

Diplomarbeit

Die Rolle von nicht-hormonellen Laborparametern in der Diagnosestellung der Immuncheckpoint-Inhibitor- vermittelten Hypophysitis

eingereicht von

Florian Philipp Jecl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. PhD Verena Theiler-Schwetz

Univ. FA Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Christian Trummer

Graz, am 16.10.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 16.10.2024

Florian Jecl eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit und während meines Studiums unterstützt haben.

Zuallererst gilt mein Dank meiner Betreuerin Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. PhD Verena Theiler-Schwetz. Ihre gute Anleitung sowie Ihre schnellen Rückmeldungen bezüglich all meiner Fragen ermöglichten mir das selbstständige Verfassen dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken. Ihre Unterstützung während des gesamten Studiums war ein wichtiger Beitrag zu dessen Erfolg.

Zusammenfassung

Einleitung: Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) sind heutzutage ein wichtiger Bestandteil von antineoplastischen Therapiestrategien. Aufgrund ihres neuartigen Wirkmechanismus, welcher in erster Linie auf einer Aktivierung der intrinsischen Anti-Tumorzell-Aktivität von T-Zellen beruht, ergibt sich ein völlig neues Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu konventionellen Tumortherapien. Eine dieser Nebenwirkungen ist die Immun-Checkpoint-Inhibitor-vermittelte Hypophysitis (ICIH). Diese tritt vor allem vermehrt unter Therapie mit CTLA-4-Inhibitoren auf. Während es bei PD-1-/PD-L1-Inhibitoren hauptsächlich zu einer isolierten zentralen Nebenniereninsuffizienz (AI) kommt, verursacht ein CTLA-4-ICIH häufig multiple Hormondefizite, überwiegend im Bereich der Adenohypophyse. Da es sich bei der Hypophysitis um eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation der ICI-Therapie handelt, sind ein rechtzeitiges Erkennen und eine entsprechende therapeutische Intervention von herausragender Bedeutung. Während regelmäßige Bestimmungen von ACTH, Cortisol sowie Schilddrüsen-Parametern zum Zweck der Früherkennung und der Diagnostik etabliert sind, fanden nicht-hormonelle Parameter wie Elektrolyte und Blutbild diesbezüglich bisher nur wenig Beachtung. Da sie, anders als hormonelle Parameter, jederzeit und schnell verfügbar sind, ist die Erforschung ihrer Bedeutung in diesem Kontext besonders wichtig.

Methoden: In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde eine Analyse von seriell bestimmten Parametern, nämlich Serum-Natrium sowie den absoluten und relativen eosinophilen Granulozyten (EGZ) zu Beginn der ICI-Therapie, vor der Diagnose sowie zum Diagnosezeitpunkt der ICIH durchgeführt. Die Hypothese war, dass es beim Auftreten einer Hypophysitis mit corticotroper Insuffizienz zu einer Veränderung der EGZ sowie des Serum-Natriums kommt. Zusätzlich erfolgte eine Literaturrecherche unter Verwendung der Datenbank PubMed. Hierbei wurde mithilfe von entsprechenden „MeSH-Terms“ zu Veränderungen von nicht-hormonellen Parametern aufgrund einer ICIH wie auch allgemein aufgrund von hormonellen Defiziten nachgeforscht.

Resultate: Nicht-hormonelle Laborparameter spielen im Kontext der ICIH-Diagnose eine untergeordnete Rolle. Als wichtigster diagnostischer Parameter ist Serum-Natrium, aufgrund der Häufigkeit der Manifestation einer Hyponatriämie zum Diagnosezeitpunkt,

zu nennen. Als wichtigster prädiktiver Wert ist der Anstieg der absoluten und relativen EGZ zu nennen.

In der durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der absoluten oder relativen EGZ verglichen zwischen den drei Messzeitpunkten. Dennoch wiesen 25 % (4/16) Patienten*innen zum Diagnosezeitpunkt eine Eosinophilie vor. Serum-Natrium zeigte hingegen signifikante Unterschiede zwischen Baseline- und Diagnose-Werten ($p_{\text{angepasst}} = 0,004$) sowie zwischen Vor-Diagnose- und Diagnose-Werten ($p_{\text{angepasst}} = 0,004$), nicht jedoch zwischen Baseline- und Vor-Diagnose-Werten ($p_{\text{angepasst}} = 1,000$). 46,6 % der Patienten*innen hatten zum Diagnosezeitpunkt eine Hyponatriämie.

Conclusio: Nicht-hormonelle Parameter können in der Diagnose der ICIH hormonelle Parameter nicht ersetzen, können aber eine Hilfestellung gemeinsam mit dem klinischen Kontext bieten. Die aktuelle Studienlage ist spärlich und es gibt nur wenige retrospektive Arbeiten, welche eine serielle Messung von nicht-hormonellen Laborparametern vor der Manifestation einer ICIH untersucht haben. Ergänzend zur Bestimmung von Hormonprofilen erscheinen die diagnostische Begutachtung von Serum-Natrium und EGZ sowie die Verlaufskontrolle von EGZ als sinnvoll. Neben klinischen Beschwerden, hormonellen Defiziten und hypophysären MRT-Veränderungen können sie weitere diagnostische Hinweise bieten. In der durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie konnte weder für Natrium noch für EGZ eine prädiktive Wertigkeit abgeleitet werden. Ein prädiktiver Anstieg von EGZ konnte jedoch in einigen kleinen Studien aufgezeigt werden, wobei weitere Forschung diesbezüglich notwendig ist.

Abstract

Introduction: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have become a crucial component of antineoplastic therapy strategies in modern oncology. Their novel mechanism of action, primarily based on the activation of the intrinsic anti-tumor activity of T cells, introduces an entirely new spectrum of side effects compared to conventional cancer therapies. One such adverse effect is ICI-related hypophysitis (ICIH), which is particularly associated with CTLA-4 inhibitors. While PD-1/PD-L1 inhibitors are mainly linked to isolated central adrenal insufficiency (AI), CTLA-4-ICIH frequently leads to multiple hormone deficiencies, predominantly affecting the anterior pituitary gland. Given that hypophysitis is a potentially life-threatening complication of ICI therapy, timely recognition and appropriate therapeutic intervention are of paramount importance. Although regular assessments of ACTH, cortisol, and thyroid function are well-established for early detection and diagnosis, non-hormonal parameters such as electrolytes and blood counts have received limited attention in this context. Given their quick availability at any time, the investigation of their significance is particularly important.

Methods: This retrospective cohort study analyzed serially measured parameters, specifically serum sodium levels and the absolute and relative counts of eosinophilic granulocytes (EGZ), at the onset of ICI therapy, before diagnosis, and at the time of ICIH diagnosis. The hypothesis was that hypophysitis with corticotrope insufficiency would lead to changes in serum sodium and in the absolute and relative counts of EGZ. Additionally, a literature search was conducted using the PubMed database, employing relevant MeSH terms to explore changes in non-hormonal parameters due to ICIH, as well as said changes associated with hormonal deficiencies in general.

Results: Non-hormonal laboratory parameters play a secondary role in the diagnosis of ICIH. The most critical diagnostic parameter is serum sodium, given the frequent occurrence of hyponatremia at the time of diagnosis. The most significant predictive value is an increase in both absolute and relative eosinophil counts. In the retrospective cohort study, no significant differences in absolute or relative eosinophil counts were observed across the three measurement time points. However, 25% (4/16) of patients exhibited eosinophilia at the time of diagnosis. Serum sodium levels, on the other hand, showed a significant decrease between baseline and diagnosis values (adjusted $p = 0.004$) as well as

between pre-diagnosis and diagnosis values (adjusted $p = 0.004$), but not between baseline and pre-diagnosis values (adjusted $p = 1.000$). At the time of diagnosis, 46.6% of the patients had hyponatremia.

Conclusion: Non-hormonal parameters cannot replace hormonal parameters in the diagnosis of ICIH but may provide additional diagnostic support when considered in the clinical context. The current body of literature is sparse, with few retrospective studies having investigated serial measurements of non-hormonal laboratory parameters prior to the manifestation of ICIH. In addition to hormonal profiling, the diagnostic assessment of sodium and eosinophil counts, as well as the monitoring of eosinophil trends, appears to be beneficial. Alongside clinical symptoms, hormonal deficiencies and pituitary MRI findings, they may offer further diagnostic clues. In the retrospective cohort study conducted, no predictive value for sodium or eosinophil counts could be established. However, a predictive increase in eosinophil counts has been reported in some small studies, indicating the need for further research in this area.¹

Inhaltsverzeichnis

<u>DANKSAGUNG</u>	<u>1</u>
<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>2</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>4</u>
<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	<u>6</u>
<u>1 <u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u></u>	<u>10</u>
<u>2 <u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u></u>	<u>11</u>
<u>3 <u>IMMUN-CHECKPOINT-INHIBITOREN.....</u></u>	<u>12</u>
3.1 ALLGEMEINES	12
3.2 CTLA-4-INHIBITOREN.....	13
3.2.1 WIRKMECHANISMUS	13
3.3 PD-1-INHIBITOREN UND PD-L1-INHIBITOREN	14
3.3.1 WIRKMECHANISMUS	14
3.4 „LYMPHOCYTE-ACTIVATION GENE 3“-INHIBITOREN (LAG-3)	15
3.4.1 WIRKMECHANISMUS	15
3.5 INDIKATIONEN UND VERTRETER	16
3.6 NEBENWIRKUNGEN	18
<u>4 <u>HYPOPHYSITIS.....</u></u>	<u>20</u>
4.1 DEFINITION UND EINTEILUNG	20
4.2 IMMUNCHECKPOINT-INHIBITOR-VERMITTELTE HYPOPHYSITIS	20
4.2.1 EPIDEMIOLOGIE.....	20
4.2.2 PATHOPHYSIOLOGIE.....	21
4.2.3 KLINIK	22
4.2.4 BILDGEBUNG.....	23

4.2.5	METHODEN FÜR DIE RECHERCHE FÜR DIE VERÄNDERUNG VON NICHT-HORMONELLEN UND HORMONELLEN LABORPARAMETERN IM KONTEXT EINER ICIH.....	24
4.2.6	DIAGNOSTIK DER ICIH LAUT AKTUELLEN LEITLINIEN.....	24
4.2.7	VERÄNDERUNG VON NICHT-HORMONELLEN PARAMETERN.....	26
4.2.8	PRÄDIKTIVE MARKER FÜR DIE ENTSTEHUNG EINER ICIH AUS DEM ROUTINELABOR	31
4.2.9	PRÄDIKTIVE MARKER FÜR DIE ENTSTEHUNG EINER ICIH AUS DEM SPEZIALLABOR.	35

5 DIE VERÄNDERUNG VON LABORPARAMETERN VON ICIH-PATIENTEN*INNEN – EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE.....37

5.1	HYPOTHESE	37
5.2	MATERIAL UND METHODEN	37
5.2.1	STUDIENDESIGN	37
5.2.2	DATENSCHUTZ	38
5.2.3	KRITERIEN FÜR DIE MESSZEITPUNKTBESTIMMUNG.....	38
5.2.4	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	39
5.2.5	NACHWEISMETHODEN.....	40
5.2.6	STATISTIK	41

6 RESULTATE **42**

6.1.1	PATIENTENKOLLEKTIV	42
6.1.2	ICI-KLASSEN UND THERAPIEDAUER BIS ZUM EINTRETEN DER ICIH.....	43
6.1.3	KLINISCHE SYMPTOME ZUM DIAGNOSEZEITPUNKT DER ICIH.....	43
6.1.4	BETROFFENE HORMONACHSEN IM ZUGE DER ICIH	44
6.1.5	MRT-ERGEBNISSE DER HYPOPHYSE.....	44
6.1.6	SERUM-NATRIUM.....	45
6.1.7	EOSINOPHILE GRANULOZYTEN	46
6.1.8	RELATIVER EGZ-ANTEIL.....	47

7 DISKUSSION..... **48**

7.1	PRÄDIKTIVE UND DIAGNOSTISCHE VERÄNDERUNG VON LABORPARAMETERN	48
7.1.1	ELEKTROLYTE.....	48

7.1.2	DIFFERENTIALBLUTBILD	49
7.1.3	ANDERE NICHT-HORMONELLE PARAMETER	50
7.2	RICHTLINIEN ZUR DIAGNOSTIK DER ICIH	51
7.3	EMPIRISCHE DATENAUSWERTUNG DER RETROSPEKTIVEN STUDIE	51
7.3.1	ICI-KLASSEN UND THERAPIEDAUER BIS ZUM EINTRETEN DER ICIH.....	51
7.3.2	BETROFFENE HORMONACHSEN IM ZUGE DER ICIH	52
7.3.3	MRT-ERGEBNISSE DER HYPOPHYSE.....	52
7.4	LIMITATIONEN DER RETROSPEKTIVEN STUDIE.....	52
7.4.1	AUSWERTUNG DER LABORDATEN	52
7.4.2	EMPIRISCHE DATENAUSWERTUNG	53
7.5	CONCLUSIO.....	53
 <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>		<u>55</u>
 <u>HILFSMITTEL</u>		<u>64</u>

Abkürzungsverzeichnis

AI.....	<i>Nebenniereninsuffizienz</i>
Ak.....	<i>Antikörper</i>
APA.....	<i>Anti-Hypophysen-Antikörper</i>
APC.....	<i>Antigenpräsentierende Zelle</i>
Atez.....	<i>Atezolizumab</i>
CTL.....	<i>zytotoxischer T-Lymphozyt</i>
CTLA-4.....	<i>cytotoxic T-lymphocyt-associated Protein 4</i>
EGZ.....	<i>Eosinophiler Granulozyt</i>
EMA.....	<i>European Medicines Agency</i>
GH.....	<i>Wachstumshormon</i>
HHG-Achse.....	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse</i>
HHN-Achse.....	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse</i>
HHSD-Achse.....	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse</i>
HLA.....	<i>Humanes Leukozyten-Antigen</i>
ICI.....	<i>Immun-Checkpoint-Inhibitor, Immun-Checkpoint-Inhibitor</i>
ICP.....	<i>Immun-Checkpoint-Proteine</i>
Ipi.....	<i>Ipilimumab</i>
irAE.....	<i>immune-related adverse event</i>
LAG-3.....	<i>Lymphocyte-activation gene 3</i>
MM.....	<i>Malignes Melanom</i>
Niv.....	<i>Nivolumab</i>
PD-L1.....	<i>programmed death-ligand 1</i>
Pemb.....	<i>Pembrolizumab</i>
Rel.....	<i>Relatlimab</i>
TCR.....	<i>T-Zell-Rezeptor</i>
T-Reg.....	<i>Regulatorische T-Zelle</i>

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkmechanismus der CTLA-4-Inhibitoren ³	13
Abbildung 2: Wirkmechanismus von PD-1/PDL-1-Inhibitoren ⁵	14
Abbildung 3: Interaktionen zwischen LAG-3 und seinen Liganden ⁸	15
Abbildung 4: Fälle und Mortalität von irAEs ²¹	18
Abbildung 5: Veränderung von seriell bestimmten Serum-Natrium bei ICIH- Patienten*innen	45
Abbildung 6: Veränderung von seriell bestimmter absoluter EGZ-Anzahl bei ICIH- Patienten*innen	46
Abbildung 7: Veränderung von seriell bestimmtem relativem EGZ-Anteil bei ICIH- Patienten*innen	47

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen und EMA-Zulassung von ICIs	17
Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation	42
Tabelle 3: ICI-Klassen und Therapiedauer bis zum Eintreten der ICIH	43

3 Immun-Checkpoint-Inhibitoren

3.1 Allgemeines

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) sind ein relativ neuer Pfeil im Köcher der Therapie von malignen Tumorerkrankungen. Sie sind seit ungefähr 13 Jahren in Europa in Verwendung. Das erste Medikament dieser Art, welches in der EU eine Zulassung bekam, war der „cytotoxic T-lymphocyt-associated Protein 4“ (CTLA-4)-Inhibitor Ipilimumab (Ipi) im Jahre 2011.¹

Das Prinzip dieser Medikamente unterscheidet sich maßgeblich von konventionellen zytostatischen Therapien. Ihre Funktionsweise beruht auf der Ausschöpfung des antineoplastischen Potenzials des körpereigenen Immunsystems. Dies ist möglich, da Tumore mithilfe von zwei Hauptstrategien, welche meist koexistieren, der „Immunosurveillance“ entkommen können:

Die erste Strategie zielt darauf ab, dass Immunzellen die entartete Zelle nicht erkennen können. Dies kann ermöglicht werden, indem die Expression von Oberflächenantigenen, welche für die Interaktion zwischen Immunzellen und Tumorzellen notwendig sind, herunterreguliert wird. Ein einfaches Beispiel hierfür stellt die verminderte Expression von humanem Leukozytenantigen (HLA) dar, welches für die Interaktion zwischen zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs) und Tumorzellen notwendig ist.

