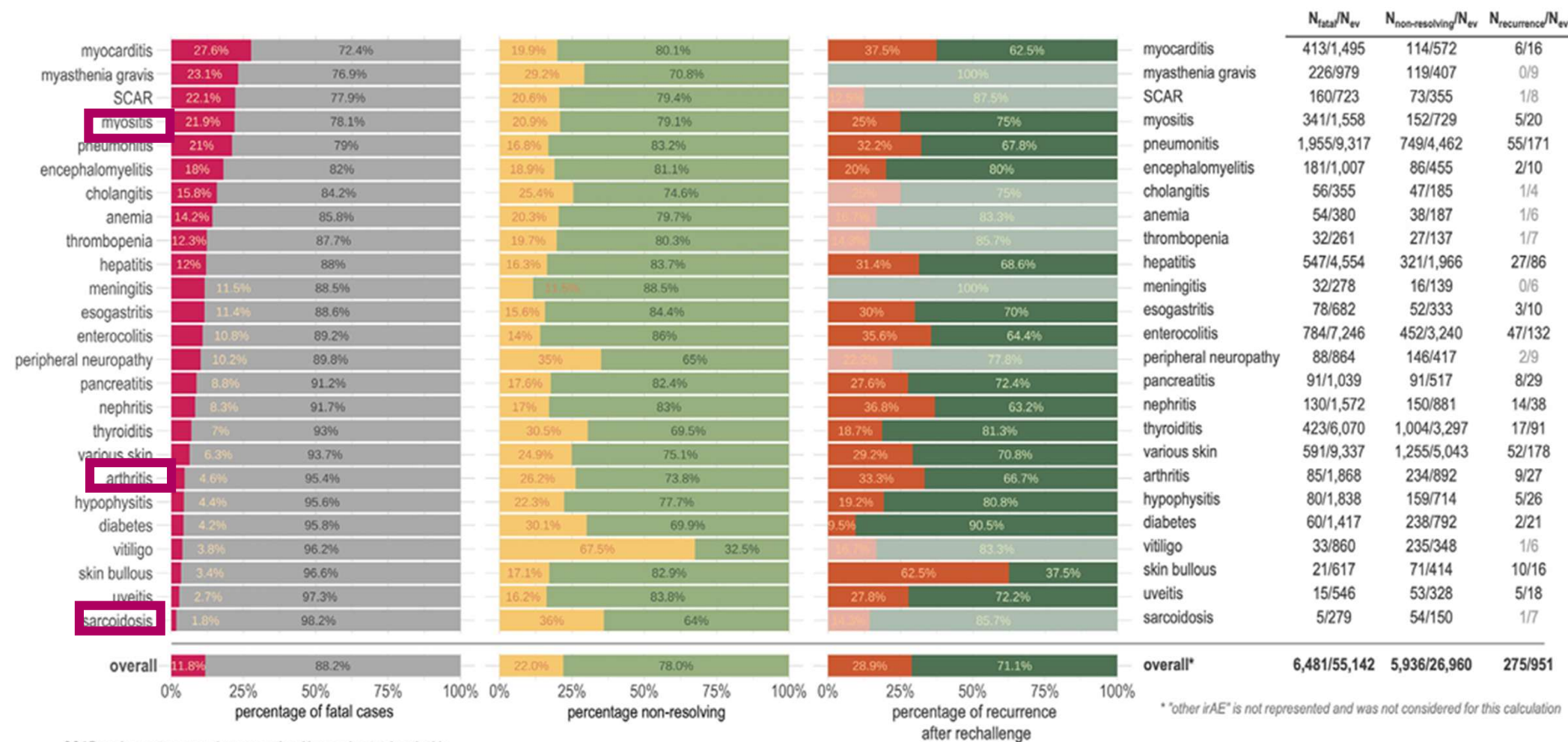
Front Immunol. 2023 May 25;14:1167975.

