

Kutane Nebenwirkungen unter Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie

Cutaneous Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors

Autoren

Franziska Grän¹, Bastian Schilling²

Institute

- 1 Dermatologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany
- 2 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany

Schlüsselwörter

Immuntherapie, Hautreaktion, PD-1-Inhibitor, Exanthem

Key words

immunotherapy, skin reaction, PD-1-inhibitor, exanthema

Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 344–352

DOI 10.1055/a-1794-9687

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Franziska Grän
Universitätsklinikum Würzburg
Dermatologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Germany
Tel.: +4993120126710,
graen_f@ukw.de

ZUSAMMENFASSUNG

Moderne Immuntherapeutika wie Nivolumab, Pembrolizumab oder Ipilimumab, die sogenannte Immun-Checkpoints blockieren, haben die onkologische Therapie in den letzten Jahren

revolutioniert. Mit dem neuen Wirkmechanismus der Blockade wichtiger Kontrollpunkte im Immunsystem zeigen sich jedoch auch eine Vielzahl an unterschiedlichen Nebenwirkungen. Diese treten nicht selten an der Haut auf. Zu den häufigsten dermalen Reaktionen unter Immuntherapie zählen die Vitiligo, Exantheme, blasenbildende Reaktionen oder der Lichen planus. Ausgeprägter Juckreiz kann Patienten stark beeinträchtigen. Der Verlauf bei auf die Haut beschränkten Nebenwirkungen ist häufig mild und gut zu behandeln oder selbstlimitierend. Hauterscheinungen können jedoch auch als Symptom systemischer Reaktionen auftreten. Eine frühe Diagnosestellung, die Einleitung einer adäquaten Therapie sowie eine interdisziplinäre Betreuung bei komplexen Erkrankungen sind entscheidend, um dauerhafte Einschränkungen für die Patienten zu verhindern und eine sichere Behandlung der zugrundeliegenden Tumorerkrankung gewährleisten zu können.

ABSTRACT

Modern immunotherapies such as nivolumab, pembrolizumab or ipilimumab have profoundly changed oncological therapy in recent years. With this new mechanism of action of blocking important checkpoints of the immune system, however, a large number of different adverse effects have become apparent and the skin is frequently involved. The most common dermal reactions related to immune-checkpoint inhibition include vitiligo, exanthema, blistering reactions or lichen planus. Pronounced itching can greatly affect patients' quality of life. The course of cutaneous reactions is often mild and therapy is uncomplicated, or events are self-limiting. However, skin reactions can also occur as a symptom of systemic reactions. An early diagnosis, initiation of adequate therapies as well as an interdisciplinary approach in complex situations are crucial to prevent permanent impairments for patients and to assure safe treatment of the underlying malignancy.

Einleitung

Mit der Zulassung des *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4)-Antikörpers Ipilimumab im Jahr 2011 hielt ein neues immunbasiertes Wirkprinzip Einzug in die Onkologie. Im Verlauf folgten weitere Wirkstoffe wie Nivolumab und Pembrolizumab, die als *programmed cell death protein 1* (PD-1)-blockierende Antikörper ebenfalls wichtige Kontrollpunkte (Checkpoints) des Immunsystems inhibieren können und eine hocheffektive Therapie nicht nur des fortgeschrittenen Melanoms, sondern auch weiterer solider Tumorerkrankungen ermöglichen. Mit der guten Wirksamkeit geht jedoch ein breites Spektrum an immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE) einher, die nicht selten die Haut betreffen. Eine Übersicht von häufig auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut (cutaneous adverse event, cuAE) zeigt ▶ **Tab. 1**. Die Mehrheit der kutanen Nebenwirkungen verläuft mild (Grad I oder II nach CTCAE – Common Terminology Criteria für Adverse Events) und führt selten zur Therapieunterbrechung [1]. Jedoch kann die Lebensqualität beispielsweise durch begleitenden oder auch allein bestehenden Juckreiz stark beeinträchtigt werden [2]. Die Wahrscheinlichkeit eines cuAE ist bei allen Immuntherapeutika ähnlich, die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab führt aber häufiger dazu. Die Symptomatik ist stärker ausgeprägt, tritt früher auf und bleibt länger bestehen [3]. Die molekularenpathologischen Mechanismen, die den cuAE zugrunde liegen, sind nicht vollständig bekannt. Es ist davon auszugehen, dass es sich um T-Zell-getriebene Reaktionen handelt, in denen CD4⁺- oder CD8⁺-Zellen mit Antigenen in der Haut interagieren und dadurch symptomatische inflammatorische und autoimmunologische Prozesse auslösen [4].

Pruritus

Juckreiz stellt eine der häufigsten cuAE unter Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) dar [1] – sowohl als Pruritus auf blander Haut als auch als begleitendes Symptom weiterer cuAE. Er betrifft etwa ein Viertel der behandelten Patienten unabhängig von der Tumorentität [5]. Insbesondere unter der Therapie mit Ipilimumab als Kombinations- oder Monotherapie tritt Juckreiz sehr häufig auf [5].

Klinisch zeigt sich meist wie in ▶ **Abb. 1** ein wenig spezifisches Bild mit multiplen Kratzexkoriationen. In der Regel sind Extremitä-

ten und Stamm betroffen, das Gesicht bleibt ausgespart (vgl. ▶ **Abb. 1**) [2]. Bei entsprechenden Lokalisationen sollte beispielsweise eine Skabies-Infestation klinisch ausgeschlossen werden. Lindernd wirken pflegende Lokalbehandlungen mit rückfettenden Emollientien wie Glycerin oder Harnstoff sowie ggf. Polidocanolhaltige Externa. Systemisch kann auf nicht sedierende Antihistaminika zurückgegriffen werden. In Fallberichten war auch Aprepitant wirksam [6]. Juckreiz kann aber auch anderen cuAE wie Exanthemen oder – seltener – blasenbildenden Dermatosen vorausgehen, weshalb regelmäßige Verlaufsbeobachtungen sinnvoll sind [5].