Die zweite Strategie beinhaltet die Erzeugung eines Tumormikromilieus, das eine immunsuppressive Wirkung ausübt. Dabei werden e.g. Immun-Checkpoint-Proteine (ICP) von Tumorzellen exprimiert, welche eine dämpfende Wirkung auf die Immunzellen besitzen.²

Physiologisch spielen diese ICP eine wichtige Rolle in der Selbsttoleranz des Immunsystems bei der Bekämpfung von mikrobiellen Infektionen. Genau hier befindet sich nun der Angriffspunkt dieser neuen Medikamentenklasse. Indem diese ICP, e.g. CTLA-4 und „programmed death-ligand 1“ (PD-L1), mittels ICIs blockiert werden, kann das Immunsystem verstärkt gegen entartete Tumorzellen aufgrund der Hemmung des immunsuppressiven Tumormikromilieus vorgehen.²

3.2 CTLA-4-Inhibitoren

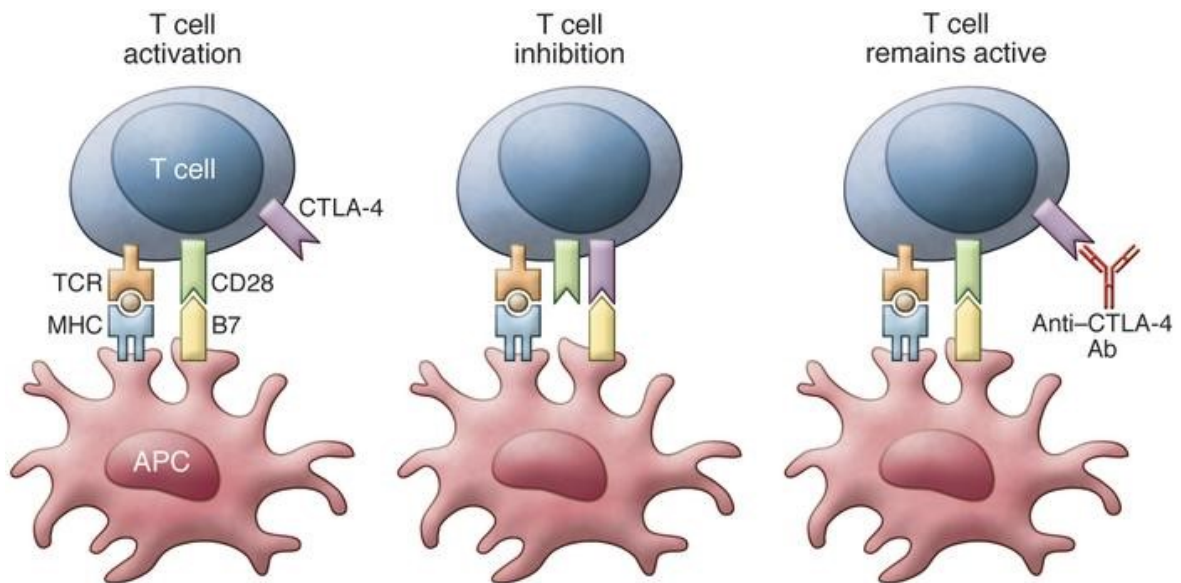


Abbildung 1: Wirkmechanismus der CTLA-4-Inhibitoren³

3.2.1 Wirkmechanismus

CTLA-4 spielt eine wichtige Rolle bei der Limitierung der T-Zell-Aktivierung. Im Sinne einer negativen Rückkopplungsschleife wird bei der Stimulation des T-Zell-Rezeptors (TCR) simultan auch CTLA-4 von der T-Zelle hinaufreguliert. CTLA-4 bindet dann, mit höherer Affinität und Avidität als CD-28, an die kostimulatorischen Liganden B7.1 und B7.2. Im Gegensatz zu CD-28 wirkt es dabei hemmend auf die T-Zell-Aktivierung und dämpft diese somit.³

Das Basiskonzept für die Wirksamkeit der CTLA-4-Inhibitoren kann man aus der vorausgegangenen Schilderung ableiten. Blockiert man CD-28 mit einem monoklonalen Antikörper (Ak), e.g. Ipi, so kann die Kostimulation durch B7.1 und B7.2 ungehindert an CD-28 stattfinden und die intrinsische T-Zell-Aktivierung von Effektor-T-Zellen somit verstärkt werden.

Ein weiterer wichtiger Fakt zum Verständnis des Wirkmechanismus ist, dass Tumorzellen kein B7 exprimieren. Die CTLA-4-Inhibition wirkt daher hauptsächlich in der frühen Phase der T-Zell-Aktivierung, primär in den Lymphknoten. Dort interagieren antigenpräsentierende Zellen (APC) mit naiven T-Zellen.⁴

Ein weiterer Mechanismus, welcher eine Rolle in der Wirksamkeit der CTLA-4 Inhibitoren spielt, ist die intratumorale Depletion von regulatorischen T-Zellen (T-Regs). In muralen Tumormodellen konnte gezeigt werden, dass ein FC-Rezeptor mediiertes Mechanismus des humanen IgG1-Ak Ipi hierfür vorwiegend verantwortlich ist. Dabei wird

durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität die T-Reg-Erschöpfung bewerkstelligt. In welchem Ausmaß dieser Mechanismus für den Therapieerfolg von Ipi mitverantwortlich ist, ist noch nicht zur Gänze ergründet.⁴

3.3 PD-1-Inhibitoren und PD-L1-Inhibitoren

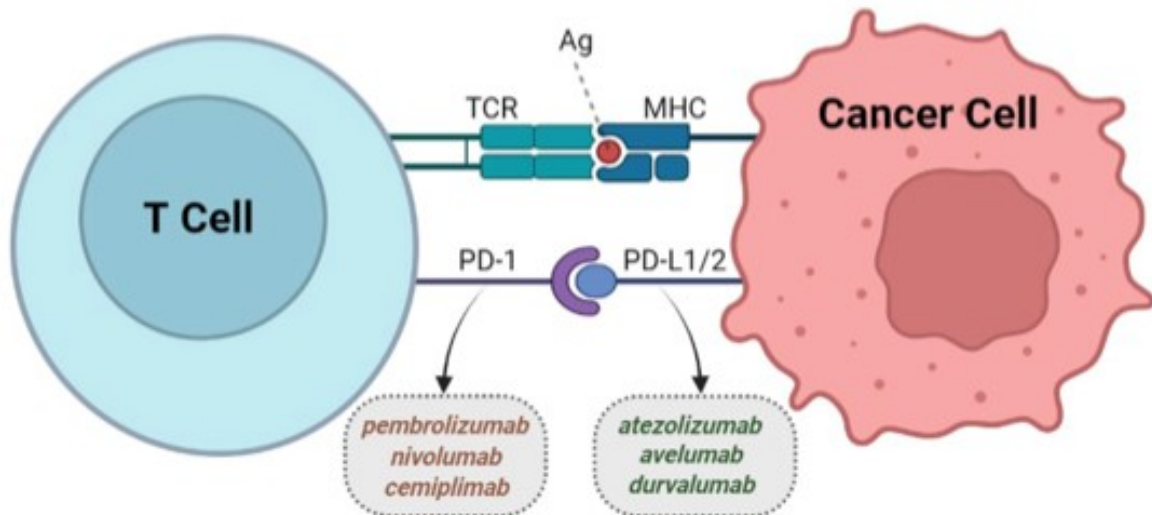


Abbildung 2: Wirkmechanismus von PD-1/PDL-1-Inhibitoren⁵

3.3.1 Wirkmechanismus

PD-1 ist, genau wie CTLA-4, ein wichtiger, kostimulatorisch-inhibitorisch wirkender Rezeptor. Physiologisch dient PD-1 in erster Linie der peripheren Immuntoleranz. Die Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2. Ähnlich wie bei CTLA-4 existiert ein negativer Feedbackmechanismus, wobei PD-1 von T-Zellen, aber auch anderen Zellen, hauptsächlich induziert durch Aktivierung, exprimiert wird. Durch inflammatorische Zytokine wird in peripheren, nicht-lymphoiden Geweben die Expression von PD-L1, in geringerem Ausmaß auch von PD-L2, hinaufreguliert.⁵

Der Wirkmechanismus der PD-1-Blockade ist komplex und im Folgenden werden nur die Kernelemente davon und die Hauptunterschiede zur CTLA-4-Blockade beleuchtet.

Während die CTLA-4-Inhibition in der Priming-Phase der Immunantwort v. a. in den Lymphknoten wirkt, beeinflusst die PD-1-Blockade hauptsächlich reife T-Zellen in peripherem Gewebe. Die Bindung von PD-L1 an PD-1 führt zu einer Hemmung von TCR-medierter Signalisierung und damit zur verminderten T-Zell-Aktivierung. Erschöpfte T-Zellen, welche e.g. durch Tumore oder chronische Infektionen diesen Zustand einnehmen, sind durch PD-1-Expression und T-Zell-Dysfunktion gekennzeichnet. Genau diese

erschöpften T-Zellen, nämlich CD-8+ T-Zellen, werden durch die PD-1-Blockade „wiederbelebt“ und können gegen Tumorzellen, trotz deren PD-L1-Expression, vorgehen.⁶

PD-L1-Inhibitoren blockieren die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1. Die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L2 bleibt, anders als bei der PD-1-Blockade, erhalten. PD-L2 wird jedoch selten in menschlichen Karzinomen exprimiert. Ein potenzieller Vorteil im Erhalt besagter Interaktion könnte die Reduktion von schwerer inflammatorischer Toxizität in Organen wie der Lunge sein. Dies legen Vergleiche von klinischen Studien zwischen PD-1- und PD-L1-Inhibitoren und präklinische Modelle nahe. Ein weiterer Unterschied im Wirkmechanismus ist, dass mithilfe einer PD-L1-Blockade weitere Interaktionen dieses Liganden mit anderen Rezeptoren unterbrochen werden. Dies ist relevant, da eine Interaktion von PD-L1 mit B7.1 einen hemmenden Effekt auf die T-Zell-Antwort ausübt. Es existieren demnach Unterschiede in Bezug auf die Wirkungsweise einer Blockade des Rezeptors gegenüber der Blockade des Liganden, auch wenn der wohl wichtigste Mechanismus, die Blockade der Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1, beiden zugrunde liegt.⁷

3.4 „Lymphocyte-activation gene 3“-Inhibitoren (LAG-3)

3.4.1 Wirkmechanismus

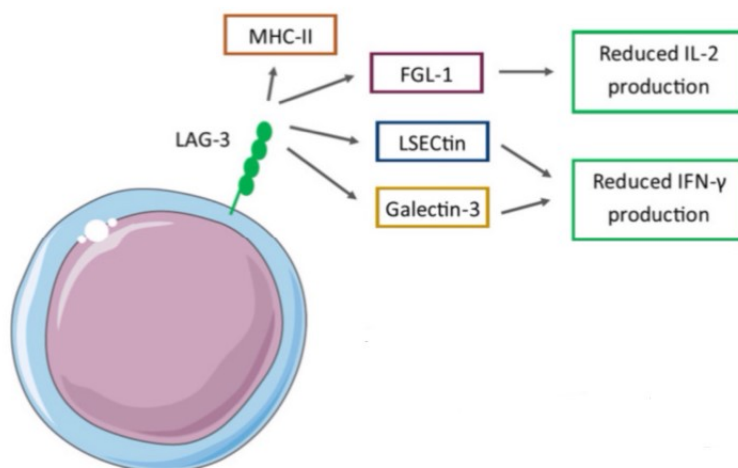


Abbildung 3: Interaktionen zwischen LAG-3 und seinen Liganden⁸

LAG-3-Inhibitoren bilden die dritte und neueste Klasse an ICIs. Es handelt sich bei LAG-3 um einen Immun-Checkpoint-Rezeptor, welcher, ähnlich wie CTLA-4 und PD-L, v. a. von T-Zellen exprimiert wird und bei Aktivierung zytotoxische T-Zellfunktionen hemmt. Zusätzlich kann mithilfe einer LAG-3-Blockade eine Hemmung von T-Regs erzielt

werden. Zurzeit weiß man, dass mindestens vier Interaktionspartner im Tumormikromilieu eine Rolle spielen: Major histocompatibility complex class II (MHC-II), „fibrinogen-like protein 1“ (FGL1), liver sinusoidal endothelial cell lectin (LSECtin) und Galectin-3.⁹ Eine Interaktion zwischen MHC-II und LAG-3 führt zur Hemmung von T-Zell-Proliferation und -Aktivierung. Dasselbe gilt für die Interaktion von LAG-3 mit FGL1, einem sekretorischen Faktor, welcher physiologischerweise in der Leber produziert wird und in diversen Tumorarten hinaufreguliert wird. Am Ende der Interaktionskaskade von LAG-3 und FGL1 steht eine verminderte Produktion von IL-2, einem Zytokin mit herausragender Bedeutung in der klonalen Expansion von T-Zellen. LSECtin und Galectin-3 werden ebenfalls von Tumorgewebe produziert und führen bei einer Interaktion mit LAG-3 exprimierenden T-Zellen zu einer verminderten IFN- γ -Produktion. Therapeutisch kann man Anti-LAG-3-Medikamente in drei Subtypen untergliedern. Dazu gehören anti-LAG-3-monoklonale Ak, LAG-3-bispezifische Ak und LAG-3-Immunglobulin-Fusionsproteine. Letztere sind atypische ICIs, da sie auf Basis einer aktivierenden Interaktion mit MHC-II exprimiert von APC und nicht durch eine LAG-3/MHC-II-Interaktionsblockade funktionieren. Dabei kommt es zur vermehrten Expression von CD80/86, zur Hinaufregulation der Sekretion von IL-12 und TNF α sowie zu einer gesteigerten Fähigkeit von phagozytotischen Zellen T-Zell-Stimulation zu bewerkstelligen.⁸

3.5 Indikationen und Vertreter

Durch die European Medicines Agency (EMA) wurden seit 2011 elf ICIs zugelassen.¹⁰ Dazu zählen zwei CTLA-4-Inhibitoren: Ipi und Tremelimumab, fünf PD-1-Inhibitoren: Pembrolizumab (Pemb), Nivolumab (Niv), Cemiplimab, Dostarlimab und Tislelizumab, drei PD-L1-Inhibitoren: Atezolizumab (Atez), Avelumab und Durvalumab sowie ein LAG-3-Inhibitor: Relatlimab (Rel).

Je nach Medikament und Indikation sind sie als Erstlinien-^{1, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19,}
²⁰/Zweitlinien-^{1, 14, 15, 16, 17} oder Drittlinientherapie^{12, 13, 17} zugelassen. Sie werden sowohl zur Monotherapie^{1, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19} als auch zur Kombinationstherapie^{1, 11, 12, 13, 14, 17, 18,}
^{19, 20} mit anderen ICIs, konventionellen Chemotherapien oder gezielten Tumorthérapien (e.g. Tyrosinkinase-Inhibitoren) eingesetzt. ICIs finden außerdem neoadjuvant^{12, 13}, also vor definitiven Therapien, welche i. d. R. operativ sind, sowie auch adjuvant^{12, 13, 17}, was

einer weiterführenden Therapie nach bereits erfolgter definitiver Therapie entspricht, Anwendung.

Neben zahlreichen soliden Tumoren (siehe Tabelle 1) wird mittels ICIs auch eine hämatologische Erkrankung, das klassische Hodgkin-Lymphom, therapiert.

Je nach Medikament und Indikation kann eine prätherapeutische PD-L1-Testung^{1, 12, 13, 14, 17, 19, 20} oder eine Testung auf dMMR (Mismatch-Reparatur-Defizienz)/MSI-high (Mikrosatelliteninstabilität-hoch)^{12, 15} notwendig sein.

Tabelle 1: Indikationen und EMA-Zulassung von ICIs

Medikamentengruppe	Wirkstoffname	Indikationen	EMA-Erstzulassung	Quelle
CTLA-4-Inhibitoren	Ipilimumab	MM, RCC, NSCLC, MPM, MSI-high or dMMR CRC, ESCC	2011	1
	Tremelimumab	NSCLC, HCC	2023	11
PD-1-Inhibitoren	Pembrolizumab	MM, NSCLC, UC, HNSCC, RCC, ESCA, GAC u. GEJAC, TNBC, EC, CC, cHL; bei MSI-high oder dMMR: CRC, EC, GC, Dünndarmkarzinom, BTC	2015	12
	Nivolumab	MM, NSCLC, RCC, HNSCC, UC, MPM, ESCC, ESCA oder GEJC, EAC, GAC, GEJAC, cHL, MSI- high oder dMMR CRC	2015	13
	Cemiplimab	CSCC, BCC, NSCLC, CC	2019	14
	Dostarlimab	MSI-high or dMMR EC	2021	15
	Tislelizumab	ESCC	2023	16
PD-L1-Inhibitoren	Atezolizumab	UC, NSCLC, SCLC, TNBC, HCC	2017	17
	Avelumab	MCC, UC, RCC	2017	18
	Durvalumab	NSCLC, SCLC, BTC, HCC	2018	19
LAG-3-Inhibitoren	Relatlimab	MM	2022	20

Abkürzungen (alphabetisch): BTC: Biliäre Karzinome, BCC: Basalzellkarzinom, CC: Zervixkarzinom, cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom, CRC: Kolorektales Karzinom, CSCC: Plattenepithelkarzinom der Haut, dMMR: defiziente Mismatch-Reparatur, EAC: Adenokarzinom des Ösophagus, EC: Endometriumkarzinom, ESCA: Ösophaguskarzinom, ESCC: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, GAC: Adenokarzinom des Magens, GC: Magenkarzinom, GEJAC: Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs, GEJC: Karzinom des gastro-ösophagealen Übergangs, HCC: Hepatozelluläres Karzinom, HNSCC: Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom, MCC: Merkelzellkarzinom, MM: Malignes Melanom, MPM: Malignes Pleuramesotheliom, MSI: Mikrosatelliteninstabilität, NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, RCC: Nierenzellkarzinom, SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom, TNBC: Triple-negativer Brustkrebs, UC: Urothelkarzinom

Quelle: eigene Darstellung

3.6 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil der ICIs unterscheidet sich deutlich von konventionellen Therapiestrategien. Dies ist auf die bereits besprochene, neuartige Funktionsweise der ICIs zurückzuführen. Im Zuge der Aktivierung des Immunsystems durch ICIs kann es zu autoimmunen Nebenwirkungen kommen, welche man als „immune-related adverse events“ (irAEs) bezeichnet. Der genaue Wirkmechanismus der Toxizität ist dabei noch nicht gänzlich aufgeklärt. Im Mittelpunkt des Pathomechanismus von irAEs stehen CD-8+ T-Zellen, welche durch die ICIs aktiviert wurden. Bei manchen irAEs kommen weitere pathologische Substrate wie aktivierte B-Zellen, autoreaktive Ak, inflammatorische Zytokine oder bestimmte Darmmikrobiome zu tragen.²⁰

Zu einigen irAEs gibt es spontane, autoimmune Pendant, was gemeinsame Elemente in der Genese nahelegt. Neben den deutlichen klinischen Gemeinsamkeiten existieren jedoch relevante Unterschiede. Beispielsweise können beide Entitäten zur Destruktion von spezifischen endokrinen Organen führen. Die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression ist bei irAEs jedoch schneller. Gastrointestinale irAEs wie e.g. Colitis sind meistens vollständig reversibel, was sie deutlich von klassischen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen abgrenzt.²¹

Wang, D. Y. et al. konnten bei einer Auswertung von 3905 Fällen von gemeldeten irAEs folgende Daten zur Häufigkeit und Letalität von diesen erheben:

