

## Langfristige Nebenwirkungen von Daclizumab

# Wenn das Immunsystem verrückt spielt

Isabelle Notz<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Dr. med. Thomas Hess<sup>b</sup>

Departement Medizin, Kantonsspital Winterthur

<sup>a</sup> Klinik für Innere Medizin; <sup>b</sup> Pneumologie



## Hintergrund

Neue Therapien mit monoklonalen Antikörpern (MAB) wie Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab und Daclizumab haben in der Behandlung von Multipler Sklerose (MS) einen grossen Fortschritt gebracht. Doch die Verabreichung von MAB birgt die Gefahr immunvermittelter Arzneimittelnebenwirkungen und zeigt uns auf, wie komplex und teils unvorhersehbar die Reaktion des Immunsystems auf diese gezielten Interventionen ist.

## Fallbericht

### Anamnese

Eine 36-jährige Patientin mit bekannter schubförmiger MS stellte sich mit Fieber und Schüttelfrost seit dem Vortag sowie einem Exanthem im Décolleté- und Unterkieferbereich auf der Notfallstation vor. Sie klagte zudem über starke Kopfschmerzen und eine Konjunktivitis seit einer Woche. In der Medikamentenanamnese bemerkenswert ist, dass fünf Monate zuvor eine neue Basistherapie der MS mit Daclizumab begonnen wurde. Eine Woche nach der ersten Injektion kam es zu Fieber, Stimmungsveränderungen und einem leichten Exanthem, worauf die Therapie bereits nach der ersten Behandlung abgebrochen wurde. Die Symptome zeigten sich damals rasch regredient.

### Status

Die Patientin präsentierte sich in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit Fieber bis 39,6 °C, hypertensiven Blutdruckwerten bis 175/100 mm Hg mit Puls von 95/min. Die Herz- und Lungenuntersuchung fiel unauffällig aus, im Abdomen zeigte sich eine leichte hepatische Druckdolenz. Neurologisch bestanden keine Auffälligkeiten, insbesondere kein Meningismus. Kutan zeigte sich ein diskretes heliotropes papuläres Exanthem.

### Befunde

Im Eintrittslabor fanden sich bis auf eine leichte Thrombo- und Lymphopenie (137 G/l bzw. 1,09 G/l) und ein C-reaktives Protein (CRP) von 41 mg/l bei einem Pro-

calcitonin von 0,11 ng/ml (Referenzwert <0,5 ng/ml) keine Auffälligkeiten, insbesondere auch eine normale Nieren- und Leberfunktion. Eine Computertomographie (CT) des Gesichtsschädels, angefertigt aufgrund der starken frontalen Kopfschmerzen, konnte eine Sinusitis ausschliessen. Das Röntgenbild des Thorax zeigte eine diskrete hiläre Lymphadenopathie ohne Infiltratnachweis.

### Diagnose und Verlauf

Die stationäre Aufnahme erfolgte mit Verdacht auf einen systemischen Infekt. In Annahme einer viralen Ätiologie wurde ein exspektatives Vorgehen beschlossen. Differentialdiagnostisch wurde bereits zu Beginn eine unerwünschte Arzneimittelwirkung auf Daclizumab erwogen, wobei der zeitliche Zusammenhang bei einer Latenz von fünf Monaten primär unwahrscheinlich schien.

Im weiteren Verlauf zeigte sich eine massive Dissemination und Intensitätszunahme des papulären Exanthems mit >70% Beteiligung der Haut (Abb. 1). Zusätzlich kam es zu rechtsseitigen Oberbauchschmerzen und Nausea, wobei laboranalytisch ein deutlicher Anstieg der Leberenzyme im Sinne einer cholestatischen Hepatitis zu verzeichnen war mit bis auf das Fünffache des Solls ansteigenden Transaminasen.



Isabelle Notz



Abbildung 1: Heliotropes papuläres Exanthem am Rücken.