Häufigkeit und Art der NW durch ICI

N=141,630 Fälle (VigiBase, WHO)

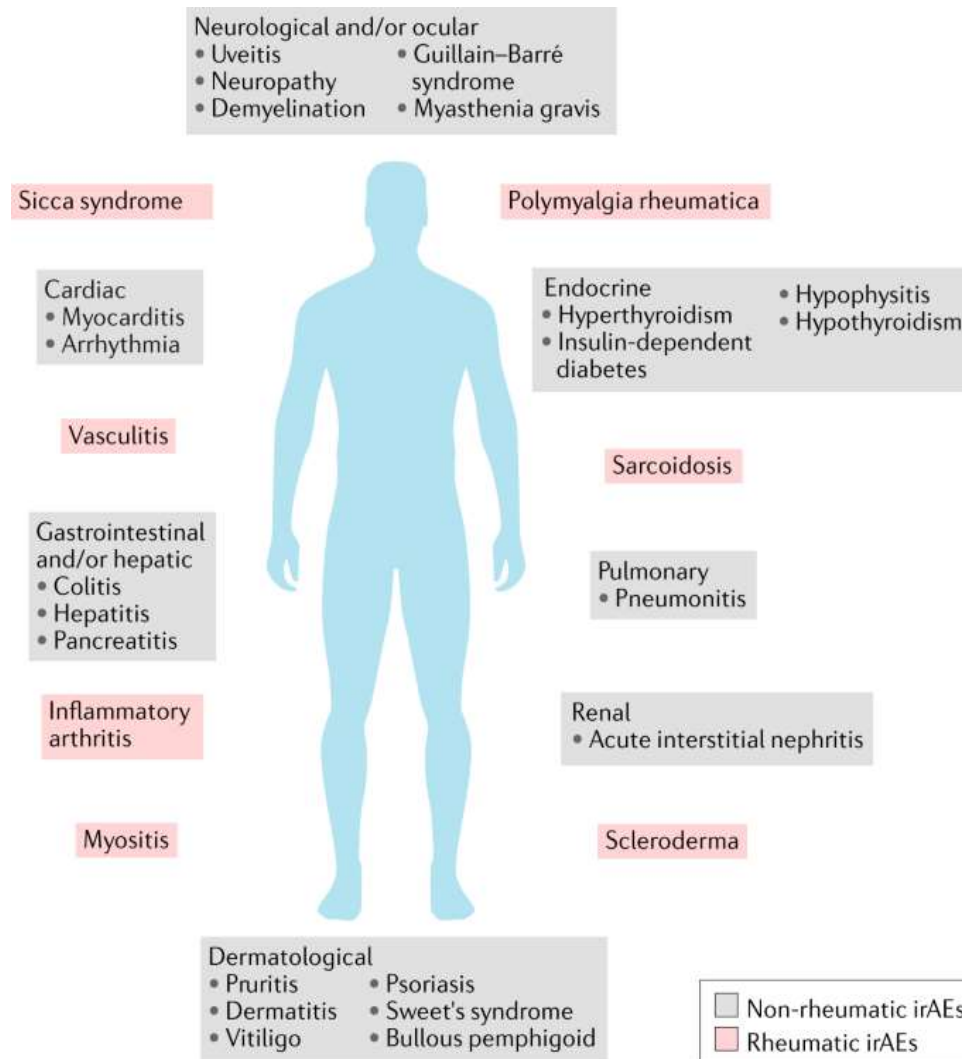


Outcome der NW durch ICI



SCAR: serious cutaneous adverse reaction; N_{ev} : number total evaluable

Immune checkpoint-inhibitors - Immun-mediated side effects

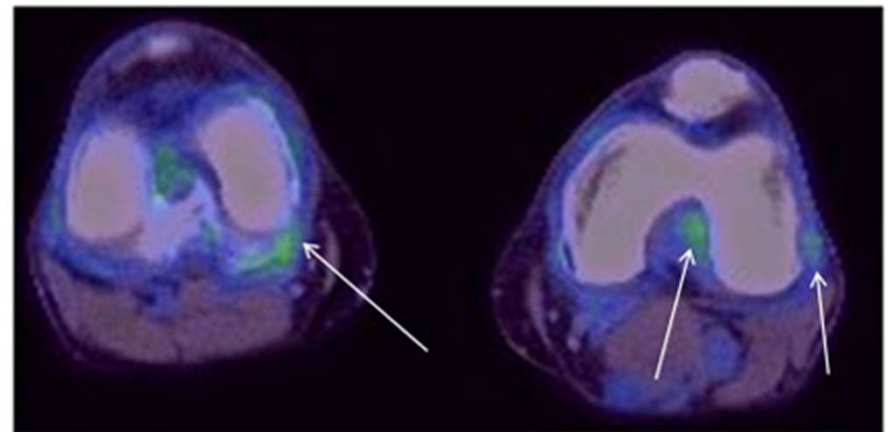


Nat Rev Rheumatol 14, 569–579 (2018)