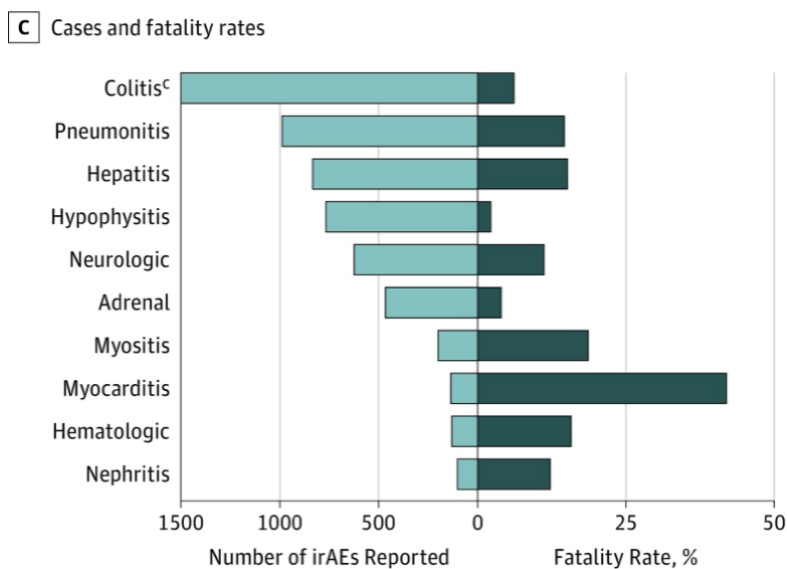


Abbildung 4: Fälle und Mortalität von irAEs²¹

Häufig betroffene Organe stellen Colon, Lunge, Leber und endokrine Organe dar. Seltener betroffene Organsysteme sind Nervensystem, Muskulatur, Herz, Niere und hämatologische Organe.²¹

Die am häufigsten letal verlaufende Manifestation ist die Myokarditis (39,7 %). Eine deutlich geringere Letalität von jeweils ≤ 5 % wurde bisher für die irAEs Colitis, Hypophysitis und Adrenalitis dokumentiert. Andere Organbeteiligungen wiesen eine Rate an tödlichen Manifestationen von 10–17 % auf. Letal verlaufende irAEs ereignen sich typischerweise wenige Wochen nach der Einleitung der ICI-Therapie.²¹ Ergänzend sind irAEs der Haut zu nennen. Mit einem Auftreten bei 30–50 % der Patienten*innen handelt es sich hierbei um eine besonders häufige Komplikation. Schwere, lebensbedrohliche kutane irAEs, zu welchen man die Entwicklung eines bullösen Pemphigoids oder eines Steven-Johnson-Syndroms zählt, sind selten.²²

Eine Bewertung des Schweregrades von irAEs sowie ein dahingehend bedingtes weiteres therapeutisches Vorgehen können den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) entnommen werden. Hierbei werden fünf Grade unterschieden. Grad 1 (mild) und Grad 2 (moderat) können als „low-grade-events“ bezugnehmend auf irAEs zusammengefasst werden. Grad 3 (schwer, aber nicht lebensbedrohlich), Grad 4 (lebensbedrohlich) und Grad 5 (tödlich) fallen unter den Überbegriff „high-grade-events“.²³

Das Risiko, unter ICI-Therapie ein irAE zu erleiden, ist beträchtlich. Bei einer Monotherapie mit CTLA-4-Inhibitoren beträgt das Risiko ca. 72 % („high-grade-event“: 24–34 %), bei einer Monotherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren hingegen ca. 66–74 % („high-grade event“: 14–21 %). Bei Kombinationstherapien ist das Risiko wesentlich höher als bei einer Monotherapie. Es kommt zur Manifestation von irAEs bei ca. 88–94,9 % („high-grade event“: 41–59 %) der Patienten*innen.²⁴

4 Hypophysitis

4.1 Definition und Einteilung

Als Hypophysitis bezeichnet man eine Entzündung der Hirnanhangdrüse. Eine Einteilung kann anhand der Ätiologie oder auch anhand der Anatomie erfolgen.

Ätiologisch kann eine Gliederung in primäre und sekundäre Hypophysitis vorgenommen werden. Primäre Formen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie auf Basis von klar definierten, autoimmunen Prozessen oder noch nicht komplett verstandenen, idiopathischen Wegen entstehen. Bei diesen Formen kommt es zur isolierten Entzündung der Hypophyse.

Sekundäre Formen treten im Kontext von Systemerkrankungen, Infektionen, Neoplasien, lokalen Prozessen oder auch Medikamentennebenwirkungen, e.g. ICIH, auf.

Anatomisch kann man nach dem involvierten Bereich der Hypophyse eine Unterteilung in Panhypophysitis (die gesamte Hypophyse ist betroffen), Adenohypophysitis (der Hypophysenvorderlappen ist betroffen) und Infundibuloneurohypophysitis (Hypophysenstiel und Hypophysenhinterlappen sind betroffen) vornehmen.²⁵

4.2 Immuncheckpoint-Inhibitor-vermittelte Hypophysitis

4.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz von Hypophysitiden unter der Therapie mit ICIs ist vor allem von der verwendeten Substanzklasse abhängig. Bei einer Auswertung von 276 Hypophysitis-Fällen, welche im Zeitraum von 2003 bis 2019 veröffentlicht wurden, traten ca. 70 % der Fälle nach einer Therapie mit CTLA-4-Ak auf, 23 % nach einer Therapie mit PD-1-Ak, 2 % nach einer Therapie mit PD-L1-Ak und 3,9 % nach einer Kombinationstherapie mit CTLA-4- + PD-1-Ak. Das größte Risiko für die Entwicklung einer ICIH bestand bei der Kombination von CTLA-4- + PD-1-Inhibitoren.²⁶

Bei einer Monotherapie bestand das größte Risiko eine ICIH zu erleiden bei einer Therapie mit der Substanzklasse der CTLA-4-Inhibitoren. Hier ist eine Inzidenz von 1,8–17 % dokumentiert, wobei die Häufigkeit positiv mit der verwendeten Dosis korreliert. PD-1-/PD-L1-Inhibitoren weisen eine wesentlich geringere Inzidenz vor. Etwa 0,4 % der Patienten*innen erleiden unter PD-1-Inhibitor-Anwendung und < 0,1 % unter PD-L1-Inhibitoren-Anwendung eine ICIH.²⁷

Das Geschlechterverhältnis von m:f beträgt bei dieser Erkrankung 4:1 und das durchschnittliche Alter zum Erkrankungszeitpunkt beträgt 59 ± 13 Jahre.²⁶

4.2.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie bezüglich der Genese von ICIH ist zurzeit noch Gegenstand der Forschung. Epidemiologische Daten bezüglich der Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung je nach ICI-Klasse, mit welcher therapiert wird, sowie Unterschiede in den Expressionsorten der Zielmoleküle legen verschiedene Mechanismen in der Genese nahe. Wie bereits erwähnt ist das Risiko für die Entstehung einer ICIH, wenn lediglich eine Monotherapie durchgeführt wird, bei der Anwendung von CTLA-4-Inhibitoren am größten. Iwama et al. konnten mithilfe von Experimenten mit Mausmodellen diesbezüglich mögliche Ursachen ergründen. Es konnte mithilfe einer RT-PCR das Vorhandensein von CTLA-4-Antigen im Hypophysengewebe von Mäusen wie auch von Menschen belegt werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine wiederholte Injektion von CTLA-4-Ak in SJL/J-Mäusen zu einer hypophysenspezifischen Ablagerung von Komplementfaktoren, zur Infiltration der Hypophyse durch Lymphozyten und Makrophagen sowie zur Bildung von Ak, welche gegen die Hypophyse gerichtet sind, führt. Neben den besagten Forschungsergebnissen konnte auch die Entstehung von hypophysenspezifischen Ak bei Patienten*innen mit der Diagnose einer Hypophysitis unter Ipi-Therapie demonstriert werden. Dabei waren Serum-Ak vor dem Therapiebeginn nicht nachweisbar und nach dem Ipi-Therapiebeginn und der klinischen Manifestation einer Hypophysitis nachweisbar. Zielstrukturen dieser Ak waren dabei v. a. TSH-sezernierende Zellen sowie FSH- und ACTH-sezernierende Zellen. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass eine Hypersensitivitätsreaktion vom Typ-II eine wichtige Rolle in der Genese der CTLA-4-vermittelten Hypophysitis spielt.²⁸

Eine Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion scheint ebenfalls Teil des Pathomechanismus zu sein.²⁹

Bei der Therapie mit PD-1-/PD-L1-Ak ist die Entstehung einer ICIH wesentlich seltener. Eine Begründung hierfür könnte darin liegen, dass anders als CTLA-4, PD-1 nicht in relevantem Ausmaß im Hypophysengewebe exprimiert wird.³⁰

Ein weiterer wichtiger Punkt, welcher Unterschiede im Pathomechanismus der Hypophysitistentstehung zwischen den beiden Antikörpergruppen nahelegt, ist die Beobachtung, dass bei PD-1-/PD-L1-ICIH meist nur ein isolierter Ausfall der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) zu beobachten ist, während bei CTLA-4-ICIH oftmals mehrere Achsen gleichzeitig betroffen sind.²⁶

4.2.3 Klinik

Pathophysiologisch lassen sich die Symptome der Patienten*innen durch zwei potenzielle Folgen der Hypophysitis erklären. Erstens kommt es im Zuge der ICIH, welche hauptsächlich die Adenohypophyse betrifft, zu sekundären Hormonmängeln und deren Konsequenzen und zweitens kann es aufgrund der lokalen Raumforderung im Zuge des Entzündungsprozesses zu Kopfschmerzen und Sehstörungen kommen.

Im Zentrum der Symptome von Patienten*innen mit ICIH stehen die Auswirkungen einer dadurch verursachten zentralen Nebenniereninsuffizienz (AI). Ein ACTH- und folglich ein Cortisolmangel treten bei einem Großteil der ICIHs auf. Laborchemisch gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit eines ACTH-Mangels mit konsekutivem Cortisolmangel zwischen Patienten*innen mit CTLA-4- oder PD-1-Blockade (95 % vs. 97 %; $p = 0,4$). Interessanterweise kommt es jedoch bei Personen, welche an einer PD-1-ICIH erkranken, häufiger diesbezüglich zu Symptomen als bei Personen, die unter einer CTLA-4-Blockade erkranken (91 % vs. 75 %; $p = 0,005$). Zusätzlich auffallend ist, dass bei Patienten*innen mit PD-1-Blockade nicht nur der Ausfall der HHN-Achse selektiver ist, sondern auch, dass der dadurch verursachte Hypocortisolismus klinisch schwerer verläuft als bei CTLA-4-Blockade.²⁶

Eine Herausforderung in der Diagnostik der ICIH ergibt sich durch die Tatsache, dass die Symptome, welche durch Hormonmängel, v. a. durch Cortisolmangel, verursacht werden, großteils Symptomen von malignen Grunderkrankungen gleichen.

Besagte unspezifische Symptome beziehen sich u. a. auf Erschöpfung, Müdigkeit, Muskelschwäche und Gewichtsverlust. Nausea, Emesis, Hypotension/orthostatische Hypotension und Hyponatriämie sind weitere mögliche Folgen.²⁶ Die schwerste Manifestation eines Hypocortisolismus ist die Addison-Krise. Bei diesem potenziell lebensbedrohlichen Krankheitsbild kann es zusätzlich zu den vorher genannten Symptomen zu einem hypovolämischen Schock/akuten Blutdruckabfall, Vigilanzstörungen, Hypoglykämie, Fieber, Pseudoperitonitis und Exsikkose kommen.³¹ Der Ausfall weiterer Hormonachsen ist typisch bei einer ICIH, welche durch CTLA-4-Inhibitoren verursacht worden ist. So kommt es verglichen mit PD-1-Inhibitoren deutlich häufiger zu Störungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HHSD-Achse) (85 % vs. 4 %, $p < 0,001$) sowie in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HHG-Achse) (75 vs. 13 %, $p < 0,001$). Auch ein Wachstumshormondefizit sowie ein Prolaktindefizit können bei CTLA-4-ICIH regelmäßig beobachtet werden.

Eine sekundäre Hypothyreose kann sich u. a. mit den Symptomen Erschöpfung, Muskelschwäche, Hyponatriämie, Zyklusstörungen und Amenorrhoe, Obstipation, Gewichtszunahme sowie Kälteintoleranz manifestieren. Ein sekundärer Hypogonadismus kann sich durch die Symptome Erschöpfung und Muskelschwäche sowie Zyklusstörungen und Amenorrhoe auszeichnen.²⁶ Außerdem kann es aufgrund eines Sexualhormondefizits zu erektiler Dysfunktion bei Patienten und klimakterischen Beschwerden bei Patientinnen kommen.³²

Eine Beeinträchtigung der Neurohypophyse mit der Ausbildung eines sekundären Diabetes insipidus ist sowohl bei CTLA-4- als auch bei PD-1-ICIH selten (2 % vs. 3 %; $p = 0,747$). Masseneffekte durch die entzündliche Vergrößerung der Hypophyse führen häufiger bei CTLA-4-ICIH zu Symptomen, nämlich Kopfschmerzen (60 % vs. 4 %; $p < 0,001$) und Sehstörungen (8 % vs. 0 %; $p = 0,015$), als bei PD-1-ICIH.²⁶

4.2.4 Bildgebung

Die Bildgebung der Wahl zur Beurteilung von Hypophysenveränderungen stellt die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel dar. Zahlreiche Leitlinien empfehlen die Durchführung einer MRT bei Verdacht auf eine ICIH, da ein pathologischer Befund neben klinischen Symptomen und hormonellen Defiziten weitere diagnostische Sicherheit bringen kann und andererseits andere Ursachen für eine Hypophyseninsuffizienz, e.g. Metastasierung im Bereich der Hypophyse, ausgeschlossen werden können.^{33, 34, 35, 36, 37, 38,}
³⁹ Ein unauffälliger MRT-Befund schließt jedoch keineswegs das Vorhandensein einer ICIH aus.

Quandt et al. zeigten auf, dass bei einer Kohorte von 27 Personen mit gesicherter ICIH 10 Personen (37 %) keinen auffälligen MRT-Befund vorwiesen, wobei die Bildgebung innerhalb von 40 Tagen nach der Diagnosestellung erfolgte. Ein Teil der Patienten*innen zeigte im Verlauf eine Reversibilität der MRT-Veränderungen. Von 21 Personen, welche nach 40 Tagen eine MRT erhielten, waren 12 (57 %) unauffällig. Die ICIH verursacht keine krankheitsspezifischen Veränderungen in der MRT. Es kann zu einer Vergrößerung der Hypophyse und/oder des Hypophysenstiels unterschiedlichen Ausmaßes kommen sowie das Phänomen einer partiellen bis vollständig leeren Sella turcica auftreten. Letztere Veränderung ist vermutlich als postentzündliche Atrophie des Gewebes zu werten. Eine weitere Auffälligkeit kann eine Hyperkontrastierung des Hypophysengewebes sein, welche sich meist als homogen, seltener als heterogen darstellt.⁴⁰

Neben dem Zeitpunkt, zu welchem eine MRT durchgeführt wird, spielt auch die verwendete ICI-Klasse eine entscheidende Rolle für das Vorliegen von MRT-Auffälligkeiten. Ein Großteil der CTLA-4-ICIH zeigt in der Bildgebung Auffälligkeiten (81 %), während sich nur 18 % der PD-1-/PD-L1-ICIH mit magnetresonanztomographischen Hinweisen auf Inflammation präsentieren.²⁶

4.2.5 Methoden für die Recherche für die Veränderung von nicht-hormonellen und hormonellen Laborparametern im Kontext einer ICIH

Für die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde eine umfassende Recherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Zuerst wurden aktuelle Leitlinien mithilfe der Begriffe „irAE“ und „guidelines“ ermittelt. Danach wurden die Quellen dieser Leitlinien zu nicht-hormonellen Parametern im Kontext von ICIH analysiert. Außerdem wurden Ergebnisse zu Begriffen wie „hypocortisolism“ und „hypothyroidism“ in Verbindung mit diversen nicht-hormonellen Parametern („electrolytes“, „hyponatremia“, „hyperkalemia“, „CRP“, „creatinine“, „blood urea nitrogen“, „differential blood count“) erhoben. Die Begriffe „ICI“, „ICPi“, „Hypophysitis“, „pituitary dysfunction“ sowie „predictive markers“, „diagnostic markers“ und „biomarkers“ wurden als Teil der Suchkonzepte integriert, wobei sie bei unzureichenden Treffern exkludiert wurden. Es wurden hauptsächlich Quellen verwendet, welche kostenlos zugänglich waren. Eine Ausnahme galt hierbei für wissenschaftliche Arbeiten, welche durch einen studentischen Zugang der Medizinischen Universität Graz kostenlos verfügbar waren.

4.2.6 Diagnostik der ICIH laut aktuellen Leitlinien

4.2.6.1 Allgemeines zur Diagnostik und Gemeinsamkeiten der Leitlinien

Innerhalb der letzten sieben Jahre wurden diverse Richtlinien mit Empfehlungen bezüglich Screening, Diagnostik und Therapie von irAEs, darunter auch für die ICIH, veröffentlicht. Herausgeber waren i. e. L. onkologische und endokrinologische Gesellschaften. Im Zentrum der Diagnostik steht in allen Leitlinien die Evaluation des Hormonstatus. Während eine kraniale Bildgebung in Form einer MRT ebenfalls in fast allen Leitlinien Erwähnung findet, werden nicht-hormonelle Parameter nur sporadisch erwähnt. Einige Leitlinien geben neben Ratschlägen für die diagnostische Evaluation für das Vorliegen einer ICIH auch Empfehlungen für Basisassessments vor der Einleitung einer ICI-Therapie sowie zu Verlaufskontrollen während der Therapie an.

Einige der besagten Leitlinien sind mittlerweile veraltet und/oder liefern nur oberflächliche Angaben für die diagnostische Evaluation der ICIH. Die 2022 veröffentlichte „ESE clinical practice guideline“ liefert, unter Berücksichtigung der vorher veröffentlichten Leitlinien, eine immer noch aktuelle, ausführliche Empfehlung bezüglich des Umgangs mit endokrinen irAEs.³⁹ Im folgenden Kapitel werden die Empfehlungen besagter Leitlinie zusammengefasst.

