

# Kutane Nebenwirkungen der Checkpoint-Blockade

## Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom und Immuntherapie?

Kutane Nebenwirkungen bei onkologischen Immuntherapien können sich zu einem Problem auswachsen, das die gesamte Behandlung gefährdet. Neuere Studien deuten darauf hin, dass sich das Hautmikrobiom und Checkpoint-Inhibitoren gegenseitig beeinflussen könnten. Der Dermatologe Dr. Lukas Krähenbühl will herausfinden, ob auch die Hautnebenwirkungen und die Immuntherapie damit in Verbindung stehen.



Lukas Krähenbühl

Die Hemmung des Immuncheckpoint-Systems bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom sowie mit vielen anderen Krebsarten hat bereits vielfach ihre Wirksamkeit bewiesen. Allerdings ist diese Strategie, bei der letztlich entzündliche Immunprozesse entfesselt werden, mit einer Reihe von immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert.

### Kutane Nebenwirkungen

Zwar können solche Nebenwirkungen viele Organe betreffen, die frühesten und häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen zeigen sich jedoch auf der Haut. So leiden jeweils ungefähr ein Drittel, die Hälfte bzw. eine Mehrheit der Patienten mit Anti-PD1/PD-L1-, Anti-CTLA-4- oder Kombinationsbehandlung unter kutanen Manifestationen (1). Diese zeigen sich häufig als starker Juckreiz ohne sichtbaren Hautausschlag, aber auch als makulopapulöse, ekzematiforme, lichenoide oder seltener bullöse und psoriasiforme Veränderungen. Selten sind schwere kutane Komplikationen wie DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) zu beobachten. In den meisten Fällen können kutane Nebenwirkungen mit mittel- bis hochpotenten Kortikosteroiden behandelt werden. Trotzdem besteht bei hartnäckigen Beschwerden stets die Gefahr, dass es zu Therapieunterbrechungen oder gar -abbrüchen kommt, die den Erfolg der gesamten Krebsbehandlung in Frage stellen können.

### Beeinflussen sich Mikrobiom und Immuntherapie?

Schon lange ist bekannt, dass zwischen dem Mikrobiom im Darm und dem Immunsystem eine sehr enge Wechselwirkung besteht. Tatsächlich spricht bei einem vielfältigen und gesunden Mikrobiom auch die Immuntherapie besser an. So reagierten Krebspatienten gemäss Studien auf eine Immuntherapie stärker, wenn ihnen zuvor gesunde Darmflora transplantiert wurde. Zudem lässt ein Experiment von Wissenschaftlern der amerikanischen Westküste aufhorchen. Diese hatten die Haut von Mäusen mit genetisch veränderten Bakterien kolonisiert, die bestimmte Proteine produzieren. Als ihnen dann anschliessend Tumoren implantiert wurden, die wie-

derum die gleichen Proteine exprimieren, wurden die implantierten Melanomzellen vom Immunsystem besser kontrolliert. Die hypothetische Schlussfolgerung: Möglicherweise besitzt das Hautmikrobiom ebenfalls Antigene, die den Tumorantigenen ähneln. Daraus entwickelte der derzeit mit einem Fellowship des Schweizer Nationalfonds in New York forschende Krähenbühl eine Hypothese: Wenn die Immuntherapie auch mit dem Mikrobiom auf der Haut eine Wechselwirkung eingeht, können möglicherweise auch die kutanen Nebenwirkungen einer Immuntherapie vom Mikrobiom beeinflusst werden.

### Veränderte Hautflora - mehr Nebenwirkungen

Für seine Untersuchungen nutzte Krähenbühl den Umstand, dass ein Teil der Patienten wegen unterschiedlichen Infektionen antibiotisch behandelt werden muss. Durch eine solche Antibiotikatherapie wird auch das Hautmikrobiom sowohl in seiner Quantität als auch in seiner Zusammensetzung in Mitleidenschaft gezogen. Die Frage lautete nun: Kommt es bei mit Immuntherapie behandelten Patienten nach dem Antibiotikagebrauch häufiger zu Hautnebenwirkungen? Tatsächlich wurden innerhalb der zwei Monate nach antibiotischer Behandlung doppelt so häufig kutane Nebenwirkungen beobachtet als unter Immuntherapie ohne kürzlich erfolgte antibiotische Behandlung.

Möglicherweise spielen auch Pilze oder Viren auf der Haut eine Rolle. «Die Mikrobiomforschung ist sehr stark auf die Bakterien fokussiert. Im Darm ist das auch berechtigt, aber auf der Haut sind gerade die Pilze sehr präsent und möglicherweise relevant», sagt Krähenbühl. Der gebürtige Berner hofft, durch ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge ein weiteres Puzzleteilchen zu liefern, um eines Tages die kutanen Nebenwirkungen bei Immuntherapien zurückdrängen zu können. Für seine Forschungen erhielt der 33-jährige auf der SGDV-Jahrestagung 2021 den Lilly Immunodermatology Award. ▲

### Klaus Duffner

#### Referenz:

1. Wang E, Kraehenbuehl L et al.: Immune-related cutaneous adverse events due to checkpoint inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:613-622.