Vitiligo

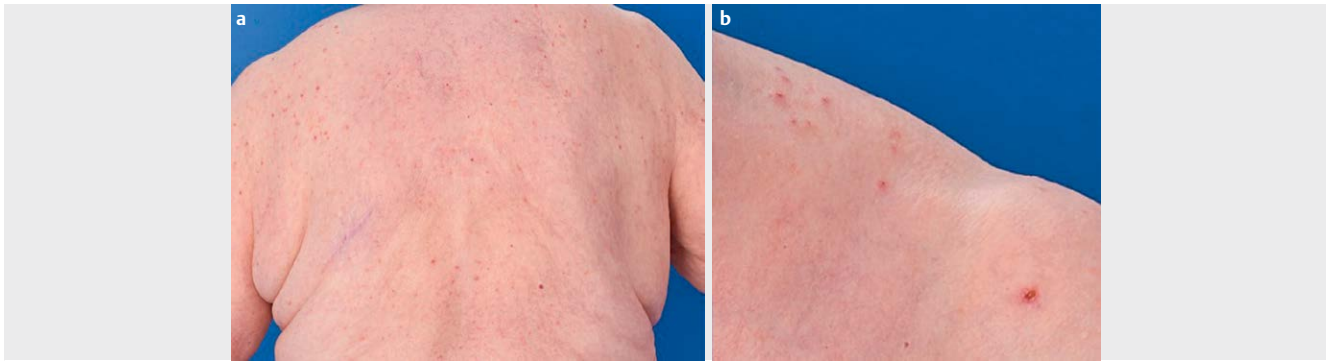
Da der ICI eine Aktivierung des Immunsystems als Wirkmechanismus zugrunde liegt, ist das Auftreten von immunvermittelten cuAE zu erwarten. Deshalb gehört auch die Vitiligo zu den häufigen cuAE der ICI [4]. Sie tritt bei 10 % der Melanom-Patienten unter Nivolumab oder Pembrolizumab auf, seltener unter Ipilimumab [2]; sie ist aber auch bei anderen soliden Tumoren wie dem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom beschrieben [7]. Depigmentierte, helle Areale zeigen sich häufig symmetrisch an Händen, Armen und Nacken. Ebenso kann die Körperbehaarung betroffen sein (vgl. ▶ **Abb. 2**). Der Depigmentierung kann eine entzündliche Phase mit Rötung der Haut vorausgehen [8]. Gelegentlich lassen sich auch einzelne depigmentierte Herde in der Umgebung von kutanen Metastasen beobachten [8]. Im Gegensatz zur spontan auftretenden Vitiligo finden sich die Läsionen häufig in UV-exponierten Arealen, ein Köbner-Phänomen fehlt [2, 9].

In vielen Untersuchungen war das Auftreten einer Vitiligo unter Immuntherapie mit einem besseren Verlauf der Melanomerkkrankung assoziiert [8, 10]; sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben waren bei Patienten mit Vitiligo deutlich verlängert. Eine Assoziation der immunvermittelten Vitiligo mit einem besseren Ansprechen findet sich auch beim Lungenkarzinom [7]. Ob dies regelhaft auch für weitere solide Tumore gilt, ist aktuell noch unklar [11].

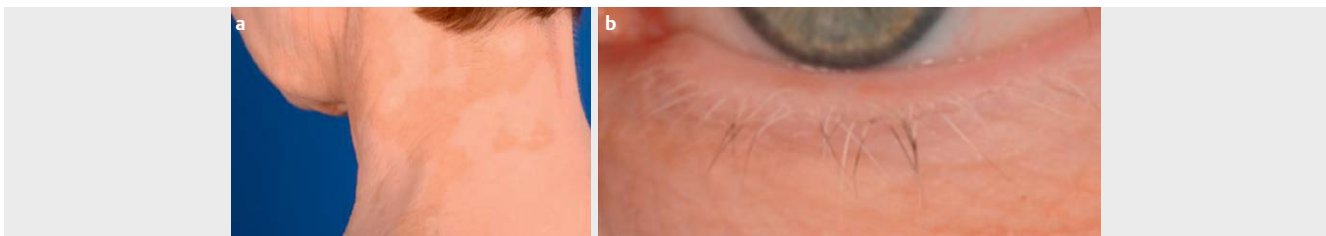
Eine spezifische Therapie ist nur schwer möglich und in der Regel auch nicht notwendig, der Leidensdruck ist meist nicht signifikant hoch. Betroffene Patienten und Patientinnen sollten auf einen kon-

▶ **Tab. 1** Häufige kutane Nebenwirkungen unter Immun-Checkpoint-Blockade in der Übersicht.

Art der Nebenwirkung	Häufigkeit	Beginn der NW nach Einleitung	Therapie
Vitiligo	10 %	3–4 Monate	keine
Blasenbildende Autoimmundermatosen	Ca. 1 %	6–8 Monate	Steroide, Doxycyclin, Dapson
Pruritus	10–25 %	1–3 Monate	Antihistaminika, Emollientien, Steroide
Makulopapulöse Exantheme	15–40 %	2–6 Wochen	Topische Steroide
Sarkoidose	1–5 %		MTX, Glucocorticoide
Lichen planus/lichenoide Dermatitis	10–17 %	3 Monate	Topische Steroide, Acitretin, UV-Therapie
Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse	In Fallberichten	5–11 Wochen	Steroide, Ciclosporin, Plasmapherese



► **Abb. 1** Kratzexkoriationen auf unveränderter Haut an Rücken (a) und Schulter (b) einer Patientin mit ausgeprägtem Juckreiz nach 8 Gaben Nivolumab 480 mg q4w.