Fall - Klinik

Herr F., 66j

- Metastasiertes Melanom, Stadium IV
 - Nivolumab seit 2.5 Jahren
- Kniegelenkschwellungen beidseits seit 1 Jahr, zunehmend schmerzhaft, zudem OSG re
 - NSAR, Dafalgan
- Augentrockenheit
- Deutlich geschwollene Knie bds. mit viel Erguss



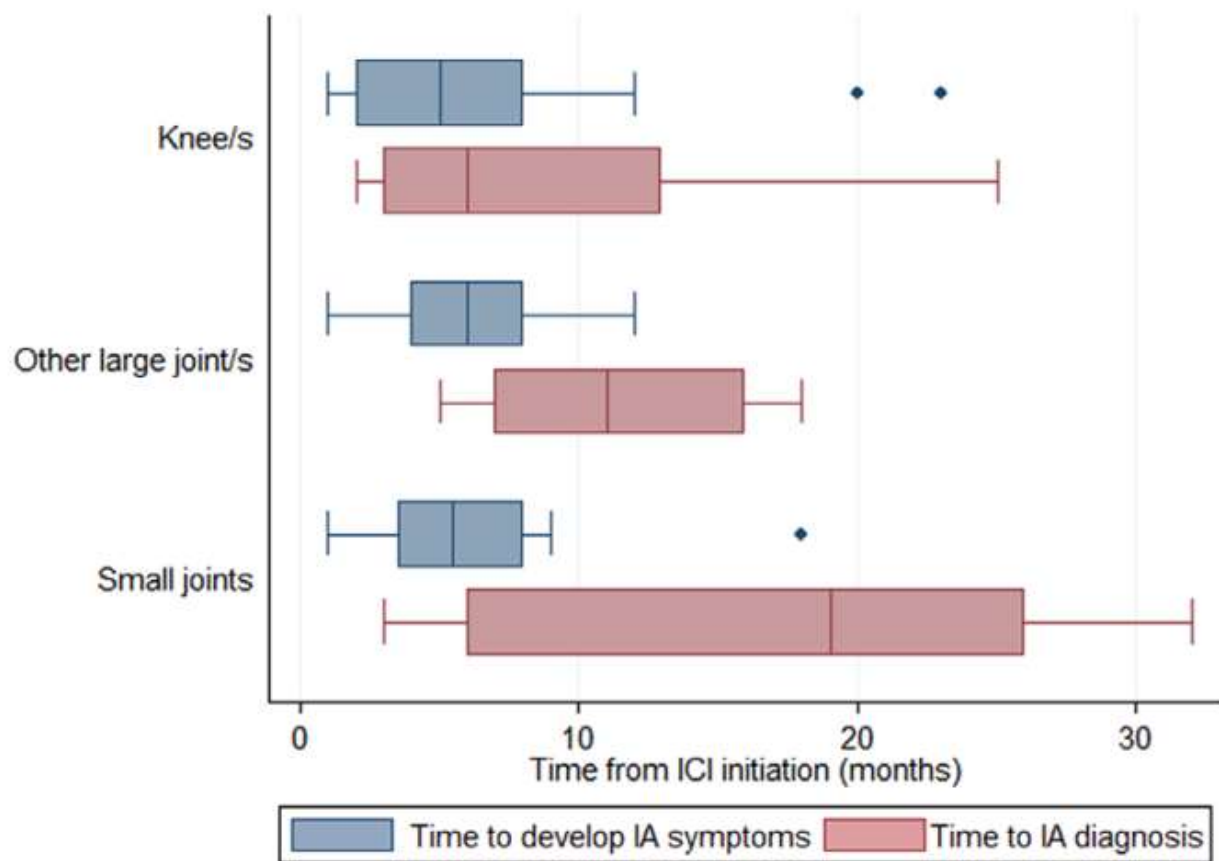
Rheumatology 2019;58:vii29–vii39

Arthritis unter Immuncheckpoint-Inhibitoren

Klinik

- 1-7 % von Patienten in klinischen Studien, jedoch 2-22% in “real life” Kohorten
- EM: von rasch nach Therapiebeginn bis zu einem Jahr oder später (sogar nach ICI Stopp)
- Muster:
 - Mono-, oligo- bis Polyarthritis der grössen Gelenke, seltener EM als Kleingelenkarthritis
 - Tenosynovitiden, Enthesitiden, entzündliche Rückenschmerzen
 - PMR-like
 - Ggf. ähnlich zu RA, Psoriasis-Arthritis, RS3PE (selten axial)