4.2.6.2 Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline; 2022

Als Basisassessment wird ein morgendliches (8 Uhr) Hormonpanel, bestehend aus TSH, FT4 und Cortisol empfohlen. Als nicht-hormonelle Parameter sollen zusätzlich Glukose und Elektrolyte ermittelt werden, mit besonderem Augenmerk auf Natrium, Kalium und Kalzium. Für Patienten*innen, welche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ICIH tragen, e.g. aufgrund eines CTLA-4-Inhibitors im Therapieregime, wird ein extensiveres Basisassessment empfohlen. Das hormonelle Panel soll um ACTH, LH, FSH sowie Testosteron (Männern) und Estradiol (prämenopausalen Frauen) erweitert werden. Die Blutzuckermessung soll durch HbA1c ergänzt werden.

Besagtes Basisassessment soll dann im Verlauf, alle 4–6 Wochen bzw. idealerweise vor dem Start eines jeden Zyklus, als Verlaufskontrolle durchgeführt werden.³⁹

Auch in dieser Richtlinie steht im Mittelpunkt der Diagnostik der ICIH eine Evaluation der Hormonachsen. Es wird auf eine weitere Richtlinie, nämlich „Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline“, verwiesen. Für die Beurteilung der HHN-Achse soll eine morgendliche (8–9 Uhr) Cortisolmessung erfolgen. Bei grenzwertiger Erniedrigung kann ein Corticotropin-Stimulationstest zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Defizite in der HHSD-Achse sollen mittels FT4- und TSH-Messung evaluiert werden. Die HHG-Achse soll bei Männern anhand einer Messung von Testosteron, FSH und LH überprüft werden. Bei prämenopausalen Frauen soll die Bestimmung von Estradiol, LH und FSH erfolgen. Bei postmenopausalen Frauen ist die Beurteilung von FSH und LH ausreichend. Eine Messung von Prolaktin ist bei beiden Geschlechtern indiziert. Sollte der klinische Verdacht auf einen Diabetes insipidus, in Form von Polyurie und Polydipsie, bestehen, so ist eine simultane Messung von Harn- und Serum-Osmolarität angezeigt. Die Beurteilung eines zentralen Wachstumshormonmangels hat im Kontext einer ICIH eine Sonderstellung im Vergleich zu anderen Formen der Hypophysitis. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass das Feststellen

eines Mangels keine therapeutische Konsequenz für den*die Patienten*in hat, da eine Therapie mit Wachstumshormon (GH) bei maligner Grunderkrankung kontraindiziert ist. Die Durchführung eines GH-Stimulationstests ist daher grundsätzlich nicht notwendig.⁴¹ Nicht-hormonelle Parameter werden in der Rubrik „Diagnostische Überlegungen“ nicht behandelt. Es wird jedoch im Einleitungstext zur Hypophyse erwähnt, dass bei der Diagnose einer PD-1-/PD-L1-ICIH häufig (63 %) eine Hyponatriämie feststellbar ist. Die Durchführung einer MRT der Hypophyse zur Differentialdiagnostik und zur Unterstützung in der Bestätigung der Diagnose wird ebenfalls empfohlen.³⁹

4.2.7 Veränderung von nicht-hormonellen Parametern

Eine Veränderung von nicht-hormonellen Laborparametern im Zuge einer ICIH ist hauptsächlich als sekundäre Folge von Hormonmängeln zu werten. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die zentrale AI, welche durch einen Cortisolmangel bei erhaltener Synthesefunktion von Mineralokortikoiden in der Nebennierenrinde gekennzeichnet ist.³¹ Auch eine ausgeprägte sekundäre Hypothyreose kann nicht-hormonelle Laborveränderungen hervorrufen. Die Mechanismen, welche hierfür verantwortlich sind, wurden großteils bereits aufgedeckt. Es gibt zurzeit nur wenige Studien, welche die Veränderungen von nicht-hormonellen Laborparametern im Zuge einer ICIH erforscht haben. Da jedoch die Veränderungen dieser Parameter im Wesentlichen auf besagte Hormondefizite zurückzuführen sind, ist es möglich, Daten aus anderen Studien, welche die Auswirkung von Hormonmängeln aufgrund anderer Grunderkrankungen ergründet haben, heranzuziehen und sinnvoll auf die Auswirkungen einer ICIH zu extrapolieren. Eine Ergänzung diesbezüglich fand daher in den folgenden Kapiteln statt. Daten, welche sich dezidiert auf ICIH beziehen, werden daher entsprechend ebenso bezeichnet, während unspezifischere Daten zu Hypophysitiden durch Überbegriffe (Hypophysitis oder AI) gekennzeichnet sind.

4.2.7.1 Elektrolyte

Elektrolyte, welche routinemäßig klinisch-labordiagnostisch bestimmt werden können, sind Natrium, Kalium, Kalzium und Chlorid. Zahlreiche Leitlinien empfehlen die Bestimmung von Elektrolyten als Teil des Basisassessments und/oder im Zuge der Verlaufskontrolle und/oder bei Verdacht auf das Vorliegen einer ICIH.^{33, 34, 35, 36, 38, 39}

4.2.7.1.1 Natrium

Einen besonderen Stellenwert unter den Elektrolyten nimmt Natrium ein, da es sich bei der Hyponatriämie um die häufigste Elektrolytveränderung bei ICIH handelt. Es existieren zumindest zwei retrospektive Studien mit großen Fallzahlen, welche epidemiologische Rückschlüsse auf die Häufigkeit dieser Elektrolytstörung zulassen. Bemerkenswert ist, dass sich unter PD-1-ICIH wesentlich häufiger eine Hyponatriämie manifestiert als unter CTLA-4-ICIH (48–64,2 % vs. 16–33 %).^{26, 42} Dies ist angesichts der Tatsachen, dass es unter beiden Medikamentengruppen in etwa gleich häufig zu Hypocortisolismus aufgrund einer ICIH kommt, besonders spannend. Zum jetzigen Forschungsstand lässt sich der Grund für diesen Unterschied nicht zufriedenstellend beantworten.²⁶

Eine sekundäre Hypothyreose, welche häufiger unter CTLA-4-ICIH auftritt, könnte ebenfalls eine Hyponatriämie begünstigen.

Ebenfalls erwähnenswert ist der Fakt, dass ein sekundärer Hypocortisolismus aufgrund einer ICIH häufiger zu einer Hyponatriämie führt als eine lymphozytäre Hypophysitis, welche die häufigste Ursache für eine primäre Hypophysitis darstellt.⁴³ Es könnte daher durchaus sein, dass es neben dem Hormonmangel noch andere Mechanismen gibt, welche eine Hyponatriämie begünstigen könnten, zurzeit jedoch noch unentdeckt sind.

Kausale Zusammenhänge zwischen Hypophysitis und Hyponatriämie sind mechanistisch bereits gut ergründet. Hauptursächlich sind die Dysregulation der HCN-Achse und deren sekundäre Effekte, welche eine Steigerung der Sekretion von ADH bewirken. Ein ACTH-Mangel führt zur gesteigerten Sekretion von CRH, welches wiederum stimulierend auf die ADH-Sekretion wirkt.⁴⁴ Ein Cortisolmangel steigert ebenfalls über mehrere Mechanismen die ADH-Sekretion. Als Stresshormon hat es u. a. die Funktion eines Inhibitors der ADH-Sekretion inne, welche bei einem Defizit in nur geringerem Maße wahrgenommen werden kann.⁴⁵ Zusätzlich kommt es zu einer verstärkten Expression von Aquaporin-2-Kanälen in renalen Sammelzellen. Diese vermitteln bei ADH-Bindung einen antidiuretischen Effekt durch vermehrte Wasserrückresorption.⁴⁶ Zu guter Letzt ist noch der Einfluss eines Cortisolmangels auf das kardiovaskuläre System zu nennen. Er führt zu einem verminderten kardialen Output und niedrigerem Blutdruck. Diese suppressive Wirkung auf das kardiovaskuläre System zeigt sich v. a. während einer Addison-Krise als therapieresistent, sofern keine Hormonsubstitution eingeleitet wird.³¹ Mithilfe von Barorezeptoren kann ein erniedrigter Blutdruck in der Neurohypophyse registriert werden und als Reaktion zu ADH-Sekretion führen.⁴⁷

Eine Hypothyreose könnte ebenfalls einen Beitrag zur Entstehung einer Hyponatriämie leisten. Die Datenlage ist diesbezüglich jedoch widersprüchlich. Pathophysiologisch gibt es einige Erklärungsmodelle, welche eine Assoziation erklären könnten. Dabei steht, ähnlich wie beim Hypocortisolismus, eine durch verschiedene Mechanismen gesteigerte Sekretion von ADH im Vordergrund. Auch eine verminderte GFR als Resultat einer verminderten Herzleistung aufgrund des Schilddrüsenhormonmangels könnte eine Rolle spielen.⁴⁸

4.2.7.1.2 Kalium

Während es bei einer primären AI aufgrund eines Aldosteronmangels zur Hyperkaliämie kommen kann, ist diese Elektrolytentgleisung bei zentraler AI untypisch. Die Kaliumwerte sind bei diesem Krankheitsbild i. d. R. normwertig. Es gibt dennoch zumindest einen Fallbericht über eine Patientin, welche während einer PD-1-ICIH neben einer milden Hyponatriämie eine schwere Hyperkaliämie entwickelte. Es gibt keine epidemiologischen Daten, welche Rückschlüsse über die Häufigkeit dieser Komplikation bei ICIH zulassen. Sie scheint jedoch selten zu sein.⁴⁹

Takayasu et al. sowie Yamada et al. konnten im Zuge ihrer retrospektiven Analyse von Kalium keine signifikanten Veränderungen zwischen Baseline-Werten und Diagnose-Werten demonstrieren.^{51, 52}

4.2.7.1.3 Kalzium, Magnesium

Bei diesen beiden Elektrolyten kann es ebenfalls aufgrund einer Hypophysitis zu Veränderungen kommen. Es liegen jedoch keine Daten dazu vor, wie häufig oder in welchem Ausmaß Abweichungen von Normwerten vorkommen. Auf pathophysiologischer Ebene lassen sich Elektrolytdysbalancen durch eine Hypothyreose oder eine Addison-Krise erklären.

Im Zuge einer Addison-Krise kann es, wenn auch selten, aufgrund einer verminderten renalen Kalzium-Sekretion und erhöhten Knochenresorption zu einer Hyperkalzämie kommen.³¹

Die aktuelle Datenlage zu Personen mit Hypothyreose zeigt eine signifikante Reduktion im Serum-Kalzium-Spiegel, verglichen zu Personen mit Euthyreose.

Weniger deutlich ist die Datenlage zu Serum-Magnesium-Veränderungen. Hier gibt es Studien, welche sowohl eine signifikante Erniedrigung als auch eine signifikante Erhöhung

von Serum-Magnesium-Spiegeln von Personen mit Hypothyreose, verglichen zu Personen mit Euthyreose, vorweisen. Auch wenn besagte Unterschiede im Kalzium-Spiegel signifikant sind, so befinden sich die meisten Patienten*innen immer noch in physiologischen Referenzbereichen. Es gibt jedoch Hinweise, dass diese Veränderungen langfristig die Entstehung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen begünstigen, weshalb sie dennoch bei fehlender Hormonsubstitution eine gewisse klinische Relevanz besitzen.⁵⁰

4.2.7.2 „Großes“ Blutbild

Die Durchführung eines Differentialblutbildes wird ebenfalls von einigen Leitlinien als Teil des Basisassessments und/oder der Verlaufskontrolle und/oder in der diagnostischen Abklärung bei Verdacht auf ICIH empfohlen.^{33, 34, 36} Es ist nicht nur hilfreich bei der Aufarbeitung von Differentialdiagnosen, es kann auch Hinweise auf das Vorliegen einer ICIH liefern. Cui et al. konnten bei der Evaluation einer großen Fall-Serien-Studie feststellen, dass 30 % (33/110) der Patienten*innen mit sekundärem Hypocortisolismus aufgrund einer ICIH (unter Mono-/Kombinations- oder sequenzieller Therapie) eine Eosinophilie ($> 0,5$ EGZ/nL) zum Diagnosezeitpunkt manifestiert hatten. Bei der Subanalyse bezüglich der Häufigkeit gab es keine signifikanten Unterschiede, weder zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie noch zwischen CTLA-4- und PD-1-ICIH.⁴²

Takayasu et al. werteten bei einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zu ICIH, welche eine serielle Bestimmung von acht nicht-hormonellen Faktoren, welche mit AI korrelieren, beinhaltete, ebenfalls die Veränderung von EGZ aus. Hierbei wurden u. a. signifikante Veränderungen zwischen Baseline-Werten (Therapiestart) und Diagnose-Werten von absoluten und relativen EGZ festgestellt (Absolute EGZ-Anzahl-Baseline (Median/Durchschnitt): 111,0/120,08/ μ L; Absolute EGZ-Anzahl-Diagnosezeitpunkt (Median/Durchschnitt): 398,2/486,2/ μ L; $p=0,0025$).⁵¹

Ähnliche Resultate erzielten auch Yamada et al., welche Eosinophilie als prädiktiven Marker für die Entwicklung einer ICIH bei Nierenzellkarzinom evaluierten. Es kam zu einem signifikanten Anstieg der EGZ-Anzahl zwischen Baseline-Werten und Diagnose-Werten: Baseline (Median und Interquartilsabstand): 99/ μ L, 74–177; Diagnosezeitpunkt (Median \pm SD): 588 μ L \pm 304. 5 von 12 Patienten*innen hatten zum Diagnosezeitpunkt eine Eosinophilie.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass es aufgrund einer ICIH akut zu Normabweichung der Leukozytenzahl kommt.^{51, 52, 53}

Nishioka und Haraoka konnten mittels retrospektiver Fall-Kontroll-Studie demonstrieren, dass Erythrozytenanzahl, Hämatokrit, Hämoglobin und Thrombozytenanzahl bei Hypophysitis-Patient*innen signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe waren. Dies zeigt sich besonders deutlich bei einer Erkrankungsdauer von > 10 Jahren. Aussagen zu Akutveränderungen bei der Manifestation einer Hypophysitis sind aufgrund der Natur der Daten (teilweise Unsicherheit bei Dauer der Erkrankung) dieser Studie nur begrenzt möglich.⁵³

4.2.7.3 C-reaktives Protein, Harnstoff, Kreatinin und Glukose

Es kann aufgrund einer AI zu einer Erhöhung von CRP, Harnstoff und Kreatinin sowie zu einer Erniedrigung von Glukose kommen.⁵¹

Nur eine der aktuellen Leitlinien empfiehlt eine CRP-Bestimmung in der ICIH-Diagnostik.³⁶ Weder Dalamzi et al. noch Cui et al. evaluierten die Veränderung von CRP aufgrund einer ICIH.^{26,42} Es liegen zurzeit auch keine größeren Studien vor, welche eine CRP-Veränderung im Kontext einer Hypophysitis untersucht haben. Takayasu et al. konnten keine Veränderungen von CRP zum Diagnosezeitpunkt, verglichen mit Baseline-Werten, feststellen.⁵¹ Es gibt dennoch Studien, welche eine CRP-Erhöhung aufgrund einer AI demonstrieren konnten.^{54, 55}

Eine Glukosebestimmung im Zuge der ICIH-Abklärung wird ebenfalls von einigen Leitlinien empfohlen.^{33, 34, 36, 38, 39} Da Cortisol eine antagonistische Funktion zu Insulin in der Blutzuckerregulation innehat, kann ein Hypocortisolismus die Entstehung einer Hypoglykämie begünstigen. Dasselbe gilt für einen Wachstumshormonmangel. Beide werden physiologischerweise bei Intaktheit der Hormonachsen mit fallendem Glukosespiegel zunehmend sezerniert.⁵⁶ Cui et al. demonstrieren bei ihrer ICIH-Auswertung, dass 19,5 % der PD-1-ICIH und 2,6 % der CTLA-4-ICIH zum Diagnosezeitpunkt eine Hypoglykämie vorwiesen.⁴² Weder Takayasu et al. noch Yamada et al. konnten in ihren retrospektiven Fall-Kontroll-Studien eine signifikante Veränderung der Plasma-Glukose-Konzentration zwischen Baseline-Werten und Diagnose-Werten feststellen.^{51, 52} Es liegen derzeit keine größeren Studien vor, welche epidemiologische Daten zur Häufigkeit von Hypoglykämien während einer Addison-Krise liefern.⁵⁶ Die Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff spielt in den aktuellen Richtlinien zur ICIH-Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle. Lediglich eine Richtlinie empfiehlt die

Bestimmung beider Parameter als Teil eines BMP^{33, 34}. Eine weitere Leitlinie empfiehlt Leberfunktionstests sowie eine Harnstoffmessung.³⁶

Im Zuge einer primären AI kann es aufgrund von Volumenmangel, mediiert durch ein Aldosterondefizit, zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin kommen.⁵⁷

Bei einer sekundären AI kann ein Hypocortisolismus aufgrund seiner Effekte auf das kardiovaskuläre System ebenfalls einen Anstieg von Nierenretentionsparameter begünstigen, die Datenlage hierfür ist jedoch spärlich. Ahn et al. präsentierten beispielsweise in einer Fall-Studie eine Patientin mit sekundärer AI, welche neben einer Hyperkalzämie auch eine ausgeprägte Erhöhung von Kreatinin und Harnstoff zum Diagnosezeitpunkt vorwies.⁵⁸

Weder Takayasu et al. noch Yamada et al. konnten signifikante Unterschiede zwischen Baseline- und Diagnose-Werten von Harnstoff bei ICIH-Patienten*innen vorweisen. Takayasu et al. berichteten von einem signifikanten Anstieg der Kreatinin-Konzentration im Vergleich zwischen Baseline- und Diagnose-Werten, während Yamada et al. keine signifikanten Unterschiede feststellen konnten.^{51, 52}

4.2.8 Prädiktive Marker für die Entstehung einer ICIH aus dem Routinelabor

4.2.8.1 Nicht-hormonelle Parameter

Gegenwärtig existieren zwei Studien, welche Routinelaborparameter, die mit AI assoziiert sind, im Zuge einer retrospektiven seriellen Messung auf prädiktive Eigenschaften für die Entwicklung eines ICI-vermittelten sekundären Hypocortisolismus untersucht haben.