► **Abb. 2** Depigmentierte scharf begrenzte Maculae am Nacken (a) sowie Poliosis der Wimpern einer Patientin nach 2 Gaben einer Immunkombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab (b).

sequenten UV-Lichtschutz insbesondere der depigmentierten Läsionen hingewiesen werden. Gerade bei adjuvanter Behandlung müssen Patienten auf die garantierte Persistenz der Läsionen über die Behandlung hinaus aufgeklärt werden [1]. Der Bedarf an therapeutischen Interventionen könnte sich jedoch aufgrund ausgeweitetem Indikationsspektrum der Therapien sowie steigender Diversität des Patientenkollektivs in der Zukunft erhöhen.

Exantheme

Exanthematische Hautveränderungen gehören ebenfalls zu den sehr häufigen irAE [12]. Die Bandbreite der unter Exanthemen zusammengefassten Hautveränderungen ist in der Regel groß; es sind makulopapulöse, lichenoidale, papulosquamöse und bullöse Exantheme beschrieben [13]. Nicht selten ähneln diese klassischen entzündlichen Dermatosen wie der Psoriasis oder pityriasiformen Erkrankungen mit exanthematischer Ausprägung. Die genaue Unterscheidung ist in vielen Studien und Publikationen unscharf, da der englischsprachige Begriff *rash* sehr breit und unspezifisch genutzt und angegeben wird. Verschlechterungen bekannter dermatologischer Grunderkrankungen sind ebenfalls beschrieben und können sich exanthematisch darstellen [14].

Die meisten exanthematischen Hautveränderungen unter ICI sind wie die meisten anderen Arzneimittel-exantheme makulopapulös. Sie können bereits nach einer Gabe, insbesondere bei kombinierter ICI, auftreten (vgl. ► **Abb. 3**) [13]. Abgesehen von gelegentlichem Juckreiz sind die klinischen Symptome meist gering ausgeprägt. Es zeigten sich erythematöse Maculae und Papeln. Ge-

sicht und palmoplantare Areale sind meist nicht betroffen; tritt dies als Begleitsymptom schwerer systemischer Reaktionen auf, kann eine Beteiligung des Gesichtes jedoch der Fall sein (siehe unten). Differentialdiagnostisch sollten andere mögliche Auslöser wie Arzneimittel oder Infektionen anamnestisch und klinisch ausgeschlossen werden. Zudem sollte auf eine Schleimhautbeteiligung zur Abgrenzung schwerer bullöser Arzneimittel-Reaktionen geachtet werden und Patienten auch auf eine Organbeteiligung hin monitort werden [13].

Therapeutisch sind in der Regel topische Glucocorticoide zunächst in niedriger Potenz sowie hautpflegende Maßnahmen ausreichend, ggf. kann nach Bedarf die Anwendungspotenz und -frequenz gesteigert werden. Bei zumeist selbstlimitierendem Verlauf kann auch auf eine Behandlung verzichtet werden. Systemtherapien wie systemische Glucocorticoide oder Immunomodulatoren sind nur in Ausnahmefällen oder dann erforderlich, wenn das Exanthem als Begleitsymptom weiterer irAE auftritt (siehe unten).

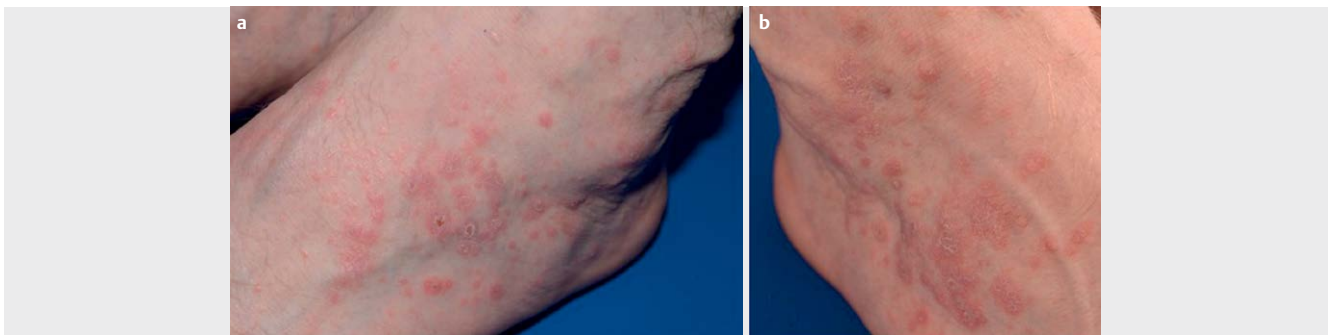
Die Fortführung der Immuntherapie ist bei den meisten betroffenen Patienten möglich. Die Entscheidung hierüber muss jedoch in Zusammenschau des Schweregrades, der onkologischen Erkrankungssituation und der Begleittherapien getroffen werden. Nur bei Exanthemen, die in schwere, meist bullöse Arzneimittelreaktionen wie der TEN (Toxischen epidermalen Nekrolyse) übergehen, ist eine Fortführung ausgeschlossen [13, 15].

Lichen planus (mucosae)

Lichenoidale Veränderungen unter ICI können die Haut oder auch die Schleimhäute betreffen. Sie treten in der Regel später auf als



► **Abb. 3** Maculopapulöses Exanthem an Armen (a) und Rücken (b) einer Patientin nach der 2. Gabe Nivolumab und Ipilimumab.



► **Abb. 4** (a, b): Erythematöse, polygonale Papeln mit leichter Schuppung an den Außenknöchel eines Patienten unter Immuntherapie mit Nivolumab.

andere Hautveränderungen (vgl. ► **Tab. 1**) [16]. Etwa 10–17% der behandelten Patienten erfahren eine solche Nebenwirkung.