Arthritis durch ICI



L.C. Cappelli et al. / Seminars in Arthritis and Rheumatism 48 (2018) 553–557

Arthritis durch ICI - MRI

Synovitis

Tenosynovitis

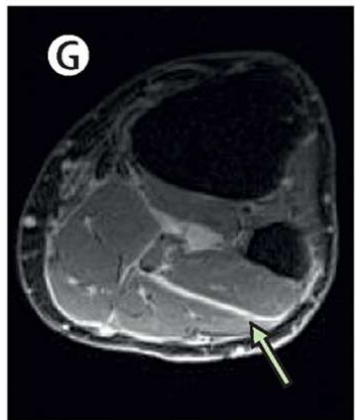
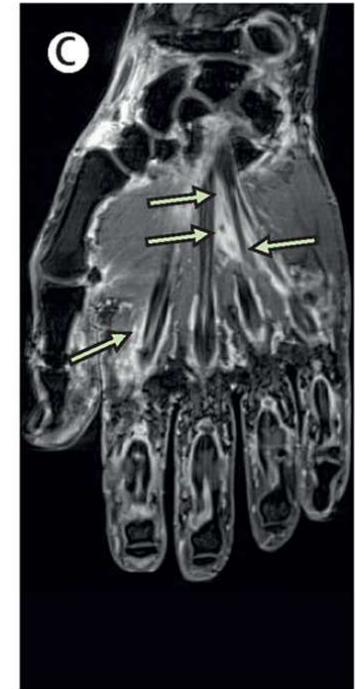
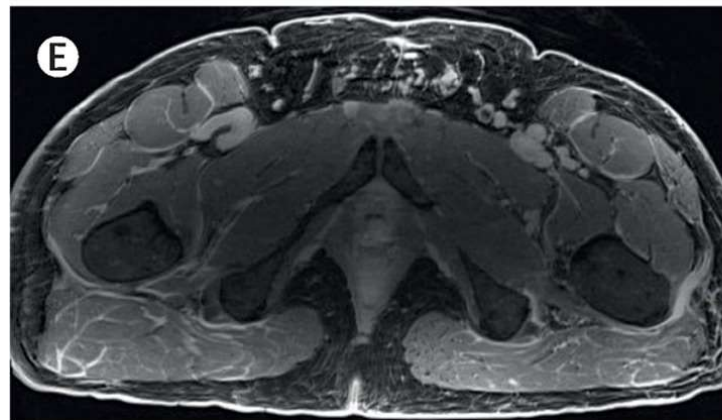
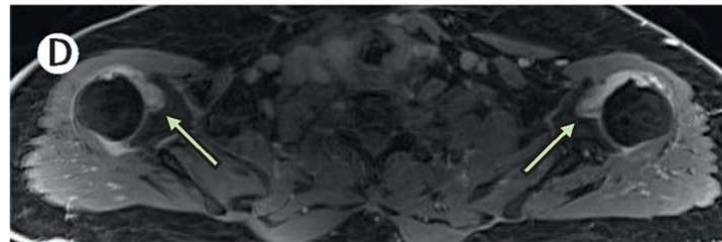
Enthesitis