Trotz antipyretischer Therapie mit Paracetamol (nach zwei Tagen abgesetzt wegen ansteigender Transaminasen), Ibuprofen (nach acht Tagen abgesetzt wegen ansteigenden Kreatinins) und Metamizol traten tägliche Fieberzacken bis 39,5 °C auf. Auch kam es zu einer zervikalen Lymphadenopathie und einer akuten Niereninsuffizienz AKIN 2 mit einer minimalen geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 27 ml/min/1,7 m<sup>2</sup> (nach CKD-EPI) bei Eintrittswert von 96 ml/min/1,7 m<sup>2</sup> und einer Albuminurie von 71 mg/l (Albumin/Kreatinin-Ratio 0,13 mg/mg).

In der weiteren Abklärung mittels Abdomensonographie fand sich passend zum Laborbefund das Bild einer Hepatitis mit Hepatosplenomegalie, periportalen Lymphadenopathie sowie bildgebend einer Pyelonephritis/Nephritis links bei deutlich vergrößerter linker Niere mit zum Teil aufgehobener Markrindendifferenzierung und echoreichem Kortex.

Die infektiologischen Abklärungen, beinhaltend Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Epstein-Barr-Virus (EBV) (Serologie und PCR), Cytomegalievirus (CMV) (Serologie und PCR), Hepatitis A, B, C und E (Serologie und PCR), Adenoviren und Lues fielen unauffällig aus. Bei fehlender Reiseanamnese fand sich kein Hinweis auf eine Malaria. Mehrfach abgenommene Blut- und Urinkulturen blieben ohne Wachstum, das wiederholt bestimmte Procalcitonin war nie erhöht, sodass eine infektiöse Ursache weitestgehend ausgeschlossen werden konnte.

Die Autoantikörperdiagnostik mit antinukleären Antikörpern (ANA), antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (ANCA), antimitochondrialen Antikörpern (AMA), Rheumafaktor, Anti-CCP-Antikörpern, Anti-dsDNA-Antikörpern, Anti-SS-A/-SS-B-Antikörpern und Anti-Jo1-Antikörpern zeigte sich bei normalem Komplement C3/C4 ebenfalls unauffällig, sodass sich der Verdacht auf eine medikamentöse Nebenwirkung von Daclizumab mit konsekutiver Immundysregulation verdichtete.

Im weiteren Verlauf erfolgte eine Hautbiopsie, wobei sich ein perivaskuläres, vorwiegend CD4-positives lymphohistiozytäres Infiltrat der oberen Dermis und der Haarfollikel mit Nachweis von CD56+-Zellen zeigte, was gemäss Literatur zu einer Arzneimittelnebenwirkung auf Daclizumab passt.

### Therapie und weiterer Verlauf

Bei hochwahrscheinlicher verzögerter immunvermittelter Arzneimittelreaktion begannen wir eine Steroidtherapie mit 50 mg Prednisolon p.o. täglich. Hierunter kam es zu einer raschen Verbesserung des Allgemeinzustandes, Entfieberung und deutlichem Rückgang der Leberenzyme. Auch die Hautbefunde zeigten sich lang-

sam regredient. Die Kreatininwerte waren ab dem sechsten Therapietag ebenfalls regredient, sodass die Patientin nach insgesamt 14-tägiger Hospitalisation in die ambulante Betreuung entlassen werden konnte. Unter der Steroidtherapie entwickelte die Patientin eine transiente Eosinophilie über sechs Tage. Adjuvant erfolgte eine Pneumocystis-Pneumonie(PCP)-Prophylaxe mit Cotrimoxazol (gestoppt im Verlauf wegen Unverträglichkeit) und eine Vitamin-D3-/Kalzium-Substitution zur Osteoporoseprophylaxe. Die Steroidtherapie wurde in ausschleichender Dosierung über 2,5 Monate fortgeführt mit Normalisierung der Nierenfunktion und der Leberwerte innerhalb eines Monats, langsamer aber vollständiger Normalisierung des Hautbefundes.