Takayasu et al. und Yamada et al. evaluierten hierbei für jeden Parameter drei Messzeitpunkte. Dazu zählten ein Baseline-Wert zum Therapiestart, ein Vor-Diagnose-Wert, welcher der letzten symptomfreien Kontrolluntersuchung vor der Diagnose entsprach und ein Diagnose-Wert, welcher die ICIH mithilfe eines hormonellen Panels bestätigte. Beide Studien analysierten u. a. die Anzahl an Leukozyten, die absolute Anzahl an EGZ und den relativen Anteil an EGZ, Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium und Glukose. Yamada et al. evaluierten zusätzlich die Anzahl an Lymphozyten und Takayasu et al. zusätzlich CRP. Beide Studien erzielten ähnliche Ergebnisse. Sowohl die absolute Anzahl an EGZ als auch der relative Anteil an EGZ stiegen bereits zwischen Baseline-Werten und Vor-Diagnose-Werten signifikant an. Für die anderen Parameter konnte solch eine prädiktive Eigenschaft nicht beobachtet werden.^{51, 52}

Takayasu et al. verglichen abschließend ihre 19 ICIH-Fälle mit 22 Kontrollen, welche irAEs der Schilddrüse vorwiesen, bezüglich besagter Parameter. Hierbei zeigte sich v. a. bei der Evaluation des relativen EGZ-Anteils eine Assoziation mit der Entwicklung eines sekundären Hypocortisolismus aufgrund einer ICIH (OR: 1,46; 95 % KI: 1,04-2,05). Eine anschließend durchgeführte ROC-Analyse erzielte 5,6 % als optimalen Cut-off-Wert für die Identifikation von Patienten*innen mit entsprechendem Risiko für die Entwicklung einer ICIH. Weiters wurde die Rate der Veränderung der Anzahl an EGZ zwischen Baseline-Werten und Vor-Diagnose-Werten untersucht, da sie mit der Entwicklung einer AI aufgrund einer ICIH korrelierte (OR: 1,79; 95 % KI: 1,13-2,86). Eine anschließend durchgeführte ROC-Analyse offenbarte eine Differenz von 65,25/ μ l (Sensitivität: 64,7 %; Spezifität: 72,8 %; AUC: 0,76) und eine Rate der Veränderung von 1,97 (Sensitivität: 64,7 %; Spezifität: 72,8 %; AUC: 0,70) als optimale Cut-off-Werte.⁵¹

Für beide Studien gelten als limitierende Faktoren die kleinen Fallzahlen und die retrospektive Natur der Studien.

Ein weiterer Punkt, welcher bei der Interpretation der Ergebnisse der beiden Studien berücksichtigt werden muss, ist die Tatsache, dass einige Studien eine allgemeine Assoziation zwischen Eosinophilie und irAEs aufgezeigt haben. Beispielsweise demonstrierten Studien Eosinophilie als eigenständiges Phänomen im Sinne eines irAEs.⁵⁹
⁶⁰ Andere Studien stellten Eosinophilie als allgemeinen prädiktiven Marker von irAEs dar.^{61, 62, 63}

Tasaki et al. evaluierten retrospektiv 614 Patienten*innen, welche eine Mono- oder Kombinationstherapie mit ICIs aufgrund diverser Tumorerkrankungen erhielten bezüglich der Veränderung der absoluten und relativen Anzahl der EGZ. Hierfür fanden eine Baseline-Messung vor Therapiestart sowie eine Messung vor der Verabreichung des Medikaments/der Medikamente zum Zeitpunkt des zweiten Zyklus statt. Besagte 614 Personen wurden unterteilt in eine Gruppe, welche irAEs entwickelte, sowie in eine Gruppe, welche dies nicht tat. Beide Gruppen waren in etwa gleich groß. Es zeigte sich, dass Patienten*innen, welche eine Monotherapie mit PD-1-Inhibitoren oder eine Kombinationstherapie aus CTLA-4-Inhibitoren + PD-1-Inhibitoren bekamen, signifikant höhere Werte bezüglich der EGZ vor Verabreichung des zweiten Zyklus vorwiesen als Patienten*innen aus der Gruppe ohne irAEs ($p < 0,05$). Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zum Baseline-Messzeitpunkt. Eine ROC-Analyse offenbarte 3,0 % (Sensitivität: 55 %; Spezifität 68 %; AUC: 0,668 CI: 0,62-0,71) als optimalen Cut-

off-Wert für den relativen EGZ-Anteil zum Zeitpunkt der Messung vor dem zweiten Zyklus.⁶¹

Nakamura et al. untersuchten retrospektiv 45 Patienten*innen, welche aufgrund von MMs eine PD-1-Inhibitor-Therapie erhielten bezüglich der Veränderung des Blutbildes. Es stellte sich heraus, dass die absolute Anzahl an EGZ zum Baseline-Zeitpunkt positiv mit der Erkrankung an endokrinen irAEs assoziiert ist ($p = 0,045$). Die durchgeführte ROC-Analyse determinierte $240/\mu\text{l}$ als optimalen Cut-off-Wert (Sensitivität: 87,5 %; Spezifität: 50 %; $p = 0,0134$). Zusätzlich konnten Nakamura et al., konkordant mit den Ergebnissen von Tasaki et al., demonstrieren, dass ein höherer relativer EGZ-Anteil einen Monat nach Therapiebeginn signifikant mit der Entwicklung von endokrinen irAEs korreliert. Die ROC-Analyse definierte 3,2 % als idealen Cut-Off-Wert (OR: 1,229; $p = 0,0296$). Zusätzlich erwähnenswert ist, dass von 14 endokrinen irAEs nur 2 eine Hypophysitis waren.^{61, 62}

Krishnan et al. analysierten 146 Patienten*innen bezüglich einer Eosinophilie als prädiktiven Marker für Therapie-Response sowie für Toxizität im Sinne von irAEs. Es entwickelten insgesamt 22 % der evaluierten Personen eine Eosinophilie während der ICI-Therapie. Es konnte auch in dieser Studie eine signifikante Assoziation zwischen Eosinophilie während der ICI-Therapie und der Entwicklung von irAEs jeglichen Grades belegt werden ($p = 0,042$).⁶³

4.2.8.2 Hormonelle Parameter

Es existieren retrospektive Studien, welche hormonelle Parameter, i. e. L. TSH, TSH-Index, ft4 sowie ACTH, auf prädiktive Eigenschaften bezüglich der Entwicklung einer ICIH untersucht haben.

4.2.8.2.1 TSH, TSH-Index, ft4

Die Studienlage zur prädiktiven Wertigkeit dieser Parameter ist heterogen. Eine Verlaufskontrolle von TSH und ft4 wird jedenfalls in den meisten Richtlinien empfohlen.^{33, 34, 35, 37, 38, 39}

De Sousa et al. führten eine retrospektive Kohortenstudie durch, in welcher sie hormonelle Veränderungen der HHSD- und der HHN-Achse bei Patienten*innen mit MM unter Ipi-Therapie evaluierten. 9/46 Patienten*innen entwickelten eine ICIH. Alle ICIH-Patienten*innen wiesen zum Diagnosezeitpunkt einen sekundären Hypocortisolismus

sowie eine Hypothyreose auf. Die Beteiligung anderer Hormonachsen variierte hingegen. Bei der Auswertung der TSH-Veränderung konnte eine signifikante Reduktion des Parameters vor dem Start des vierten Therapiezyklus bei der ICIH-Gruppe verglichen mit der Gruppe ohne ICIH demonstriert werden (1.07 vs. 0.17 mIU/L; $p = 0.006$). Da die Reduktion von TSH vor der Reduktion von Cortisol oder der Diagnose der ICIH (im Median 3,6 Wochen davor) beobachtet werden konnte, war die Konklusion dieser Studie, dass die besagte TSH-Veränderung möglicherweise eine prädiktive Eigenschaft vorweist. Dies gilt v. a. für eine TSH-Reduktion von $\geq 80\%$, verglichen mit den Baseline-Messwerten. Alle Patienten*innen der Kohorte, welche vor dem vierten Therapiezyklus solch eine Reduktion vorwiesen, entwickelten im Verlauf eine ICIH.⁶⁴

Mitri et al. führten eine retrospektive Analyse durch, in welcher sie Serum-Marker von Patienten*innen mit MM unter ICI-Therapie (PD-1-Inhibitor-Monotherapie oder CTLA-4- + PD-1-Inhibitor-Kombinationstherapie) analysierten. Die Studie beinhaltete 40 Fälle von ICIH und 40 Kontrollen. Für die Evaluation von prädiktiven Markern wurden potenzielle Laborparameter vor der Therapieeinleitung und drei Wochen vor der ICIH-Diagnose untersucht. Es konnte hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen bezüglich einer TSH-Reduktion drei Wochen vor der ICIH-Diagnose festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied diesbezüglich konnte jedoch bei der Reduktion von fT4 beobachtet werden.⁶⁵

Siddiqui et al. führten eine retrospektive Kohortenstudie durch, in welcher sie u. a. Veränderungen im Bereich der HHSD-Achse von Patienten*innen mit MM unter ICI-Therapie (PD-1-Inhibitor-Monotherapie oder CTLA-4- + PD-1-Inhibitor-Kombinationstherapie) evaluierten. Die Studie beinhaltete 25 Fälle und 283 Kontrollen, wobei die Verfügbarkeit von Daten je nach Therapiezyklus variierte. Für Schilddrüsen-Parameter waren Messungen zum Baseline-Zeitpunkt sowie vor den Therapiezyklen 1 bis 4 verfügbar. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des TSH-Wertes zwischen Fällen und Kontrollen bei den Messzeitpunkten um den dritten und vierten Therapiezyklus demonstriert werden. Der Sachverhalt bezüglich fT4 stellte sich jedoch, wie auch bei Mitri et al., anders dar. Hierbei konnten signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen zu den Messzeitpunkten vor dem dritten Zyklus ($p < 0,001$) und vor dem vierten Zyklus ($p = 0,05$) aufgezeigt werden. Eine ROC-Analyse ergab für fT4 als Cut-off-Wert für den Zeitpunkt vor dem dritten Zyklus 12,35 pmol/l (Sensitivität: 70 %; Spezifität 80 %) und 15,35 pmol/l (Sensitivität: 94 %; Spezifität: 32 %; AUROC 0,837 KI:0,713-0,961). Die Auswertungen des TSH-Index und des standardisierten TSH-Index

ergaben ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu dem Messzeitpunkt vor dem dritten Therapiezyklus. Die durchgeführten ROC-Analysen wiesen für den TSH-Index 1,675 (Sensitivität: 76 %; Spezifität: 81 %) und für den standardisierten TSH-Index 1,515 (Sensitivität: 76 %; Spezifität: 81 %) als Cut-off-Wert vor.^{65, 66}

4.2.8.2.2 ACTH

Es existieren keine größeren Studien, welche einen prädiktiven Wert für die Veränderung von ACTH vor der Manifestation einer ICIH belegen konnten.

Sekizaki et al. berichteten in einer Fallstudie von einem Patienten, welcher unter Niv- Therapie aufgrund eines Nierenzellkarzinoms eine transiente ACTH-Erhöhung vor der Manifestation eines sekundären Hypocortisolismus aufgrund einer ICIH entwickelte. Die Autoren spekulieren, dass diese Veränderung möglicherweise auf eine entzündliche Destruktion der Hypophyse mit konsekutiver ACTH-Freisetzung zurückzuführen ist und betonen die Notwendigkeit einer genauen Überwachung von ACTH während einer ICI-Therapie.⁶⁷

4.2.9 Prädiktive Marker für die Entstehung einer ICIH aus dem Speziallabor

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, i. e. L. diagnostische und prädiktive Standardlaborparameter, bezugnehmend auf die ICIH, zu identifizieren. Spezielle Testungen, welche bisher noch nicht niederschwellig verfügbar sind, jedoch Potenzial für eine prädiktive Wertigkeit aufweisen, werden in diesem Kapitel daher nur kurz erwähnt.

4.2.9.1 Antikörper

Kobyashi et al. führten eine Fall-Kontroll-Studie durch, in welcher sie aufzeigen konnten, dass Fälle, welche einen isolierten sekundären Hypocortisolismus entwickelten, signifikant häufiger zum Baseline-Zeitpunkt Anti-Hypophysen-Antikörper (APA) vorwiesen als die Kontrollen (11/17 (63,7 %) vs. 1/40 (2,5 %)). Außerdem konnten sie demonstrieren, dass 3 von 4 Patienten*innen, welche zum Baseline-Zeitpunkt keine APA vorwiesen, im Verlauf der ICI-Therapie noch vor der Entwicklung einer ICIH mit multiplen Hormon-Achsen-Ausfällen serokonvertierten ($p < 0,05$).⁶⁸

Kanie et al. werteten retrospektiv das Vorhandensein von APA bei 20 Patienten*innen mit ICIH aus. Es zeigte sich, dass drei Patienten*innen, welche mittels PD-1-/PD-L1-

Inhibitoren therapiert wurden, APA (zwei davon gegen corticotrope Zellen, eine davon gegen somatotrope Zellen gerichtet) vorwiesen.⁶⁹

Tahir et al.⁷⁰ demonstrierten in der zweiten Phase ihrer Studie, dass Ak, welche gegen die „guanine nucleotide-binding protein G(olf) subunit alpha“ (GNAL) gerichtet sind, signifikant höhere Baseline-Spiegel in Hypophysits-Fällen, verglichen mit Kontrollen, vorwiesen. Ebenso konnte eine signifikante Erhöhung besagter Ak-Spiegel während der ICI-Therapie im Vergleich zwischen ICIH-Fällen und Kontrollen beobachtet werden ($p < 0,001$). Ak, welche gegen das „integral membrane protein 2B“ (ITM2B) gerichtet sind, zeigten ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Ak-Spiegel unter der ICI-Therapie, im Vergleich zwischen ICIH-Fällen und Kontrollen, auf ($p < 0,001$).⁷⁰

4.2.9.2 HLA-Varianten

Es existieren diverse Studien, welche demonstrierten, dass das Vorhandensein von gewissen HLA-Allelen eine erhöhte Suszeptibilität für das Erkranken an einer ICIH mit sich bringt.^{40, 68, 71}

5 Die Veränderung von Laborparametern von ICIH-Patienten*innen – eine retrospektive Analyse

5.1 Hypothese

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, wie sich EGZ, absolut sowie relativ, und das Serum-Natrium als nicht-hormonelle Laborparameter im Zuge einer ICIH verändern, um zu evaluieren, ob diese in der Diagnosestellung Hilfe bieten können.

Die Hypothese ist dabei, dass es im Rahmen der Entwicklung einer Hypophysitis zu einem Anstieg der EGZ und zu einem Abfall des Serum-Natriums kommt. Konkret wurde untersucht, ob es zu einem signifikanten Anstieg der EGZ zum Zeitpunkt der letzten Laborerhebung vor der Hypophysitis-Diagnose und zum Zeitpunkt der Hypophysitis-Diagnose im Vergleich zur Baseline (Zeitpunkt vor/um Therapiebeginn mit ICIs) kommt. Im Gegensatz dazu ist zeitgleich mit einem signifikanten Abfall von Serum-Natrium zu rechnen.

5.2 Material und Methoden

5.2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Auswertung der Daten eines Patientenkollektivs von 16 Personen, welches aufgrund von ICIH an der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie am LKH-Univ. Graz behandelt wurden. Konkreter stammen die Fälle aus einer noch nicht veröffentlichten Studie (CORTICI), welche eine hochdosierte Glucocorticoid-Therapie mit reiner Glucocorticoid-Substitution in der Therapie der ICIH vergleicht. Ziel dieser Single-Center, offenen, randomisierten Studie ist es, herauszufinden, ob es zwischen den beiden Gruppen Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von kompletter und partieller Remission der ICIH gibt. Die Hypothese lautet, konkordant mit der aktuellen Datenlage³⁹, dass es keinen Unterschied gibt.

Für eine potenzielle Vergrößerung des Patientenkollektivs wurde das Grazer Endokrinologie-Register (eine Register-Studie, durchgeführt an der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz, zu ambulanten Patienten*innen) nach weiteren Fällen durchsucht. Es fanden sich jedoch keine zusätzlichen Patienten*innen, welche die Voraussetzungen für die Aufnahme in die Studie erfüllten.

5.2.2 Datenschutz

Die erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form in die Datenbank eingegeben und ausgewertet.

5.2.3 Kriterien für die Messzeitpunktbestimmung

5.2.3.1 Baseline

Für die Baseline-Bestimmung werden Labordaten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, idealerweise unmittelbar vor dem Therapiestart mit ICIs, herangezogen. Für die Hormone ACTH und Cortisol gilt dabei, dass der erste verfügbare Wert um diesen Zeitpunkt verwertet wird. Sollten mehrere Messungen verfügbar sein, so wird die Messung mit dem kürzesten Abstand zum Therapiebeginn verwendet. Für die Bestimmung der nicht-hormonellen Laborparameter wird dieselbe Vorgehensweise angewandt.

5.2.3.2 Vor-Diagnose-Wert

Der Vor-Diagnose-Wert ist dadurch definiert, dass es zu diesem Zeitpunkt noch keine hormonellen Defizite gibt und Patienten*innen klinisch keine Symptome oder Zeichen einer ICIH zeigen. Der Messzeitpunkt, welcher beide Kriterien erfüllt und zeitlich am nächsten zum Diagnose-Wert steht, wird bevorzugt verwendet. Sollte keine physiologische ACTH- und Cortisol-Messung innerhalb eines Zeitraums von drei Wochen vor dem Diagnose-Wert vorliegen, so wird die früheste, nicht-hormonelle Messung mit einem Mindestabstand von drei Wochen zum Diagnose-Wert gewählt. Die Basis für die Auswahl dieses Zeitpunkts fußt auf den Daten von Takayasu et al. Hierbei lag die Latenzzeit zwischen dem Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung der ICIH bei Verwendung von PD-1-Inhibitoren in Monotherapie im Median bei 20 Tagen und bei Kombinationstherapien etwas kürzer.⁵¹

Der Zeitabstand soll gewährleisten, dass eine Veränderung von nicht-hormonellen Parametern nicht fälschlicherweise auf einer hormonell bereits manifesten, aber noch nicht diagnostizierten ICIH basiert.