Klinisch zeigen sich polygonale, erythematöse Papeln – häufig an den Füßen oder Händen – (vgl. ► **Abb. 4**), gelegentlich auch ein exanthematisches oder hypertrophes Erscheinungsbild, nicht selten begleitet von starkem Juckreiz [13, 17]. Bei Schleimhautbefall finden sich erosive Läsionen an der Gingiva, der Zunge oder bukkal sowie gelegentlich die typische Wickham-Streifung [17]. Bullöse Varianten sind beschrieben und müssen von bullösen Arzneimittelreaktionen oder blasenbildenden Dermatosen abgegrenzt werden [13]. Histologisch unterscheidet sich der idiopathische Lichen planus nicht von den Reaktion unter ICI [13, 18]. Die Verschlechterung eines vorbestehenden Lichen planus kann wie bei anderen entzündlichen Dermatosen vorkommen, worüber Patienten insbesondere bei adjuvanter Behandlung aufgeklärt werden müssen (► **Abb. 5**).

Aufgrund des begleitenden, starken Juckreizes oder bei mucosalen Läsionen kann die Lebensqualität betroffener Patienten stark beeinträchtigt sein, so dass eine Behandlung indiziert ist. Hierfür können zunächst potente topische Steroide – auch unter Okklusion – und ggf. eine Lichttherapie (PUVA – Psoralen plus UV-A-Licht, Schmalspektrum UVB-Therapie) als externe Maßnahmen genutzt werden [17]. Systemisch kommen Glucocorticoide oder Vitamin-A-Säure-Derivate wie Acitretin zum Einsatz [19]. Unter topischer

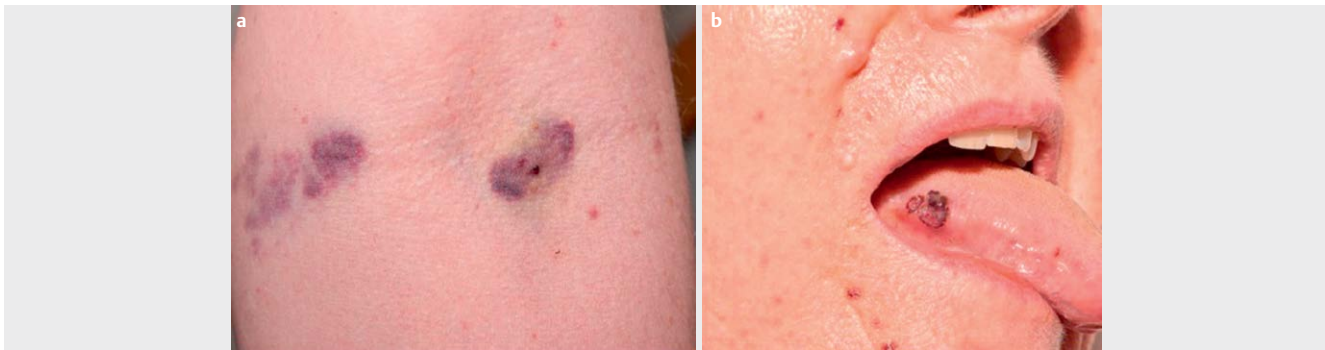
Therapie kann die Immun-Checkpoint-Inhibition in der Regel fortgesetzt werden. Bei systemischen Steroiden ist wie bei anderen irAE die Wiederaufnahme der ICI ab einer Dosis von 10 mg am Tag sinnvoll [20].

Sarkoidose

Auch die Sarkoidose gehört zu den T-Zell-medierten Erkrankungen. Entsprechend wurden Sarkoidose-ähnliche Hautreaktionen unter Immuntherapie – in der Regel PD1-Blockade – beobachtet, wenn auch insgesamt selten. Die Häufigkeit variiert von 1–5% [21]. Interessanterweise wurde das Auftreten bei adjuvanten Regimen häufiger beobachtet, ein kausaler Zusammenhang konnte bislang nicht bewiesen werden [22].

Die meisten Patienten zeigen bilhär vergrößerte Lymphknoten, die in der Bildgebung auffallen, zumeist keine klinische Symptomatik verursachen und einen Progress/Rezidiv der Tumorerkrankung imitieren können [22]. Kutane Manifestationen können als granulomatöse Hautreaktionen oder auch Erythema nodosum in Erscheinung treten [23, 24]. Nur selten sind weitere Organe wie Knochen oder das zentrale Nervensystem betroffen [22, 25].

Falls indiziert, kommen Systemsteroiden oder Immunsuppressiva wie Methotrexat therapeutisch in Betracht. Hautläsionen können topisch steroidal behandelt werden. Sowohl Hautveränderungen



► **Abb. 5** Flächige Einblutungen und Petechien an Haut (a) und Schleimhaut (b) einer Patientin bei Thrombozytopenie nach 6 Gaben einer Immuntherapie mit Nivolumab.

als auch radiologische Veränderungen zeigen sich nach Beenden der Immuntherapie häufig reversibel [22]. Trotzdem ist eine Unterbrechung oder Beendigung der Checkpoint-Inhibition üblicherweise nicht notwendig.

Die Unterscheidung von Krankheitsprogress/Rezidiv und Sarkoidose-ähnlichen Veränderungen bei bilateraler Lymphadenopathie kann schwierig sein. Eine Biopsie der betroffenen Lymphknoten ist in den allermeisten Fällen nicht notwendig, ggf. ist eine kurzfristige Verlaufskontrolle sinnvoll [22, 24].

Bullöse Hautreaktionen

In der letzten Zeit erschien eine Vielzahl an Fallberichten, die das Auftreten von blasenbildenden Dermatosen, insbesondere eines bullösen Pemphigoids (BP), unter Immuntherapie beschrieben [26–28].

Im Gegensatz zu häufigen cuAE wie Exanthenen und Vitiligo zählen die bullösen Dermatosen mit maximal 1 % der Fälle zu den seltenen Erscheinungen [29]. Klinisch zeigen sich meist pralle Blasen an Stamm und Extremitäten ggf. begleitet von urtikariellen oder ekzematösen Läsionen. Letztere finden sich möglicherweise auch als Prodromalstadien eines BP, weshalb bei Patienten, die über längere Zeit unter starkem Juckreiz ohne Blasen leiden, diese Möglichkeit in Betracht gezogen werden muss [26]. Die Durchführung einer indirekten Immunfluoreszenz-Untersuchung ist für den Patienten unkompliziert möglich und kann schnell serologisch einen Hinweis auf das Vorliegen einer blasenbildenden Autoimmundermatose geben. Bestätigung ergibt der Nachweis einer Basalmembranfluoreszenz in der direkten Immunfluoreszenz [30, 31].