Erguss

Knochenödem

Myofasziitis

Clinical medicine,
<https://doi.org/10.1016/j.clinme.2025.100496>



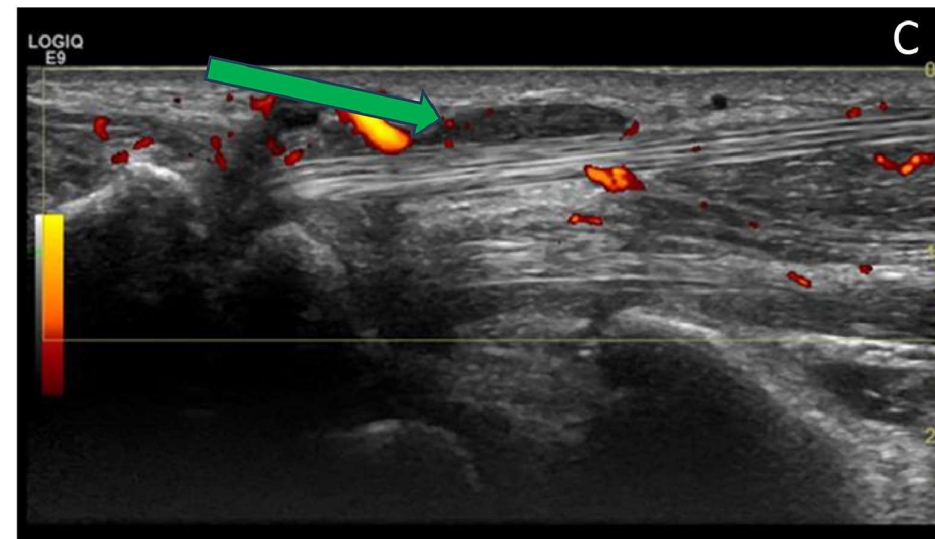
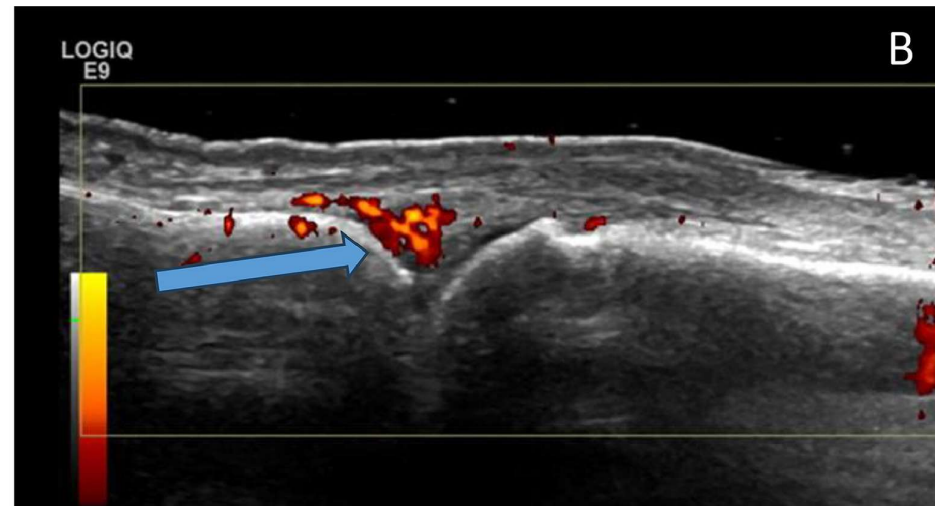
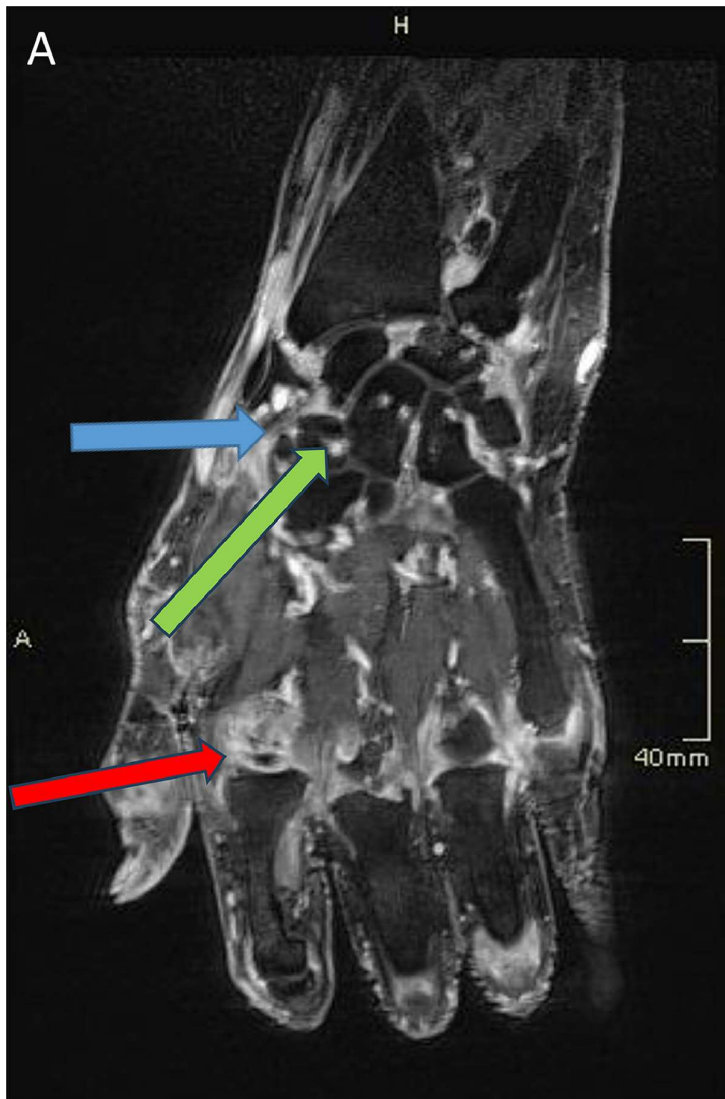
The Lancet Rheumatology, Volume 7, Issue 10, e697 - e707