5.2.3.3 Diagnose-Wert

Der Diagnose-Wert ist in erster Linie dadurch gekennzeichnet, dass es laborchemisch zur Manifestation hormoneller Defizite aufgrund der ICIH kommt. Da eine Beeinträchtigung der HHN-Achse bei nahezu allen ICIH vorliegt, wird die pathologische Erniedrigung von

ACTH und Cortisol als hormoneller Diagnose-Wert festgelegt.²⁶ Sollte der Fall auftreten, dass ACTH und Cortisol im physiologischen Bereich verbleiben, so kann die Beeinträchtigung von anderen Hormonachsen wie die Erniedrigung von TSH, LH, FSH oder GH ebenfalls als Diagnose-Wert herangezogen werden, sofern sich später herausstellte, dass tatsächlich eine ICIH als Ursache dafür zugrunde lag. Die nicht-hormonellen Laborparameter sollten zum selben Zeitpunkt bestimmt werden wie die besagte erste pathologische Hormonlabormessung. Ausgenommen hiervon ist der Fall, dass aufgrund von typischen klinischen Symptomen und Zeichen einer Hypophysitis eine Hormonsubstitution mittels Glucocorticoiden eingeleitet wurde, ohne davor eine Hormonbestimmung durchgeführt zu haben. Sollten nicht-hormonelle Laborparameter unmittelbar vor der Therapieeinleitung abgenommen worden sein und sich im weiteren zeitlichen Verlauf die Diagnose einer ICIH bestätigen, so können diese Werte ebenfalls als nicht-hormonelle Diagnose-Werte herangezogen werden.

5.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für diese retrospektive Auswertung zielten darauf ab, sicherzustellen, dass nur Patientendatensätze verwendet werden, welche einen ausreichenden Beitrag für die Analyse der nicht-hormonellen Parameter beisteuern können. Zusätzlich wurde versucht, andere Ursachen als die ICIH, die einen Einfluss auf die Zielparameter haben könnten, zu eliminieren.

5.2.4.1 Einschlusskriterien

Für die potenzielle Aufnahme in die Datenauswertung dieser retrospektiven Studie mussten insgesamt vier Einschlusskriterien erfüllt werden.

- Die Patienten*innen erhielten eine Therapie mit mindestens einem ICI.
- Die Patienten*innen mussten zum Zeitpunkt der Erhebung studienrelevanter Laborparameter mindestens 18 Jahre alt gewesen sein.
- Die Diagnose der ICIH musste auf Basis typischer Veränderungen hormoneller Laborparameter gestellt werden und andere Ätiologien, welche für solch eine Veränderung ebenfalls infrage kämen, mussten differentialdiagnostisch ausgeschlossen worden sein.
- Es mussten mindestens zwei Messungen der EGZ oder des Serum-Natriums vorliegen, wobei eine Messung der Definition eines Baseline-Wertes entsprechen

musste und eine Messung der Definition eines Vor-Diagnose-Wertes oder der Definition eines Diagnose-Wertes entsprechen musste.

5.2.4.2 Ausschlusskriterien:

Es handelt sich, bis auf das letzte Ausschlusskriterium, um absolute Ausschlusskriterien. Das heißt, dass bereits bei der Erfüllung eines Kriteriums ein Ausschluss aus der Studie erfolgte.

- Patienten*innen mit präexistierender Hypophysen- oder Nebennieren-Erkrankung, sowie Patienten*innen mit Knochenmarkssuppression wurden ausgeschlossen.
- Patienten*innen, welche bereits vor der Diagnose einer ICIH, aufgrund einer anderen Erkrankung mit Glucocorticoiden therapiert wurden, wurden ausgeschlossen.
- Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor, welcher zur Veränderung der Zielparameter Serum-Natrium und EGZ führen kann, ist die Einleitung neuer Medikamente. Für das Serum-Natrium wurden hierfür die Medikamentenlisten/-verschreibungen innerhalb des Beobachtungszeitraums überprüft. Wurden Medikamente mit potenziellem Einfluss auf das Serum-Natrium, e.g. Psychopharmaka oder Diuretika, um die Messzeitpunkte eingeleitet und stehen in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zu Laborveränderungen, so wurde in diesem Fall das Serum-Natrium für den besagten Messzeitpunkt nicht ausgewertet. Dasselbe galt für Medikamente mit Einfluss auf die EGZ, wobei hier in erster Linie im Beobachtungszeitraum die Diagnosen nach einem medikamenteninduzierten DRESS-Syndrom gescreent wurden. Sofern die Einschlusskriterien bezüglich der Messzeitpunkte trotz Ausschluss spezifischer Messzeitpunkte aufgrund von möglichem Medikamenteneinfluss erfüllt wurden, so wurden die Daten dennoch in die Auswertung inkludiert.

5.2.5 Nachweismethoden

Nahezu alle studienrelevanten Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem der KAGes („openMEDOCS“) erhoben. Im Zentrum der Diagnosestellung einer Hypophysitis steht die Evaluation hormoneller Defizite, klinischer Symptomatik und Auffälligkeiten in der kranialen Bildgebung. Für die labordiagnostische Definition der Hypophyseninsuffizienz wurde nach aktuellen Richtlinien die Definition von Fleseriu et al.

herangezogen.⁴¹ Da sich im Zuge einer ICIH nahezu immer eine zentrale AI manifestiert²⁶, diente die Bestimmung des morgendlichen Serum-Cortisols (8–9 Uhr) als Erstlinientest für die Evaluation einer Hypophysitis. Insofern keine exogene Glucocorticoidzufuhr, welche die Ergebnisse der Tests verfälschen könnte, in den Tagen vor der Erhebung des Morgencortisols stattfand, galt ein Cortisolspiegel von $< 3 \mu\text{g/dl}$ als Bestätigung einer AI, ein Cortisolspiegel $> 15 \mu\text{g/dl}$ hingegen als Ausschlusskriterium für das Vorliegen einer AI. Im Grenzbereich zwischen $3\text{-}15 \mu\text{g/dl}$ wurde zusätzlich ein Corticotropin-Stimulationstest durchgeführt, wobei ein Cortisol-Spitzenwert $< 18,1 \mu\text{g/dl}$ nach 30 oder 60 Minuten ebenfalls als Bestätigung für die AI-Diagnose genutzt wurde. ACTH, Cortisol, TSH, fT4, fT3, 17β -Estradiol, Testosteron, LH und FSH wurden mithilfe von Chemilumineszenz-Immunoassays bestimmt. Die nicht-hormonellen Laborparameter Serum-Natrium und EGZ wurden mittels Modular Analytics SWA (Roche, Basel, Schweiz) bestimmt. Als bildgebendes Verfahren zur Detektion von möglichen hypophysären Veränderungen aufgrund der ICIH wurde eine Magnetresonanztomographie mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt. Die Erhebung krankheitsspezifischer Symptome wurde in einer unstrukturierten, offenen Anamnese im Zuge der Diagnosestellung erhoben. Anthropometrische Daten wurden mit Geräten wie Waagen, Messlatten und –bändern erhoben. Die Bestimmung von Blutdruck und Herzfrequenz erfolgte oszillometrisch. Die Ermittlung dieser Daten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten*innen in die CORTICI-Studie durchgeführt.

5.2.6 Statistik

Aufgrund der Seltenheit der ICIH und der auch oftmals mangelnden prädiagnostischen Dokumentation von Laborparametern ist die Fallzahl der Studie mit 16 Patienten*innen gering. Eine Fallzahlberechnung fand daher im Vorfeld nicht statt.

Da es sich bei den Labordaten um gepaarte Stichproben ohne Normalverteilung handelt, wurde der Friedman-Test zur Untersuchung der Gleichheit des Lageparameters verwendet. Im Anschluss wurden als Post-hoc-Tests die Dunn-Bonferroni-Tests angewandt, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken. Es folgte eine Berechnung der Effektstärke der signifikanten Dunn-Bonferroni-Tests, um die Bedeutsamkeit der Ergebnisse besser beurteilen zu können.

6 Resultate

6.1.1 Patientenkollektiv

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung für diese Diplomarbeit befanden sich 19 Patienten*innen in der CORTICI-Studie. Diese wurden auf Basis der oben angeführten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Von den besagten 19 Patienten*innen erfüllten 16 Personen die Kriterien zur Studienaufnahme. Drei Personen wurden aufgrund von unzureichenden Daten, die nicht-hormonellen Parameter betreffend, ausgeschlossen. Zur Auswertung der Veränderung der EGZ waren 16 Patientendatensätze verfügbar und für die Auswertung der Veränderung des Serum-Natriums waren 15 Patientendatensätze verfügbar.

Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Einschlusses in die CORTICI-Studie waren wie folgt:

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation

Charakteristika	n = 16
Alter (Jahren)	66,5 (SD 9,2)
Geschlecht	
m	7 (43,8 %)
f	9 (56,3 %)
Anthropometrische Daten	
Körpergröße (cm)	
m	174 (SD 3)
f	165 (SD 8)
Gewicht (kg)	
m	93 (SD 15)
f	76 (SD 8)
BMI	
m	30,71 (SD 4,569)
f	28,35 (SD 4,26)
Blutdruck (mmHg)	
systolisch	127 (SD 12)
diastolisch	81 (SD 14)
Maligne Grunderkrankung	
Malignes Melanom	10
Plattenepithelkarzinom	1
Lungenkarzinom	2
Magenkarzinom	1
Mammakarzinom	1
Nierenzellkarzinom	1

Quelle: eigene Darstellung

Das m:f-Verhältnis betrug 7:9. Die Studienteilnehmer*innen waren im Durchschnitt 66,5 Jahre alt. Der durchschnittliche BMI der Männer betrug 30,71, der der Frauen hingegen 28,35.

Der durchschnittliche Blutdruckwert war mit 127/81 mmHg normal. Insgesamt hatten die eingeschlossenen Patienten*innen sechs verschiedene Tumorerkrankungen, wobei das MM mit zehn Fällen das häufigste Malignom darstellte.

6.1.2 ICI-Klassen und Therapiedauer bis zum Eintreten der ICIH

Tabelle 3: ICI-Klassen und Therapiedauer bis zum Eintreten der ICIH

ICI-Klasse	Wirkstoffe	n = 16	Therapiedauer in Tagen bis zur ICIH (Median + Min-Max)
PD-1-Inhib.	Niv	5	182 (131-422)
	Pemb	4	149 (119-490)
PD-L1-Inhib.	Atez	1	177
PD-1-Inhib. + CTLA-4-Inhib.	Niv + Ipi	5	49 (32-57)
PD-1-Inhib. + LAG-3-Inhib.	Niv + Rel	1	300

Quelle: eigene Darstellung

Es erhielten sechs Patienten*innen eine ICI-Kombinationstherapie, davon fünf Personen mit Niv + Ipi und eine Person eine Kombinationstherapie mit Niv + Rel. Die übrigen Patienten*innen erhielten Monotherapien mit Niv (5), Pemb (4) und Atez (1). Weitere medikamentöse, antitumoröse Therapiestrategien fanden bei vier Personen während der ICI-Therapie Anwendung. Dabei erhielten drei Personen klassische Chemotherapeutika, nämlich Carboplatin (2) und FOLFOX (1) und eine Person eine zielgerichtete Tumorthherapie mittels Pertuzumab und Trastuzumab.

6.1.3 Klinische Symptome zum Diagnosezeitpunkt der ICIH

Die klinischen Symptome der Patienten*innen waren größtenteils typisch für einen Hypocortisolismus. Nur zwei Patienten*innen waren beschwerdefrei. Die häufigste Beschwerde war Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit (62,5 %), gefolgt von Appetitlosigkeit (37,5 %), Übelkeit (25 %) und Kreislaufregulationsstörungen (25 %). Kopfschmerzen (18,75 %), Gewichtsverlust (18,75 %) und Erbrechen (12,5 %) waren etwas seltener. Einzelpersonen waren außerdem von Fieber, Diarrhoe und isolierter Müdigkeit betroffen.

6.1.4 Betroffene Hormonachsen im Zuge der ICIH

Die Beurteilung der HHSD-Achse war bei sechs Patienten*innen nicht möglich, da sie diesbezüglich bereits Vorerkrankungen hatten (e.g. ICI-vermittelte Thyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis) und/oder bereits eine Hormonersatztherapie zum Diagnosezeitpunkt der ICIH vorwiesen. Alle Patienten*innen wiesen zum Diagnosezeitpunkt einen sekundären Hypocortisolismus mit erniedrigtem Cortisol und erniedrigtem ACTH auf. 11 Patienten*innen zeigten einen isolierten Hypocortisolismus, wobei bei 5 Personen dieses Kollektivs eine Beurteilung der HHSD-Achse nicht möglich war. 4 Patienten*innen wiesen multiple Ausfälle von Hormonachsen vor, wobei 3 von besagten 4 Personen eine Kombinationstherapie mit Niv + Ipi und lediglich eine Person eine Monotherapie mit Niv erhielten.

Das Kollektiv, welches eine Therapie mit PD-1-/PD-L1-Inhibitor oder PD-1-Inhibitor + LAG-3-Inhibitor erhielt, hatte in 9 von 10 Fällen einen isolierten Ausfall der HHN-Achse, wobei bei 4 Fällen die HHSD-Achse nicht beurteilbar war. Die Kombinationstherapie von Ipi + Niv führte in 4 von 5 Fällen zum Ausfall multipler Hormonachsen.

6.1.5 MRT-Ergebnisse der Hypophyse

Alle 16 Patienten*innen erhielten nach der Diagnosestellung der ICIH eine MRT der Hypophyse. Dies fand teilweise bereits im diagnostischen Prozess statt, teilweise erst nach mehreren Monaten im Zuge der Vervollständigung von Untersuchungsergebnissen nach dem Einschluss in die CORTICI-Studie. Es lieferten 2 MRT-Ergebnisse Hinweise auf das Vorhandensein einer Hypophysitis. Weitere 2 MRT-Ergebnisse zeigten pathologische Veränderungen in anderen Lokalisationen, welche nicht mit einer Hypophysitis in Zusammenhang gebracht werden können. Überraschenderweise präsentierten sich 14 Patienten*innen (87,5 %) mit laborchemisch gesicherter ICIH in der MRT als unauffällig. Angelehnt an die Untersuchungsergebnisse von Quandt et al. fanden lediglich 9 MRTs in einem Zeitraum von 40 Tagen nach der Diagnosestellung statt. Die restlichen 7 MRTs wurden mit einem Abstand von 42 bis 106 Tagen nach dem Diagnosezeitpunkt durchgeführt. Dies gilt es zu berücksichtigen, da die Datenlage suggeriert, dass sich ein Teil der pathologischen MRT-Befunde im weiteren zeitlichen Verlauf normalisiert (Quandt et al.: ab Diagnosestellung bis 40 d vs. ≥ 40 d nach Diagnosestellung = 37,04 % vs. 57,14 % unauffällige Befunde).⁴⁰ Gesondert betrachtet waren 88,9 % der MRT-Befunde, welche innerhalb von 40 Tagen durchgeführt wurden und 85,7 % der MRT-Befunde, welche 40 Tage nach der Diagnose durchgeführt wurden, unauffällig. 20 % (1/5)

der Patienten*innen, welche unter CTLA-4-Blockade (+ PD-1-Blockade) eine ICIH entwickelten, hatten einen auffälligen MRT-Befund. 10 % (1/10) der Patienten*innen, welche eine Monotherapie mittels PD-1-/ oder PD-L1-Inhibitor erhielten, wiesen einen pathologischen MRT-Befund vor.

6.1.6 Serum-Natrium

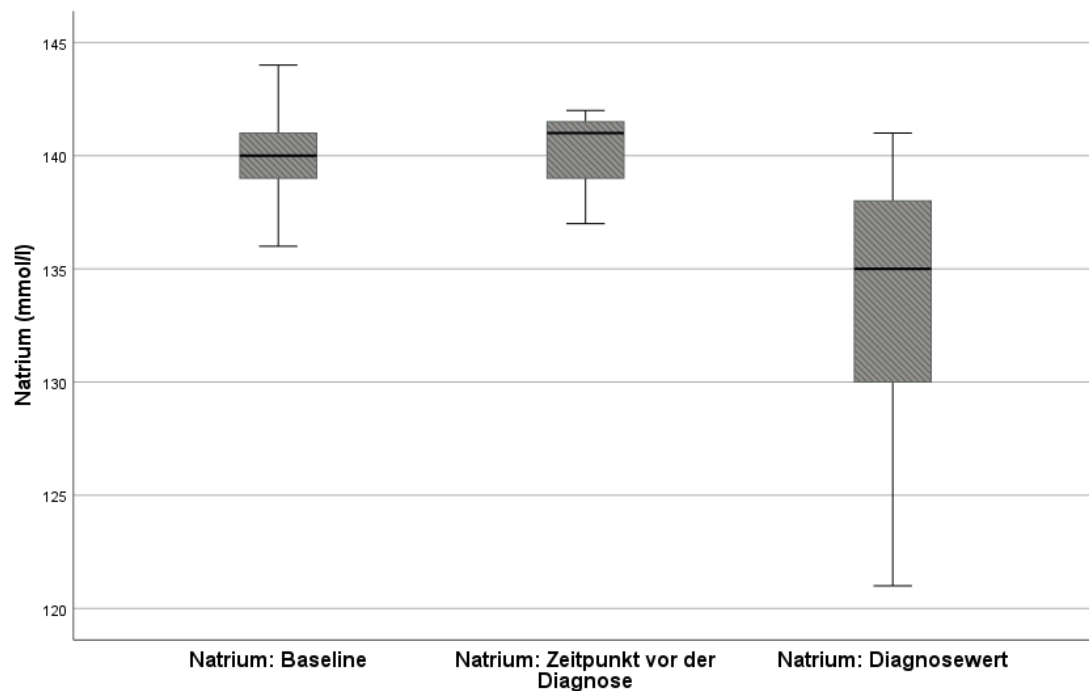


Abbildung 5: Veränderung von seriell bestimmten Serum-Natrium bei ICIH-Patienten*innen

Quelle: eigene Darstellung

Die Ergebnisse für das Serum-Natrium unterschieden sich zwischen den drei Messzeitpunkten im Friedman-Test wie folgt: Chi-Quadrat(4) = 16,34, $p < 0,01$, $n = 15$. Die konsekutiv durchgeführten Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigten, dass sich die Werte zwischen Baseline und Diagnose signifikant unterschieden ($z = 1,167$, $p_{\text{angepasst}} = 0,004$). Dabei ergab $r = 0,3$, was einem mittelstarken Effekt entspricht. Auch die Werte zwischen „Zeitpunkt vor der Diagnose“ und Diagnose unterschieden sich signifikant ($z = 1,233$, $p_{\text{angepasst}} = 0,004$). Dabei ergab sich ebenfalls ein r von 0,3. Die Werte zwischen Baseline und „Zeitpunkt vor der Diagnose“ unterschieden sich hingegen nicht signifikant ($z = -0,067$, $p_{\text{angepasst}} = 1,000$). Betrachtet man die Serum-Natrium-Konzentrationen bezüglich der laborchemischen Normwerte, so fällt auf, dass sich die Baseline-Werte und die Vor-Diagnose-Werte alle im Normbereich zwischen 135–145 mmol/l befanden. Zum

Zeitpunkt der Diagnose hatten hingegen 46,7 % (7/15) der Patienten*innen eine Hyponatriämie. Drei davon waren laborchemisch leicht (135–130 mmol/l), zwei moderat (129–125 mmol/l) und zwei schwer (< 125 mmol/l).