Hochpotente topische Steroide wie Clobetasolpropionat zeigen häufig ein gutes Ansprechen. Systemisch kann mit Prednisolon und Doxycyclin oder Dapson behandelt werden [26]. Nur selten sind weitere Therapeutika wie Rituximab notwendig [32]. In Abhängigkeit der onkologischen Grunderkrankung und Ausprägung der bullösen Dermatoze sollte die Immuntherapie unterbrochen werden. Adäquate Diagnostik und frühzeitige Therapie können ggf. dazu beitragen, die Rate an Therapieabbrüchen zu vermindern [26, 29].

Insbesondere bei älteren Patienten ist festzuhalten, dass sich eine in dieser Altersgruppe häufige Erkrankung wie ein bullöses Pemphigoid auch unabhängig von der Immuntherapie entwickeln kann. Zudem ist das Auftreten von blasenbildenden Autoimmun-

dermatosen als Paraneoplasie möglich, was differentialdiagnostisch zu beachten ist. Hinweise auf besondere molekulare Vorgänge bei einem durch Immuntherapie induzierten BP ergaben sich durch Berichte, dass hier anscheinend häufiger IgG-Antikörper spezifisch für LAD-1 auftreten [30, 31]. Dies ist Teil der Hemidesmosomen der epidermalen Junktionszone und Zielmolekül von IgA-Antikörpern bei der linearen IgA-Dermatose. IgG-Antikörper gegen LAD-1 sind als alleiniger Auslöser eines BP selten und wurden kürzlich in Assoziation mit der Immun-Checkpoint-Inhibition beschrieben [30].

Blasenbildung findet sich auch bei Hypersensitivitätsreaktionen wie einem Steven-Johnson-Syndrom (SJS) bzw. einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN), die zu den sehr seltenen, jedoch potenziell lebensbedrohlichen cuAE gehören [33]. Bisher liegen einzelne Fallberichte über diese cuAE unter Immuntherapie vor [34]. In einigen Fällen geht einer Epidermolyse ein mildes Exanthem voraus und führt im Verlauf zur Verschlechterung mit Ausbreitung und Blasenbildung. Im Vergleich zu klassischen Auslösern eines SJS/TEN wie Lamotrigin ist die Latenzzeit bei Nivolumab und Pembrolizumab wahrscheinlich deutlich länger (5 bzw. 11 Wochen) [35], was am ehesten mit der deutlich längeren Halbwertszeit der Immuntherapeutika zusammenhängt. Aus diesem Grund ist in Einzelfällen eine Plasmapherese eine therapeutische Option [34]. Ansonsten erfolgt die Behandlung in der Regel mit systemischen Glucocorticoiden und symptomatisch. Bei Vorliegen einer TEN ist die Mortalität hoch. Die Immuntherapie muss beendet werden; bisher liegen auch keine Fallberichte zur Wiederaufnahme einer ICI nach SJS/TEN vor [34].

Hautveränderungen als Begleitsymptomatik von weiteren systemischen Nebenwirkungen

Unter Immuntherapie wurde über eine Vielzahl von verschiedensten Nebenwirkungen berichtet [3, 14]. Bei einigen irAE kommt es zur Hautbeteiligung, wie diese Fallberichte veranschaulichen:

Fallbericht 1

Eine 55-jährige Patientin im Melanom Stadium IV mit BRAF-Mutation mit pulmonalen und lymphnodalen Metastasen erhielt Vemurafenib und Cobimetinib. Bei Progress unter dieser Therapie erfolgte eine Therapieumstellung auf Nivolumab 1 mg/kg und Ipili-

mumab 3 mg/kg Körpergewicht. Hierunter entwickelte sie immunvermittelte Diarrhoen Grad 2 und Erhöhung der Transaminasen (Grad 2 bzw. Grad 3 nach CTCAE), sodass die Immuntherapie nach 3 Gaben beendet wurde und eine systemisch steroidale Therapie eingeleitet wurde. Nach Besserung o.g. irHepatitis erhielt sie Nivolumab 480 mg (q4w) als Erhaltungstherapie. Zwei Wochen nach der 6. Gabe stellte sich die Patientin mit petechialen Hautveränderungen vor. Über weitere Blutungszeichen wie Blut im Stuhl, Nasen- oder Zahnfleischbluten wurde nicht berichtet.

Im Differentialblutbild zeigten sich keine Thrombozyten mehr und eine Immunthrombopenie (ITP) konnte diagnostiziert werden. Auch der Befund einer Knochenmarkspunktion bestätigte die Diagnose, es ergab sich kein Hinweis auf eine Neoplasie. Die Patientin erhielt eine Dexamethason-Pulstherapie sowie anschließend Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht. Aufgrund ungenügenden Anstiegs der Thrombozyten musste die Therapie auf intravenöse Immunglobuline (1 g pro kg Körpergewicht an zwei Tagen) eskaliert werden und schlussendlich wurde auch der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist Romiplostim eingeleitet. Dies führte zum Anstieg und im Verlauf zur Normalisierung der Thrombozyten. Die Tumorerkrankung befindet sich seit 2 Jahren ohne Therapie in partieller Remission.