Arthritis unter Immuneckpoint-Inhibitoren

Klinik

- 1-7 % von Patienten in klinischen Studien, jedoch 1.5-22% in “real life” Kohorten
- EM: von rasch nach Therapiebeginn bis zu einem Jahr oder später (sogar nach ICI Stopp)
- Muster:
 - Mono-, oligo- bis Polyarthritis der grössen Gelenke, seltener EM als Kleingelenkarthritis
 - Tenosynovitiden, Enthesitiden, entzündliche Rückenschmerzen
 - Ggf. ähnlich zu RA, Psoriasis-Arthritis, RS3PE (selten axial)
- Labor:
 - meistens RF- und Anti-CCP negativ, ggf. ANA tieftitrig
 - erhöhte Entzündungswerte
- Verlauf: ggf. chronisch, möglicherweise aggressiv mit rasch progredienten Erosionen

Arthritis durch ICI



Clinical medicine, <https://doi.org/10.1016/j.clinme.2025.100496>

Differenzialdiagnose

- Aktivität der Tumorkrankheit (Metastasen)
- Paraneoplastisches Syndrom
- Infekt
- Kristallarthritis
- Arthritis unabhängig von der Tumorthherapie
- Arthritis-Mimics (z.B. Osteonekrose, Fraktur, Zellulitis, Bursitis)
- Aktivierte Arthrose
- Periarthropathie
- Neuropathie
- Myositis

Fall - Abklärungen

Herr F., 66j

- **BSR 52 mm/1h, CRP 46 mg/l**
- ANA, Rheumafaktor, Anti-CCP negativ

- Synovialanalyse:
 - **5'270** Lc/ul, 80% Polynukleäre
 - keine Urat- oder Calcium Pyrophosphat-Kristalle
 - Bakterienkultur negativ
 - PCR auf *Borrelia burgdorferi*, Chlamydien, Gonokokken, *T. Whipplei* negativ

- Röntgenologisch Gonarthrose

- PET CT:
 - Keine Melanom-Rezidiv
 - Entzündliche Zeichen im linken Hüftgelenk

Arthritis unter Immuncheckpoint-Inhibitoren

Management

Recommendation



OPEN ACCESS

EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatoid arthritis

**Ziel: ausreichende Behandlung der Arthritis
UND Fortführung der optimalen Tumorthherapie**

ASCO SPECIAL ARTICLES

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Open access



Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events

Position article and guideline

Therapie

- **NSAID / konventionelle Analgetika**
- **Glukokortikoiden**
 - i.a. (Mono-/Oligoarthrititis)
 - p.o. / i.v. / i.m.
 - Tapering, Ziel <10mg/d
- **csDMARDs**
 - **Methotrexat**
 - Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid
- **bDMARDs**
 - **TNF-Hemmer** (Infliximab, Etanercept, Adalimumab)
 - **IL-6 Hemmer** (Tocilizumab)

Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:36-48.

Therapie gemäss Grading der ICI-assoziierten Arthritis

§7

Table 1. Severity Scale for Immune Reaction Adverse Effects According to The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CTCAE V5 classification	Mild, asymptomatic, or mild symptoms, intervention not indicated	Moderate noninvasive intervention indicated	Severe or medically significant	Life-threatening consequences, urgent intervention required
Treatment	NSAIDs, corticosteroid injection	Referral to rheumatologist, intra-articular injection	Prednisone + MTX/TNF inhibitors, consider DMARDs	Hold ICI therapy immediately, treat rheumatic disease directly
Continue ICI?	Yes	Yes	Yes, consider pausing	No
Rheumatology consult?	No	Yes	Yes	Yes