6.1.7 Eosinophile Granulozyten

6.1.7.1 Absolute EGZ-Anzahl

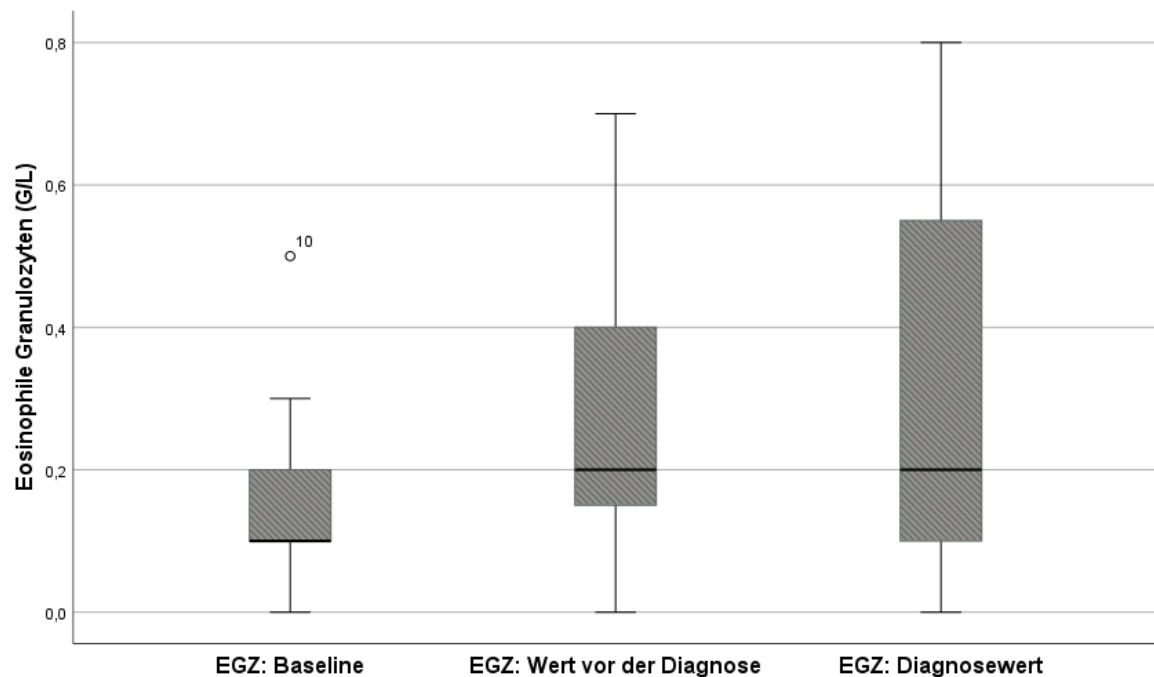


Abbildung 6: Veränderung von seriell bestimmter absoluter EGZ-Anzahl bei ICIH-Patienten*innen

Quelle: eigene Darstellung

Die Ergebnisse bezüglich der absoluten EGZ-Anzahl unterschieden sich zwischen den drei Messzeitpunkten im Friedman-Test wie folgt: Chi-Quadrat(4) = 7,042, $p = 0,030$, $n = 16$.

Die konsekutiv durchgeführten Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Messzeitpunkten feststellen. Es ergaben sich folgende Signifikanzniveaus: EGZ: Baseline – EGZ: Wert vor der Diagnose: $p = 0,155$; EGZ: Baseline – EGZ: Diagnosewert: $p = 0,126$; EGZ: Wert vor der Diagnose – EGZ: Diagnosewert: $p = 1,000$. Zum Diagnosezeitpunkt hatten 25 % (4/16) der Patienten*innen, sofern man Eosinophilie als $> 0,5$ EGZ/nL definiert, eine ebensolche.

6.1.8 Relativer EGZ-Anteil

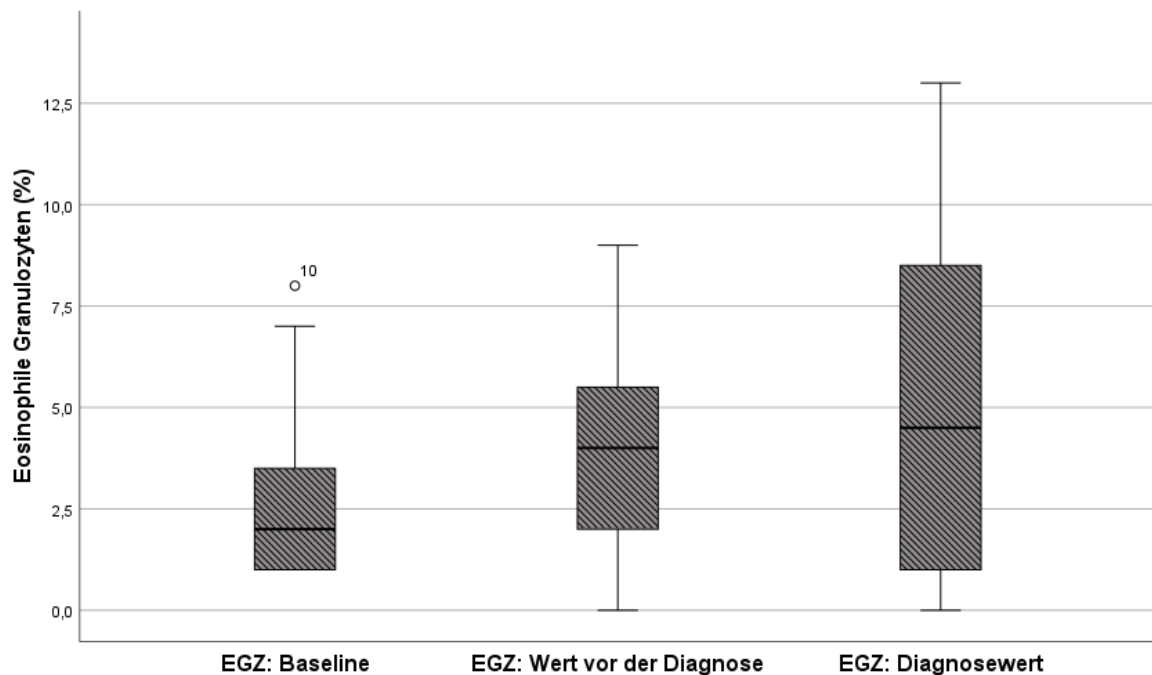


Abbildung 7: Veränderung von seriell bestimmtem relativem EGZ-Anteil bei ICIH-Patienten*innen

Quelle: eigene Darstellung

Die Ergebnisse bezüglich des relativen EGZ-Anteils unterschieden sich zwischen den drei Messzeitpunkten im Friedman-Test wie folgt: $\text{Chi-Quadrat}(4) = 6,000$, $p = 0,031$, $n = 16$. Die konsekutiv durchgeführten Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Messzeitpunkten feststellen. Es ergaben sich folgende Signifikanzniveaus: EGZ: Baseline – EGZ: Wert vor der Diagnose: $p = 0,335$; EGZ: Baseline – EGZ: Diagnosewert: $p = 0,102$; EGZ: Wert vor der Diagnose – EGZ: Diagnosewert: $p = 1,000$.

7 Diskussion

Es liegen zurzeit nur wenige Arbeiten vor, welche die longitudinale Veränderung von nicht-hormonellen Parametern zwischen ICI-Therapiestart und Zeitpunkt der Hypophysitis-Diagnose analysiert haben. Dennoch haben sich mittlerweile einige wenige Laborparameter als sinnvolle Ergänzung zur Hormonbestimmung erwiesen. Der folgende Abschnitt soll eine Synthese der Ergebnisse der Literaturrecherche und der eigens durchgeführten retrospektiven Analyse diesbezüglich darbieten.

7.1 Prädiktive und diagnostische Veränderung von Laborparametern

7.1.1 Elektrolyte

Es zeigte sich im hier analysierten Kollektiv eine signifikante Reduktion von Serum-Natrium zwischen den Baseline- und Diagnose-Werten sowie zwischen den Vor-Diagnose- und Diagnose-Werten. 47,7 % (7/15) der Patienten*innen wiesen zum Diagnosezeitpunkt eine Hyponatriämie vor.

Dieses Ergebnis deckt sich gut mit der aktuellen Studienlage zu Hyponatriämie bei ICIH. Retrospektive Analysen zeigten, dass 48–64,2 % der PD-1-ICIH- und 16–33,3 % der CTLA-4-ICIH-Patienten*innen diese zum Diagnosezeitpunkt vorwiesen.^{26, 42} Warum es unter PD-1-ICIH deutlich häufiger zur Ausbildung einer Hyponatriämie kommt als unter CTLA-ICIH ist zurzeit noch nicht aufgeklärt. In beiden Fällen stehen die Auswirkungen des Hypocortisolismus als Hauptfaktor in der Genese im Verdacht.^{31, 44, 45, 46, 47} Als wichtigste sekundäre Folge des Hypocortisolismus ist hierbei eine inadäquat hohe Ausschüttung von ADH zu nennen, was die Entstehung einer Verdünnungshyponatriämie begünstigt.^{44, 45, 46} Auch wenn es Erklärungsmodelle für die Genese einer Hyponatriämie aufgrund eines Schilddrüsenhormonmangels gibt, so existiert eine heterogene Studienlage zur Assoziation zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Hyponatriämie, weshalb man zu dem Rückschluss kommen muss, dass sie nur eine untergeordnete Rolle in der Genese dieser Elektrolytdysbalance aufgrund einer ICIH spielen kann.⁴⁸

Ein anderer Elektrolyt, dessen Entgleisung lebensbedrohliche Folgen haben kann, ist Kalium. Während eine Hyperkaliämie im Zuge einer primären AI vorkommen kann, so stellt sie im Kontext einer sekundären AI ein äußerst seltenes Ereignis dar. Der Hauptgrund hierfür ist wohl die erhaltene Synthesefähigkeit von Aldosteron.⁴⁹ Abgesehen von einem Fallbericht⁴⁹ gibt es keine retrospektiven Analysen, welche eine signifikante Veränderung von Kalium zum Diagnosezeitpunkt feststellen konnten.^{51, 52} Da es sich

jedoch, wie bei Natrium, um einen Standard-Laborwert handelt, erscheint eine Beurteilung im diagnostischen Prozess dennoch empfehlenswert.

Neben Natrium und Kalium existieren keine anderen Elektrolyte, welche sich typischerweise im Zuge einer Hypophysitis verändern. In der Akut-Diagnostik einer ICIH ist das Auftreten einer Hyperkalzämie möglich. Diese kann sich nämlich, wenn auch selten, aufgrund einer Addison-Krise manifestieren.³¹ Chatterjee et al. konnten in ihrer Querschnittsstudie zur Veränderung von Kalzium und Magnesium aufgrund einer Hypothyreose eine signifikante Reduktion von Serum-Kalzium in der Hypothyreose-Gruppe, verglichen mit der Euthyreose-Gruppe, feststellen. Da diese signifikante Reduktion jedoch innerhalb des normalen Referenzbereichs für Serum-Kalzium stattfand, kann keine Relevanz für die Akut-Diagnostik einer ICIH daraus abgeleitet werden.⁵⁰ Eine prädiktive Veränderung von Elektrolyten konnte bisher, auch wenn die Datenlage spärlich ist, nicht beobachtet werden.^{51, 52} Dies erscheint unter Kenntnis der pathomechanistischen Entstehung der Hyponatriämie als logisch.

Konkordant mit der aktuellen Studienlage kann daraus geschlussfolgert werden, dass Serum-Natrium als unterstützender, nicht-hormoneller Parameter in der Abklärung einer ICIH nützlich sein kann, jedoch keine prädiktive Eigenschaft bezüglich der potenziellen Entwicklung einer ICIH innehat.^{51, 52}

7.1.2 Differentialblutbild

Das Patientenkollektiv der durchgeführten retrospektiven Studie zeigte kein ableitbares Muster bezüglich der Veränderung von EGZ, weder absolut noch relativ, über die drei Messzeitpunkte. 25 % (4/16) der Patienten*innen wiesen zum Diagnosezeitpunkt eine Eosinophilie auf.

Epidemiologische Daten zur Häufigkeit der Manifestation einer Eosinophilie zum Diagnosezeitpunkt einer ICIH sind limitiert. Cui et al. erhielten bei der Analyse von 110 ICIH-Patienten*innen diesbezüglich eine Häufigkeitsrate von 30 % als Ergebnis.⁴² Anders als bei Takayasu et al. und Yamada et al. konnte kein prädiktiver oder diagnoseunterstützender Wert in der absoluten oder relativen Veränderung dieses nicht-hormonellen Parameters demonstriert werden.^{51, 52}

Neben der Entwicklung einer Eosinophilie konnten bisher keine anderen typischen Veränderungen im Differentialblutbild beobachtet werden.^{42, 51, 52}

Abschließend lässt sich sagen, dass für die endgültige Beurteilung der prädiktiven Wertigkeit der Veränderung von EGZ zwischen Baseline- und Vor-Diagnose-Zeitpunkten

für die Genese einer ICIH weitere Forschung notwendig ist. Kleine Studienpopulationen und die retrospektive Natur der Analysen sind die limitierenden Faktoren der aktuellen Studien.^{51, 52} Außerdem zeigten Studien, dass neben der ICIH, irAEs allgemein mit einer erhöhten Anzahl von EGZ zum Baseline-Zeitpunkt⁶², als auch mit einem Anstieg nach der Therapieeinleitung^{61, 62, 63}, eine Assoziation aufweisen. Die Spezifität der EGZ-Veränderung bezugnehmend auf die ICIH ist somit nicht eindeutig. Die Verlaufsbeobachtung sowie eine Bestimmung der EGZ im Verdachtsfall einer ICIH können trotz des Fehlens von hochwertigen Studienergebnissen empfohlen werden, da die Analyse kostengünstig sowie niederschwellig verfügbar ist und sie ohnehin im differentialdiagnostischen Prozess im Zuge der Bestimmung eines Differentialblutbildes mit ausgewertet werden.

7.1.3 Andere nicht-hormonelle Parameter

Andere Standard-Laborparameter wie CRP, Harnstoff, Kreatinin und Glukose konnten in den aktuellen Studien ebenfalls keine prädiktiven Eigenschaften vorweisen.^{51, 52} Im Zuge der Hypophysitis sind Auslenkungen dieser Werte jedoch möglich.

Cui et al. erhoben, dass 19,5 % der PD-1-ICIH-Fälle eine Hypoglykämie zum Diagnosezeitpunkt vorwiesen.⁴² Auch wenn weder Takayasu et al. noch Yamada et al. eine signifikante Veränderung der Plasma-Glukose-Konzentrationen zwischen Baseline-Werten und Diagnose-Werten feststellen konnten, so erscheint eine Glukose-Bestimmung als Teil der ICIH-Abklärung, besonders unter PD-1-Blockade, als sinnvoll.^{51, 52}

Nach der Arbeit von Katabami et al. zur Entwicklung eines Vorhersagemodells für die Diagnose einer adrenalen Krise rückte neben Natrium auch CRP ins Rampenlicht als potenziell hilfreicher diagnostischer Parameter bei der Evaluation für das Vorliegen einer ICIH.⁵⁵ Bis jetzt konnte jedoch kein signifikanter Anstieg von CRP, weder prädiktiv noch diagnostisch, im Kontext einer ICIH beobachtet werden. Dasselbe gilt auch für Harnstoff.^{51, 52}

Takayasu et al. konnten einen signifikanten Anstieg der Kreatinin-Konzentration zwischen Baseline- und Diagnose-Werten feststellen.⁵¹

Abschließend lässt sich sagen, dass CRP, Harnstoff und Kreatinin keine große Relevanz in der Diagnostik der ICIH besitzen. Sie können sich jedoch, besonders im Fall einer ausgeprägten Addison-Krise, entsprechend verändern, was die Diagnosefindung unterstützen kann. Eine zwingend notwendige Erhebung dieser Parameter kann aus der aktuellen Studienlage jedoch nicht abgeleitet werden.

Speziallaborparameter wie die Bestimmung von HLA-Varianten^{40, 68, 71} und von APA^{68, 69, 70} für prädiktive Zwecke sind bisher nur in kleinen Studien validiert und ohnehin nicht niederschwellig verfügbar. Eine Empfehlung für die Durchführung von diesen kann so vorerst nicht abgegeben werden.