Im Gegensatz zu klassischen Chemotherapeutika sind hämatologische Nebenwirkungen durch eine Immuntherapie deutlich weniger häufig beschrieben. Einzelne Fallberichte über Neutropenien, hämolytische oder aplastische Anämien sowie Thrombozytopenien wurden bislang veröffentlicht [36]. Die ITP unter einer Immun-Checkpoint-Inhibition ist bei Melanom-Patienten, aber auch anderen Entitäten möglich; der Verlauf ist in der Regel mild [37], jedoch kommen auch Todesfälle vor [38]. Deswegen erfordern schwere Verläufe wie in dem o.g. Fall eine komplexe Therapie. Optionen hierfür stellen Romiplostim und Rituximab dar. Eine Wiederaufnahme der Immuntherapie kann versucht werden; hierfür sind jedoch engmaschige Kontrollen erforderlich [37].

Fallbericht 2

Ein 58-jähriger Patient erhielt aufgrund eines Melanoms mit zerebralen, pulmonalen und lymphonodalen Metastasen eine kombinierte Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab. Nach 4 Gaben stellte er sich mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Diarrhoen und Erbrechen vor. Laborchemisch zeigten sich deutlich erhöhte Infektions- und Retentionsparameter. Es wurde zunächst die Diagnose eines akuten Nierenversagens bei immunvermittelter Nephritis Grad 3 nach CTCAE gestellt, ein prä- und postrenales Nierenversagen wurde ausgeschlossen. Eine Therapie mit Methylprednisolon 2 mg/kg Körpergewicht wurde eingeleitet. Hierunter normalisierten sich die Retentionswerte. Die Melanom-Erkrankung befand sich in Remission, ein Tumorprogress konnte bildgebend ausgeschlossen werden ► **Abb. 6**.

Im Verlauf entwickelte der Patient Fieber mit bis zu 40,1 °C, im peripheren Blut war das C-reaktive Protein leicht erhöht bei normwertigem Procalcitonin. Zudem zeigte sich ein makulopapulöses Exanthem am gesamten Integument. Eine antiinfektive Systemtherapie mit Ampicillin/Sulbactam führte zu keiner Besserung der klinischen Beschwerden. Ein Infektfokus konnte mehrfach nicht gefunden werden, jedoch ergab sich laborchemisch ein deutlich erhöhter Interleukin (IL)-6-Wert im peripheren Blut (51,4 pg/ml bei

Normwert < 7). Ein Cytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde diagnostiziert und eine Therapie mit dem Interleukin-6-Antikörper Tocilizumab 8 mg/kg Körpergewicht eingeleitet. Bereits nach einer Gabe war der Patient fieberfrei und das Exanthem rasch in Abheilung.

Das CRS stellt eine seltene, aber schwere inflammatorische Reaktion mit massiver, systemischer Zytokin-Freisetzung dar [39]. Häufige Symptome sind Fieber, Exanthem, Kopf- und Gliederschmerzen und Abgeschlagenheit. Veränderungen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten sowie erhöhte Entzündungswerte sind nicht selten [40]. Neben einer Immuntherapie sind unabhängig von der zugrundeliegenden onkologischen Erkrankung Infektionen, Chemotherapeutika und neuere onkologische Therapien wie chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen als Auslöser möglich [41]. Pathophysiologisch findet sich eine massive T-Zell-Aktivierung oder eine Zelllyse, welche zu einer Zytokin-Freisetzung führen, wobei IL-6, IL-10 und Interferon- γ eine zentrale Rolle spielen. Typischerweise erhöhte IL-6-Werte – sie sich auch bei unserem Patienten fanden – können diagnostisch genutzt werden [41].

Milde Verläufe können symptomatisch mit fiebersenkenden Mitteln und Antihistaminika behandelt werden. Aufgrund hoher IL-6-Spiegel im Blut von CRS-Patienten ist Tocilizumab, ein monoklonaler IL-6-Rezeptor-Antikörper, mehrfach eingesetzt worden und war gut wirksam [42]. Seit 2017 ist Tocilizumab zur Behandlung des CAR-T-Zell-induzierten schweren oder lebensbedrohlichen CRS EU-weit zugelassen. Ein weiteres hyperinflammatorisches Syndrom, das abzugrenzen ist, stellt die hämophagozytische Lymphohistiozytose dar, welche durch die Trias Splenomegalie, Fieber und Zytopenien gekennzeichnet ist [43]. Typisch ist ein deutlich erhöhter Ferritin-Spiegel, der mit Werten > 10.000 $\mu\text{g/l}$ eine hohe Spezifität besitzt [44].

Fallbericht 3

Ein 65-jähriger Patient wurde bei neu aufgetretenen intrazerebralen und pulmonalen Metastasen eines kutanen Melanoms mit einer kombinierten Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab behandelt. Wenige Tage nach der 1. Gabe berichtete er bei gutem Allgemeinzustand über unspezifische Symptome wie Husten und eine leicht erhöhte Körpertemperatur bei deutlich erhöhten Entzündungswerten. Im Verlauf kamen ausgeprägte bitemporale Kopfschmerzen hinzu, klinisch war die A. temporalis superficialis auf beiden Seiten deutlich betont (vgl. ► **Abb. 7**). Die Entzündungswerte und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) waren weiterhin erhöht, zudem zeigte sich ein deutlich erhöhter IL-6-Spiegel im Blut. Bei unzureichender Besserung unter symptomatischer Therapie nahmen wir den Patienten stationär auf und verabreichten unter der Verdachtsdiagnose eines CRS Tocilizumab 8 mg/kg. Eine Sonografie der A. temporalis ergab keinen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer Riesenzell-Arteriitis. Zu keiner Zeit bestanden okuläre oder muskuläre Beschwerden. Nach der 2. Gabe der Immunkombinationstherapie bestanden weiterhin starke Kopfschmerzen, so dass eine Biopsie der Temporalgefäße vorgenommen wurde. Histologisch und auch mittels MRT der Kopfschwarte konnte nun die Diagnose einer Riesenzell-Arteriitis gesichert werden. Der Patient erhielt hierauf eine systemische Prednisolon-Therapie mit 80 mg p.o. (entsprechend einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht), unter welcher die Symptomatik rasch abklang. Eine Erhal-



► **Abb. 6** Exanthem an Stamm (a) und im Gesicht (b) im Rahmen eines Cytokin-Release-Syndroms eines Patienten nach der 4. Gabe Ipilimumab und Nivolumab.