Eur J Rheumatol 2024;11(1):27-32

Fall – Therapie und Verlauf

Herr F., 66j

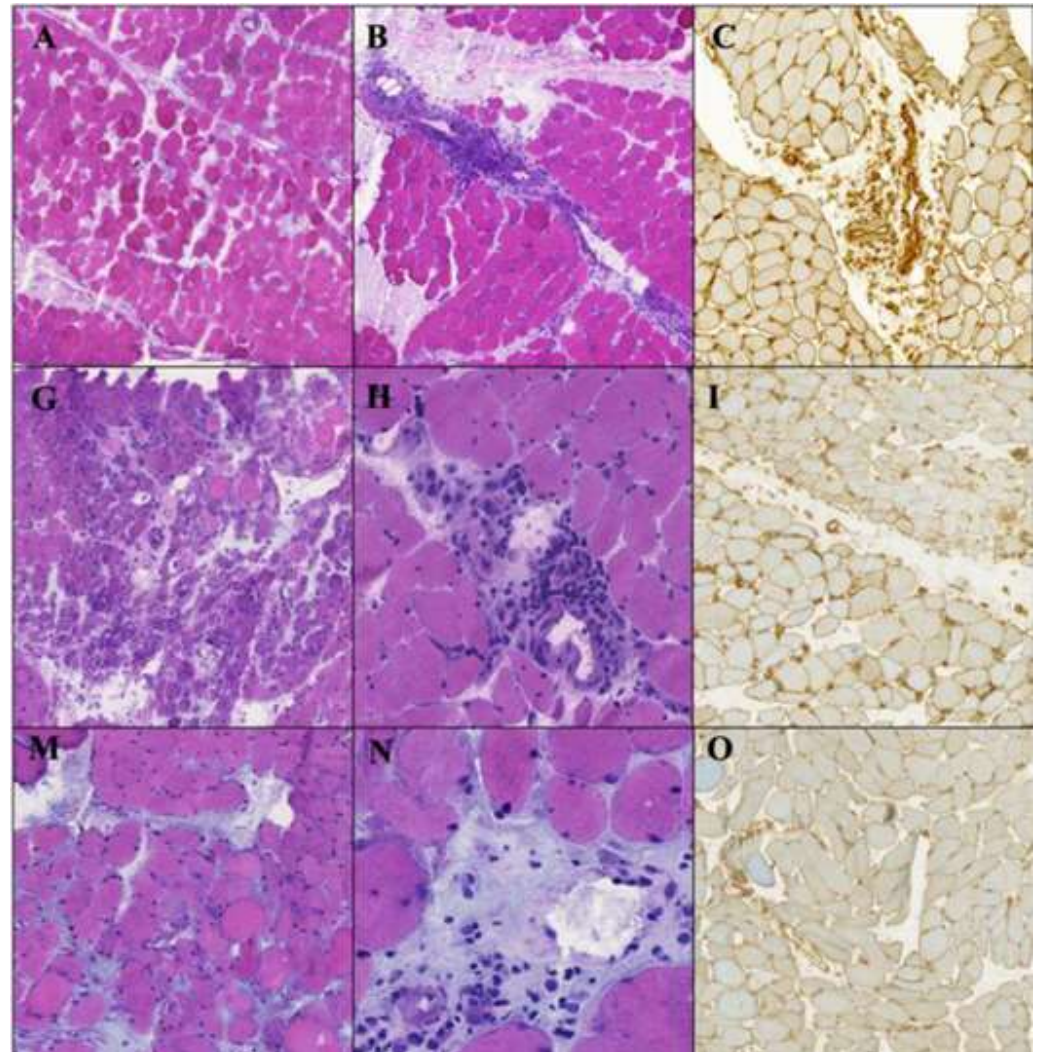
- Intraartikuläre Infiltration bds. mit Steroiden, Novalgin, NSAR i.R.
- nach 3 Monaten:
 - trotz im Verlauf sistierter ICI-Therapie rezidiv. Arthritis OSG, Handgelenke, Knie
 - PDN 20mg/d
 - Adalimumab 40mg s.c. alle 2 Wo
- nach 3 Monaten:
 - Remission

Myositis durch ICI

- 1.7% (127/7604 ICI treated patients [1])
- 2-12 Wochen nach Therapiebeginn (am häufigsten 1.-4. Wo)
- Myalgien, Ptosis, Diplopie, axiale Parese (Nackenmuskulatur)
- Pattern:
 - Dermatomyositis-like
 - Nekrotisierende Myositis (prox. Betonte Paresen, Rhabdomyolyse, myopatisch-verändertes EMG)
 - Overlap Syndrom mit Myastenia gravis (CK-Erhöhung, Myokarditis, myastene Krise, Paresen der Kopf-Neck-Atem-Muskulatur und der Bulbärmuskulatur)
 - Non-specific Myositis oder Polymyositis (CD8+)

Autoimmun Rev. 2023 Jun 13;22(8):103375.