7.2 Richtlinien zur Diagnostik der ICIH

Es gibt zahlreiche Richtlinien, welche eine Empfehlung bezüglich Diagnostik und Therapie von irAEs abgeben. Die 2022 erschienene „ESE clinical practice guideline“ stellt hierbei im August 2024 immer noch den „state of the art“ dar und liefert eine Synthese aus davor veröffentlichten Richtlinien unter der Berücksichtigung der rezenten Studienlage.³⁹ Angesichts der Datenlage zur Veränderung von EGZ, sowohl prädiktiv als auch zum Diagnosezeitpunkt, kann die Bestimmung eines Differentialblutbildes als Teil des Basisassessments, der Verlaufskontrollen und bei Verdacht auf das Vorliegen einer ICIH als sinnvolle Ergänzung genannt werden. Auch eine Elektrolytbestimmung, welche nicht dezidiert im Kontext des diagnostischen Prozesses Erwähnung findet, sollte beim Verdacht auf das Vorliegen einer ICIH durchgeführt werden.

7.3 Empirische Datenauswertung der retrospektiven Studie

7.3.1 ICI-Klassen und Therapiedauer bis zum Eintreten der ICIH

Patienten*innen mit einer Kombinationstherapie aus Niv + Ipi entwickelten schneller eine ICIH nach Einleitung der ICIs, im Median nach 49 Tagen, verglichen mit Patienten*innen mit Monotherapien mit Niv oder Pemb (min–max (Tage) = 119–490).

Das kleine Patientenkollektiv spiegelt hierbei die Ergebnisse größerer empirischer Studien wider. Bei der Verwendung von CTLA-4-Inhibitoren, entwickelt sich eine ICIH im Durchschnitt 10,5 Wochen nach Einleitung einer Monotherapie und 10,3 Wochen nach Einleitung einer Kombinationstherapie mit PD-1-Inhibitoren. Im Gegensatz hierzu entwickelt sich eine PD-1-/PD-L1-ICIH durchschnittlich deutlich später (PD-1-Inhibitor: 27 Wochen; PD-L1-Inhibitor: 27,8 Wochen) und die Variabilität des Diagnosezeitpunkts ist enorm, wobei die Spannweite von wenigen Tagen bis mehreren Jahren nach Therapieeinleitung reicht.²⁶

Eine besonders sorgfältige klinische und laborchemische Verlaufskontrolle erscheint anhand dieser Erkenntnisse, besonders in den ersten Therapiemonaten unter CTLA-4-Blockade, empfehlenswert.

7.3.2 Betroffene Hormonachsen im Zuge der ICIH

Patienten*innen unter Monotherapie mittels PD-1-/PD-L1-Inhibitoren zeigten großteils eine isolierte zentrale AI. Patienten*innen, welche hingegen eine Kombinationstherapie aus PD-1-/PD-L1- und einem CTLA-4-Inhibitor erhielten, wiesen meistens neben einer Beteiligung der HHN-Achse, weitere multiple Hormonausfälle vor. Dieses Ergebnis ist konkordant mit der aktuellen Studienlage und unterstreicht, v. a. beim Verdacht der Diagnose einer ICIH unter CTLA-4-Inhibitor-Therapie, die Wichtigkeit weiterer hormoneller Testungen neben der Bestimmung von Cortisol und ACTH, um die Patienten*innen adäquat therapieren zu können.²⁶

7.3.3 MRT-Ergebnisse der Hypophyse

87,5 % (14/16) der Patienten*innen präsentierten sich nach der Diagnosestellung der ICIH mit einem unauffälligen Befund der Hypophyse in der MRT. Dieser Wert ist, auch wenn man eine Subanalyse mit einer Unterteilung in zwei Gruppen, je nachdem, ob die Bildgebung innerhalb von 40 Tagen nach der Diagnosestellung oder erst ≥ 40 Tage nach der Diagnosestellung erfolgte, etwas niedriger als in anderen Studien berichtet.^{26,29}

Wie im Kapitel 4.2.4 bereits erwähnt, stellten Di Dalmazi et al. fest, dass bei 81 % der Patienten*innen mit CTLA-4-ICIH und nur bei 18 % der Patienten*innen mit PD-1-/PD-L1-ICIH MRT-Auffälligkeiten feststellbar waren.²⁶ Alle 16 Personen erhielten einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor als Monotherapie (10) oder in einer Kombinationstherapie mit einem CTLA-4- (5) oder einem LAG-3-Inhibitor (1). Während die Rate an unauffälligen MRT-Befunden für die PD-1-/PD-L1-Inhibitor Monotherapie bei 90 % (1/10) lag, was bisherige Studienergebnisse erwarten ließen, so waren nur 20 % (1/5) der MRT-Befunde bei Beteiligung einer CTLA-4-Blockade in der MRT auffällig. Als Erklärung für diese deutliche Abweichung von der bisher dokumentierten Rate an pathologischen MRT-Befunden muss die kleine Kollektivgröße herangezogen werden.

7.4 Limitationen der retrospektiven Studie

7.4.1 Auswertung der Labordaten

Für eine sinnvolle Interpretation der Laborergebnisse müssen die limitierenden Faktoren bezüglich der Fragestellung und der ausgewerteten Daten erwähnt werden.

Das Hauptproblem in der Datenauswertung stellte das kleine Kollektiv an Patienten*innen mit nur 16 Personendatensätzen dar, was die statistische Power der Analyse erheblich

einschränkt. Die ICIH ist insgesamt ein seltenes Krankheitsbild und die regelmäßige Verfügbarkeit von hormonellen und nicht-hormonellen Labordaten vor und während der Diagnosestellung ist keineswegs immer gegeben. Dies ist auch der Grund, warum im Vorfeld der Auswertung keine Fallzahlberechnung erfolgte.

Ein weiterer limitierender Faktor stellt die Verfügbarkeit von Labordaten bezüglich des Vor-Diagnose-Werts dar. Aufgrund der unregelmäßigen Verlaufskontrollen variierte der zeitliche Abstand zum Diagnose-Wert deutlich zwischen den Patienten*innen, was falsch negative Ergebnisse für die Veränderungen zwischen Baseline- und Vor-Diagnose-Werte begünstigen könnte. Andererseits wurde mithilfe der zeitlichen Vorgaben bezüglich der Bestimmung des Vor-Diagnose-Zeitpunktes das Risiko für falsch-positive Ergebnisse bezüglich einer prädiktiven Wertigkeit minimiert.

7.4.2 Empirische Datenauswertung

Die Aussagekraft bezüglich der Dauer vom ICI-Therapiebeginn bis hin zur Diagnose der ICIH ist ebenfalls aufgrund der geringen Anzahl an Patienten*innen begrenzt. Dasselbe gilt auch für die Auswertung der betroffenen Hormonachsen. Zusätzlich war die Beurteilung der Hormonachsen bei einigen Patienten*innen aufgrund präexistierender Erkrankungen mit Einfluss auf hormonelle Parameter erschwert.

7.5 Conclusio

Die Veränderung von nicht-hormonellen Parametern vor und zum Diagnosezeitpunkt von ICIH ist zurzeit noch wenig erforscht. Die Entwicklung einer Hyponatriämie zum Diagnosezeitpunkt sowie ein prädiktiver Anstieg der EGZ stellen die Hauptforschungsergebnisse dar. Anders als die Entwicklung einer zentralen AI, welche in nahezu 100 % der ICIH-Fälle beobachtbar ist, weist die Veränderung nicht-hormoneller Parameter diese Konstanz nicht vor. Sie können die hormonelle Labordiagnostik daher nicht ersetzen, was auch die Wichtigkeit von regelmäßigen Kontrollen der relevanten hormonellen Parameter unterstreicht. Neben der (zwar häufig unspezifischen) klinischen Symptomatik einer Hypophysitis kann die Veränderung charakteristischer nicht-hormoneller Laborparameter dem*der Kliniker*in aber dennoch weitere Hinweise für deren Vorhandensein liefern und eine diagnostische Unterstützung bieten. Dies gilt vor allem für die Hyponatriämie. Bei einem ausgeprägten Anstieg der EGZ unter ICI-Therapie bei der Verlaufskontrolle ist aufgrund der Assoziation mit der Entwicklung von irAEs,

hierbei ist besonders die ICIH hervorzuheben, Vorsicht geboten. Eine Aufklärung von Patienten*innen bezüglich potenzieller Symptome und der Hinweis einer schnellen Wiedervorstellung bei der Entwicklung von diesen erscheinen sinnvoll. Aufgrund des Mangels an prospektiven Studien mit adäquater Fallzahl können hierfür jedoch keine validen Cut-off-Werte genannt werden, was die Umsetzung in der klinischen Praxis deutlich erschwert. Weitere Forschung sowie prospektive Studien für die Evaluation besagter Parameter sind notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Yervoy [Internet]. European Medicines Agency; 2011 Jul 25. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>. Accessed November 30, 2023.
2. Gonzalez H., Hagerling C. and Werb Z. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.* 2018 Oct 1; 32(19–20):1267–1284.
3. Buchbinder E, Hodi FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *J Clin Invest.* 2015 Sep;125(9):3377-83.
4. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018 Sep;8(9):1069-1086.
5. Basudan AM. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Clinics and Practice* 2022;13(1):22–40.
6. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016 Feb;39(1):98-106.
7. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res.* 2012 Dec 15;18(24):6580-7.
8. Sauer N, Szlasa W, Jonderko L, et al. LAG-3 as a Potent Target for Novel Anticancer Therapies of a Wide Range of Tumors. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 1;23(17):9958.
9. Huo JL, Wang YT, Fu WJ, et al. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front Immunol.* 2022 Jul 26;13:956090.

10. Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US [Internet]. The Antibody Society. Available from: <https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies/>. Accessed December 5,2023.
11. Imjudo [Internet]. European Medicines Agency; 2023 Mar 03. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo>. Accessed November 30, 2023.
12. Keytruda [Internet]. European Medicines Agency; 2015 Jul 30. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Accessed March 25, 2024.
13. Opdivo [Internet]. European Medicines Agency; 2015 Jul 16. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>. Accessed March 25, 2024.
14. Libtayo [Internet]. European Medicines Agency; 2019 Jul 15. Accessed from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>. Accessed March 25, 2024.
15. Jemperli [Internet]. European Medicines Agency; 2021 May 03. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli>. Accessed 25 March, 2024.
16. Tevimbra [Internet]. European Medicines Agency; 2023 Oct 2. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tevimbra>. Accessed 25 March, 2024.
17. 1. Tecentriq [Internet]. European Medicines Agency; 2017 Sept 29. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>. Accessed 25 March, 2024.

18. Bavencio [Internet]. European Medicines Agency; 2017 Oct 13. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. Accessed 25 March, 2024.
19. 1. Imfinzi [Internet]. European Medicines Agency; 2018 Oct 30. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>. Accessed 25 March, 2024.
20. Opdualag [Internet]. European Medicines Agency, 2022 Sept 20. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag>. Accessed 25 March, 2024.
21. Okiyama N, Tanaka R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors. *Allergol Int.* 2022 Apr;71(2):169-178.
21. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1721-1728.
22. Tattersall IW, Leventhal JS. Cutaneous Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: The Role of the Dermatologist. *Yale J Biol Med.* 2020 Mar 27;93(1):123-132.
23. [Internet]. National Cancer Institute (2009). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed 12 Jul, 2024
24. Perdigoto AL, Kluger H, Herold KC. Adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Immunol.* 2021 Apr;69:29-38.
25. Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the Growing Spectrum of a Rare Pituitary Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):10-28.

26. Di Dalmazi G, Ippolito S, Lupi I, et al. Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors: a 10-year assessment. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019 Nov;14(6):381-398.
27. Tsoli M, Kaltsas G, Angelousi A, et al. Managing Ipilimumab-Induced Hypophysitis: Challenges and Current Therapeutic Strategies. *Cancer Manag Res.* 2020 Oct 2;12:9551-9561.
28. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014 Apr 2;6(230):230ra45.
29. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol.* 2016 Dec;186(12):3225-3235
30. Pollack R, Kagan M, Dresner-Pollak R, et al. PD-L1 EXPRESSION IN NORMAL ENDOCRINE TISSUES IS NOT INCREASED DESPITE HIGH INCIDENCE OF PD-1 INHIBITOR-ASSOCIATED ENDOCRINOPATHIES. *Endocr Pract.* 2021 Jan;27(1):34-37.
31. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019 Jun 13;10:2042018819848218.
32. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, et al. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101371.
33. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017 Nov 21;5(1):95.

34. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2021;9:e002435.
35. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Jan 20;40(3):315.
36. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018 Jul;7(7):G1-G7.
37. Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al. Investigational Drug Steering Committee (IDSC) Immunotherapy Task Force collaboration. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Jul;2(3):pky021.
38. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Feb;26(2):G1-G18.
39. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022 Oct 25;187(6):G1-G21.
40. Quandt Z, Kim S, Villanueva-Meyer J, et al. Spectrum of Clinical Presentations, Imaging Findings, and HLA Types in Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypophysitis. *J Endocr Soc*. 2023 Feb 6;7(4):bvad012.
41. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3888-3921.

42. Cui K, Wang Z, Zhang Q, et al. Immune checkpoint inhibitors and adrenal insufficiency: a large-sample case series study. *Ann Transl Med.* 2022 Mar;10(5):251.
43. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, et al. Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD-1/PD-L1 blockade: insights from four cases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019 Oct 12;2019:19-0102.
44. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, et al. Corticotropin-releasing hormone causes antidiuresis and antinatriuresis by stimulating vasopressin and inhibiting atrial natriuretic peptide release in male rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Jan 4;97(1):483-8.
45. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Mar;3(3):216-26.
46. Saito T, Ishikawa SE, Ando F, et al. Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in glucocorticoid-deficient rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000 Sep;279(3):F502-8.
47. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, Vasopressin. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30252325.
48. Chen J. Is there a causal relationship between hypothyroidism and hyponatremia? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023 Jul 4;14:20420188231180983.
49. Hinata Y, Ohara N, Sakurai Y, et al. Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Associated with Severe Hyperkalemia During Pembrolizumab Therapy in a Patient with Ureteral Cancer and an Ileal Conduit: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2021 Jul 15;22:e931639.
50. Chatterjee S, Chakrabarti P, Lokanathan V. Calcium and Magnesium Levels in Subclinical and Overt Hypothyroidism: A Cross-sectional Study. *JCDR.* Published online 2023.

51. Takayasu S, Mizushiri S, Watanuki Y, et al. Eosinophil counts can be a predictive marker of immune checkpoint inhibitor-induced secondary adrenal insufficiency: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022 Jan 25;12(1):1294.
52. Yamada H, Washino S, Suzuki D, et al. Hypereosinophilia is a predictive biomarker of immune checkpoint inhibitor-induced hypopituitarism in patients with renal cell carcinoma. *BMC Endocr Disord.* 2022 Apr 26;22(1):110.
53. Nishioka H, Haraoka J. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine. *J Endocrinol Invest.* 2005 Jun;28(6):528-33.
54. Jang W, Sohn Y, Park JH, et al. Clinical Characteristics of Patients with Adrenal Insufficiency and Fever. *J Korean Med Sci.* 2021 Jun 14;36(23):e152.
55. Katabami T, Tsukiyama H, Tanabe M, et al. Development of a simple prediction model for adrenal crisis diagnosis. *Sci Rep.* 2020 Aug 11;10(1):13546.
56. Lee SC, Baranowski ES, Sakremath R, et al. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Nov 20;14:1198519.
57. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1520-3.
58. Ahn SW, Kim TY, Lee S, et al. Adrenal insufficiency presenting as hypercalcemia and acute kidney injury. *Int Med Case Rep J.* 2016 Jul 29;9:223-6.
59. Bernard-Tessier A, Jeanville P, Champiat S, et al. Immune-Related Eosinophilia Induced by Anti-Programmed Death 1 or Death-Ligand 1 Antibodies. *Eur. J. Cancer.* 2017;81:135–137.
60. Scavion Q, Béné J, Gautier S, et al. Moderate-to-Severe Eosinophilia Induced by Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors: 37 Cases from a National Reference

Center for Hypereosinophilic Syndromes and the French Pharmacovigilance Database. *Oncoimmunology*. 2020;9:1722022.

61. Tasaki Y, Sugiyama Y, Hamamoto S, et al. Eosinophil may be a predictor of immune-related adverse events induced by different immune checkpoint inhibitor types: A retrospective multidisciplinary study. *Cancer Med*. 2023 Dec;12(24):21666-21679.

62. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 May 1;49(5):431-437.

63. Krishnan T, Tomita Y, Roberts-Thomson R. A retrospective analysis of eosinophilia as a predictive marker of response and toxicity to cancer immunotherapy. *Future Sci OA*. 2020 Aug 3;6(10):FSO608.

64. De Sousa SMC, Sheriff N, Tran CH, et al. Fall in thyroid stimulating hormone (TSH) may be an early marker of ipilimumab-induced hypophysitis. *Pituitary*. 2018 Jun;21(3):274-282.

65. Mitri F, Machiraju D, Naoum C, et al. Early Serum Markers for Immune Checkpoint Inhibitor Induced Hypophysitis in Melanoma Patients. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 29;16(7):1340.

66. Siddiqui MS, Lai ZM, Spain L, et al. Predicting development of ipilimumab-induced hypophysitis: utility of T4 and TSH index but not TSH. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jan;44(1):195-203.

67. Sekizaki T, Kameda H, Oba C, et al. Nivolumab-induced hypophysitis causing secondary adrenal insufficiency after transient ACTH elevation. *Endocr J*. 2019 Oct 28;66(10):937-941.

68. Kobayashi T, Iwama S, Sugiyama D, et al. Anti-pituitary antibodies and susceptible human leukocyte antigen alleles as predictive biomarkers for pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021 May;9(5):e002493

69. Kanie K, Iguchi G, Bando H, et al. Mechanistic insights into immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis: a form of paraneoplastic syndrome. *Cancer Immunol Immunother.* 2021 Dec;70(12):3669-3677.

70. Tahir SA, Gao J, Miura Y, et al. Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Oct 29;116(44):22246-22251.

71. Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, et al. Comparative analysis of human leucocyte antigen between idiopathic and anti-PD-1 antibody induced isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: A pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Dec;91(6):786-792.

Hilfsmittel

I) ChatGPT 4, OpenAI, 10.08.2024; <https://chatgpt.com>

- Hilfe bei der Übersetzung der deutschen Zusammenfassung ins englische Abstract