### Diskussion

Die Therapie mit Daclizumab wurde im Januar 2017 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger MS in der Schweiz zugelassen. Daclizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der den Interleukin(IL)-2-Rezeptor  $\alpha$  (CD25) auf T-Zellen bindet und damit das Andocken von IL-2 verhindert. Dadurch wird die hochaffine, CD25-abhängige IL-2-Rezeptorsignalkaskade blockiert, während mehr IL-2 für die mittelmässig affinen IL-2-Rezeptoren zur Verfügung steht. Diese Signalmodulierung führt einerseits zu einer Verminderung von zirkulierenden CD4+- und CD8+-Lymphozyten, andererseits zeigte sich in In-vivo-Studien eine Expansion von immunregulatorischen natürlichen Killerzellen (CD56+), die durch Reduktion von aktivierten T-Zellen am ehesten für den Behandlungseffekt von Daclizumab bei MS verantwortlich sind [1, 2].

Zu den bekannten Nebenwirkungen von Daclizumab gehören neben einer Dermatitis auch Hepatitiden mit selten tödlichem Verlauf. Auch Nierenschädigungen sowie Lymphadenopathie und Pyrexie sind bekannte Nebenwirkungen von Daclizumab [3–5].

Im Januar 2018 wurde von Swissmedic die Indikation aufgrund der Hepatotoxizität eingeschränkt auf Patienten mit fehlendem Therapieansprechen auf mindestens zwei vorangegangene krankheitsmodifizierende Therapien und ohne Therapiealternative unter regelmässigen Leberwertkontrollen bis sechs Monate nach Therapieende. Am 2.3.2018 erfolgte durch die Herstellerfirma der weltweite Rückzug des Produktes aufgrund von acht neuen Berichten über Enzephalitis und Meningoenzephalitis unter Daclizumab mit der Empfehlung, die Leberwerte über sechs Monate nach Absetzen der Medikation mindestens einmal monatlich zu kontrollieren [6].

Korrespondenz:  
 Dr. med. Thomas Hess  
 Senior Consultant  
 Pneumologie  
 Kantonsspital Winterthur  
 Brauerstrasse 15  
 CH-8401 Winterthur  
 t.hess[at]ksw.ch

Nach Ausschluss einer nicht-medikamentösen Ursache (infektiös, autoimmun) ist bei Nachweis einer CD56+-Zellinfiltration der Haut sowie bei promptem Ansprechen auf eine Steroidtherapie trotz des langen Intervalls zwischen der einmaligen Gabe von Daclizumab und dem Auftreten der Symptome ein ätiologischer Zusammenhang hochwahrscheinlich.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scrivner S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56bright natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:5941–6.
- 2 Cohan S, Kappos L, Giovannoni G, Wiendl H, Selmaj K, Havrdová, EK, et al. Efficacy of daclizumab beta versus intramuscular interferon beta-1a on disability progression across patient demographic and disease activity subgroups in DECIDE. *Mult Scler*. 2018;24(14):1883–91.
- 3 Cortese I, Ohayon J, Fenton K, Lee CC, Raffeld M, Cowen EW, DiGiovanna JJ, Bielekova B. Cutaneous adverse events in multiple sclerosis patients treated with daclizumab. *Neurology*. 2016;86:847–55.
- 4 Giovannoni G, Kappos L, Gold R, Khatri BO, Selmaj K, et al. Safety and tolerability profile of daclizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of clinical studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:36–46.
- 5 Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. On behalf of the ESMO Guidelines Committee, 2017. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv119-iv142.
- 6 HPC – Das MS-Medikament Zinbryta® (Injektionslösung und Fertigspritzen) wird international vom Markt genommen, 02.03.2018. [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/ms-medikament\\_zinbryta\\_wird\\_international\\_vom\\_markt\\_genommen.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/ms-medikament_zinbryta_wird_international_vom_markt_genommen.html).

### Das Wichtigste für die Praxis

- Patienten mit immunmodulierenden Therapien sollten regelmässig auf immunvermittelte Nebenwirkungen untersucht werden, insbesondere Exantheme, Hepatitis sowie Nierenfunktionseinschränkungen.
- Auch nach einmaliger Gabe und mit unerwartet langer Latenzzeit können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, sodass eine genaue Medikamentenanamnese entscheidend ist.
- Zur Diagnosesicherung einer Daclizumab-Toxizität der Haut ist eine Hautbiopsie mit der speziellen Fragestellung nach CD56+-Zellinfiltration zu empfehlen.
- Zur Therapie ist neben dem sofortigen Absetzen von Daclizumab eine systemische Steroidtherapie indiziert.