Dermatomyositis durch ICI



Autoimmun Rev. 2023 Jun 13;22(8):103375. doi: [10.1016/j.autrev.2023.103375](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103375)

Myositis durch ICI

- Therapie
 - Glukokortikoiden 0.5mg/kgKG p.o./i.v. (G2) bis 1-2 mg/KgKG i.v. (G3)
 - IVIG
 - Plasmapherese
 - DMARDs (MMF, TCZ, IFX) CAVE Fallberichte
- Fallbeispiel (Autoimmun Rev. 2023 Jun 13;22(8):103375):
 1. Nivolumab Stopp; 250mg Methylprednisolon i.v., PDN p.o., AZA – keine Besserung
 2. IVIG 6x – regrediente CK und klinische Besserung ; PDN tapering
 3. Verlauf nach 3 Jahren: komplette Remission des Melanoms, milde Hautveränderungen der DM ohne sonstige Aktivität

Autoimmun Rev. 2023 Jun 13;22(8):103375.
J Neurol **271**, 1947–1958 (2024).

Andere seltene rheumatologische NW durch ICI

- PMR 0.2 – 2 %
- Grossgefässvaskulitis
- Dermatomyositis
- Sjögren Syndrom 0.3%
- SLE, Lupus Nephritis
- Systemische Sklerose
- Sarkoidose
- Eosinophile Fasziitis
- Ossäre NW: Verlust der Knochendichte, möglicherweise Osteoporose, Frakturen

Agenda

1. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)

2. Nebenwirkungen durch ICI

- Überblick
- Arthritis
- Myositis
- Seltenerer rheumatologische Nebenwirkungen

3. Das Wichtigste für die Praxis

Das Wichtigste für die Praxis I

- **Welche Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen der ICI?**
 - Anti-PD1/PD-L1 oder kombinierte Therapie
- **Wie sollte man die Therapie mittel-langfristig durchführen?**
 - Glukokortikoiden sobald klinisches Ansprechen auf die tiefste wirksame Dosis reduzieren
 - (Ziel: $\leq 10\text{mg/d}$)
 - Dauertherapie der Arthritis oft nötig (Persistenz nach Stopp der Immuntherapie)
- **Sind GC/DMARD sicher in Kombination mit ICI?**
 - Anti-Tumor Effekt:
 - Vorsicht mit hochdosierten GC
 - Bisher keine Alarmzeichen unter Biologika, synergistische Wirkung ggf. möglich
 - Nebenwirkungen:
 - MTX gut vertragen
 - Vd.a. höhere Frequenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf SSZ

Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:36-48.
Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e002435.
J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.

Patienten mit vorbestehenden rheumatischen Erkrankungen

Sind ICI eine mögliche Therapie für Patienten mit autoimmunen Erkrankungen ?
– Ja; Flare der Grunderkrankung

EULAR

- | | | | |
|-----|---|---|---|
| 9. | A pre-existing autoimmune rheumatic and/or systemic disease should not preclude the use of cancer immunotherapy. Baseline immunosuppressive regimen should be kept at the lowest dose possible (for glucocorticoids, below 10 mg prednisone per day if possible). However, many patients may have a flare of the underlying condition and/or immune-related adverse events, requiring the use of glucocorticoids and/or DMARDs. | 4 | C |
| 10. | Before initiation of cancer immunotherapy, there is no indication to test every patient for the presence of autoantibodies. In the case of unexplained rheumatic, musculoskeletal or systemic symptoms, a complete rheumatological assessment should be performed. | 5 | D |

Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:36-48.

UAW 71% (47% Schub, 43% andere entzündliche NW)

79% Therapie fortgeführt

(Tison et al., 2019)

Das Wichtigste für die Praxis II

- Früherkennung: Anamnese, klinische Untersuchung, Labor (CK, TropThs, CRP, BSR)
- Interdisziplinäre Betreuung erforderlich
- Frühzeitige rheumatologische Zuweisung und Beurteilung empfohlen
- Shared decision making: Patienten – Onkologen – Rheumatologen
 - Was sind die Wünsche / Erwartungen / Prognose ?
 - Was sind die Komorbiditäten ? z.B. Kolitis, Hepatitis, Kardiovaskulär etc.
- Guidelines / Empfehlungen werden regelmässig aktualisiert (Evidenz-basiertes Management entwickelt sich parallel zur kumulierten Erfahrung)

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**