► **Abb. 7** Prominente A. temporalis superficialis bei Riesenzell-Arteriitis nach Immunkombinationstherapie.

tungstherapie mit 162 mg Tocilizumab wöchentlich subkutan ist geplant. Weitere onkologische Therapien stehen aktuell noch aus.

Rheumatologische Krankheitsbilder als Nebenwirkungen einer Immun-Checkpoint-Blockade kommen nicht selten vor, jedoch ist das Auftreten einer Riesenzell-Arteriitis nur in einzelnen Fallberichten beschrieben [45, 46]. Die Riesenzell-Arteriitis gehört zu den Großgefäß-Vaskulitiden und tritt häufig zusammen mit einer Polymyalgia rheumatica auf [47]. Das klinische Erscheinungsbild ist geprägt von Kopfschmerzen – häufig einseitig – empfindlicher Kopfhaut und gelegentlich einer Claudicatio masticatoria oder Sehstörungen. Laborchemisch zeigen sich die Entzündungsparameter, insbesondere die BSG deutlich erhöht. Typische histologische Befunde sind die Bildung von Granulomen sowie vielkernige Riesen-

zellen [48]. Eine Duplex-Sonografie der Aa. temporales und axillares und der Carotiden sowie ein MRT der Kopfschwarte, ggf. auch der Aorta stellen die bildgebende Diagnostik der ersten Wahl dar [47]. Zudem sollte eine ophthalmologische Vorstellung erfolgen. Das prompte Ansprechen auf Glucocorticoide ist diagnostisch und auch o.g. Patient war hierunter sofort beschwerdefrei. Eine rasche Therapieeinleitung ist auch aufgrund der Gefahr von visuellen Komplikationen bis hin zur Erblindung geboten. Als steroidsparende Alternativen kommen Tocilizumab, Methotrexat oder ggf. Leflunomid in Frage [49].

Schlussfolgerung

Hautreaktionen unter Immuntherapie sind eine häufige Erscheinung, aber in der Regel von geringer Morbidität und gut zu therapieren [1]. Sie treten unabhängig von Dosierung und zugrundeliegendem Tumor auf – mit Ausnahme der Vitiligo, die gehäuft bei Melanom-Patienten vorkommt [4]. Auch die Art der Immun-Checkpoint-Inhibition ist wenig entscheidend für das Auftreten von cuAE, jedoch bestätigen neuere Untersuchungen eine bessere (Haut)Verträglichkeit von PD-1-Inhibitoren im Vergleich zu CTLA-4-Antikörpern [50]. Ein frühes Erkennen und Einleiten einer entsprechenden Therapie ist nicht nur für die Lebensqualität der Patienten von Bedeutung, sondern kann auch dafür Sorge tragen, dass eine adäquate und notwendige Behandlung der Tumorerkrankung fortgeführt werden kann, ohne eine Therapiepausierung oder -unterbrechung in Kauf nehmen zu müssen [13]. Eine interdisziplinäre Betreuung sowie eine frühzeitige dermatologische Vorstellung kann in vielen Fällen hilfreich sein.

Interessenkonflikt

Bastian Schilling hat Honorare von Immunocore, Ammirall, Pfizer, Sanofi, Incyte, Novartis, Roche, BMS und MSD, Forschungsgelder von Novartis, Pierre Fabre Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb und MSD sowie Reiseunterstützung von Novartis, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pierre Fabre Pharma, MSD und Amgen außerhalb der eingereichten Arbeit erhalten. Franziska Grän hat Unterstützung durch Novartis bei Kongressgebühren erhalten.

- [1] Patel AB, Farooq S, Welborn M et al. Cutaneous adverse events in 155 patients with metastatic melanoma consecutively treated with anti-CTLA4 and anti-PD1 combination immunotherapy: Incidence, management, and clinical benefit. *Cancer* 2021. doi:10.1002/cncr.34004. doi:10.1002/cncr.34004
- [2] Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 345–361. doi:10.1007/s40257-017-0336-3
- [3] Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 2017; 57: 36–49. doi:10.1016/j.ctrv.2017.05.003
- [4] Sibaud V, Meyer N, Lamant L et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 254–263. doi:10.1097/CCO.0000000000000290
- [5] Mineiro Dos Santos Garrett NF, Carvalho da Costa AC, Barros Ferreira E et al. Prevalence of dermatological toxicities in patients with melanoma undergoing immunotherapy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0255716. doi:10.1371/journal.pone.0255716
- [6] Ito J, Fujimoto D, Nakamura A et al. Aprepitant for refractory nivolumab-induced pruritus. *Lung Cancer* 2017; 109: 58–61. doi:10.1016/j.lungcan.2017.04.020
- [7] Burgos-San Jose A, Colomer-Aguilar C, Martinez-Caballero D et al. Effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer. *Farm Hosp* 2021; 45: 121–125. doi:10.7399/fh.11509
- [8] Hua C, Boussemart L, Mateus C et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 45–51. doi:10.1001/jamadermatol.2015.2707
- [9] Larsabal M, Marti A, Jacquemin C et al. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 863–870. doi:10.1016/j.jaad.2016.10.044
- [10] Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol* 2017; 44: 117–122. doi:10.1111/1346-8138.13520
- [11] Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 886–894. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1136
- [12] Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol* 2015; 11: 2471–2484. doi:10.2217/fon.15.118
- [13] Pospischil I, Hoetzenecker W. Arzneimitteltoxikologie unter modernen zielgerichteten Therapien - Immuncheckpoint- und EGFR-Inhibitoren. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 1621–1645. doi:10.1111/ddg.14641_g
- [14] Heinzerling L, de Toni EN, Schett G et al. Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 119–126. doi:10.3238/arztebl.2019.0119
- [15] Chen CB, Wu MY, Ng CY et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 1259–1273. doi:10.2147/CMAR.S163391
- [16] Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S et al. Lichenoid Dermatologic Toxicity From Immune Checkpoint Blockade Therapy: A Detailed Examination of the Clinicopathologic Features. *Am J Dermatopathol* 2017; 39: 121–129. doi:10.1097/DAD.0000000000000688
- [17] Shi VJ, Rodic N, Gettinger S et al. Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 1128–1136. doi:10.1001/jamadermatol.2016.2226
- [18] Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1130–1143. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.105
- [19] Wakade DV, Carlos G, Hwang SJ et al. PD-1 inhibitors induced bullous lichen planus-like reactions: a rare presentation and report of three cases. *Melanoma Res* 2016; 26: 421–424. doi:10.1097/CMR.0000000000000263
- [20] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
- [21] Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor M. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology* 2019; 58: vii40–vii48. doi: 10.1093/rheumatology/kez297
- [22] Chorti E, Kanaki T, Zimmer L et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis. *Eur J Cancer* 2020; 131: 18–26. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.024
- [23] Dimitriou F, Frauchiger AL, Urošević-Maiwald M et al. Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment. *Melanoma Res* 2018; 28: 230–236. doi:10.1097/CMR.0000000000000437
- [24] Gran F, Weber J, Schummer P et al. Sarcoidosis developing upon immune checkpoint inhibition in advanced uveal melanoma. *Eur J Dermatol* 2020; 30: 629–631. doi:10.1684/ejd.2020.3901
- [25] Tan I, Malinzak M, Salama AKS. Delayed onset of neurosarcoidosis after concurrent ipilimumab/nivolumab therapy. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 77. doi:10.1186/s40425-018-0390-2
- [26] Lopez AT, Khanna T, Antonov N et al. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol* 2018; 57: 664–669. doi:10.1111/ijd.13984
- [27] Gran F, Goebeler M, Gesierich A. Bullous pemphigoid developing upon immune checkpoint inhibition with nivolumab. *Eur J Dermatol* 2019; 29: 448–449. doi:10.1684/ejd.2019.3614
- [28] Haug V, Behle V, Benoit S et al. Pembrolizumab-associated mucous membrane pemphigoid in a patient with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2018; 179: 993–994. doi:10.1111/bjd.16780
- [29] Siegel J, Totonchy M, Damsky W et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 1081–1088. doi:10.1016/j.jaad.2018.07.008
- [30] Sadik CD, Langan EA, Gratz V et al. Checkpoint Inhibition May Trigger the Rare Variant of Anti-LAD-1 IgG-Positive, Anti-BP180 NC16A IgG-Negative Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 1934. doi:10.3389/fimmu.2019.01934
- [31] Sadik CD, Langan EA, Gutzmer R et al. Retrospective Analysis of Checkpoint Inhibitor Therapy-Associated Cases of Bullous Pemphigoid From Six German Dermatology Centers. *Front Immunol* 2020; 11: 588582. doi:10.3389/fimmu.2020.588582
- [32] Sowerby L, Dewan AK, Granter S et al. Rituximab Treatment of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 603–605. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0091

- [33] Braun GS, Kirschner M, Rubben A et al. Side effects of novel cancer immunotherapies. *Nephrologie* 2020. doi:10.1007/s11560-020-00424-8: 1–13. doi:10.1007/s11560-020-00424-8
- [34] Maloney NJ, Ravi V, Cheng K et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review. *Int J Dermatol* 2020; 59: e183–e188. doi:10.1111/ijd.14811
- [35] Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine. *clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 433–443. doi:10.2165/00003088-199325060-00003
- [36] Delanoy N, Michot JM, Comont T et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e48–e57. doi:10.1016/S2352-3026(18)30175-3
- [37] Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 8. doi:10.1186/s40425-017-0210-0
- [38] Hasegawa T, Ozaki Y, Inoue T et al. Nivolumab-related severe thrombocytopenia in a patient with relapsed lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2019; 13: 316. doi:10.1186/s13256-019-2245-y
- [39] Godel P, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M. Understanding cytokine release syndrome. *Intensive Care Med* 2018; 44: 371–373. doi:10.1007/s00134-017-4943-5
- [40] Ceschi A, Noseda R, Palin K et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol* 2020; 11: 557. doi:10.3389/fphar.2020.00557
- [41] Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 56. doi:10.1186/s40425-018-0343-9
- [42] Lee DW, Gardner R, Porter DL et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124: 188–195. doi:10.1182/blood-2014-05-552729
- [43] Eichenauer DA, Lachmann G, La Rosee P. [Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2021; 116: 129–134. doi:10.1007/s00063-021-00781-9
- [44] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1227–1235. doi:10.1002/pbc.21423
- [45] Richter MD, Crowson C, Kottschade LA et al. Rheumatic Syndromes Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Single-Center Cohort of Sixty-One Patients. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 468–475. doi:10.1002/art.40745
- [46] Betraains AE, Blockmans DE. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Polymyalgia Rheumatica/Giant Cell Arteritis Occurring in a Patient After Treatment With Nivolumab. *J Clin Rheumatol* 2021; 27: S555–S556. doi:10.1097/RHU.0000000000001012
- [47] Pugh D, Karabayas M, Basu N et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 7: 93. doi:10.1038/s41572-021-00327-5
- [48] Watanabe R, Berry GJ, Liang DH et al. Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis-Similarities and Differences. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22: 68. doi:10.1007/s11926-020-00948-x
- [49] Simon S, Ninan J, Hissaria P. Diagnosis and management of giant cell arteritis: Major review. *Clin Exp Ophthalmol* 2021; 49: 169–185. doi:10.1111/ceo.13897
- [50] Ge Y, Zhang H, Weygant N et al. Differential Dermatologic Adverse Events Associated With Checkpoint Inhibitor Monotherapy and Combination Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Front Pharmacol* 2021; 12: 640099. doi:10.3389/fphar.2021.640099