

Neurologische Nebenwirkungen von Immuntherapien

Paraneoplastische Enzephalitis im Rahmen der Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor

Kevin Mattsson^a, dipl. Arzt; Prof. Dr. med. Hervé O. Zender^{a,b}; Dr. med. Philippe Olivier^c

^a Service de médecine interne, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois, La Chaux-de-Fonds; ^b Université de Genève, Genève;

^c Service de neurologie, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois, La Chaux-de-Fonds

Hintergrund

Die modernen Immuntherapien zeigen in der Onkologie äusserst vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben von Personen mit einem – metastasierten oder nicht metastasierten – Tumor. Ihre Anwendung nimmt zu, und die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA empfiehlt sie bei zahlreichen Krebserkrankungen [1].

Vor allem zwei Wirkstoffklassen werden eingesetzt: die CTLA-4-Inhibitoren (CTLA: «cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4») und die PD-1- respektive PD-L1-Inhibitoren (PD-1/PD-L1: «programmed cell death protein 1» / «programmed death-ligand 1»).

Die Komplikationen, mit denen diese neuen Arzneimittel einhergehen können, sind allerdings vielfältig. Am häufigsten sind davon die Haut, der Verdauungstrakt, die endokrinen Drüsen, die Leber, die Lunge und die Nieren betroffen. Seltener tritt eine Störung des Herz-Kreislauf- oder muskuloskelettalen Systems, des zentralen oder peripheren Nervensystems oder eine hämatologische Komplikation auf. Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen variiert und kann bis zu 85% der Behandelten erreichen, wobei 10–27% als Schweregrad 3 oder 4 eingestuft werden und bis zu 2% tödlich verlaufen [2, 4].

Fallbeschreibung

Anamnese und Status

Ein 64-jähriger Patient, der an einem kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom im Mediastinum mit Leber-, Lymphknoten- und Knochenmetastasen leidet, wird hospitalisiert, da der Verdacht auf eine Kolitis infolge der zwei Wochen zuvor begonnenen Behandlung mit Etoposid, Carboplatin und Atezolizumab (einem PD-L1-Inhibitor) besteht. Eine orale Behandlung mit Prednison 1 mg/kg Körpergewicht ohne Antibiotikum

wird begonnen. Nach dem ersten Tag des stationären Aufenthalts sind bei dem Patienten Agitiertheit und Kontaktverlust zu beobachten, was auf einen epileptischen Anfall hindeutet. Nach drei Tagen rechtfertigt der Zustand der Agitiertheit die Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation. Hinsichtlich der Vitalparameter ist lediglich eine Hypotonie von 70/45 mm Hg festzustellen ohne Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung, mit Ausnahme einer ausgeprägten Desorientiertheit.

Befunde

Die Labortests ergeben eine starke, seit dem Spitaleintritt vorliegende Hyponatriämie (114 mmol/l) und Hypophosphatämie (0,22 mmol/l), eine normgerechte Nieren- und Leberfunktion, einen CRP-Wert von 6,9 mg/l mit Leukozytose (18,9 G/l) sowie eine Bizytopenie (Hämoglobin 73 g/l und Thrombozyten 122 G/l).

Eine Computertomographie zwei Tage zuvor zeigt weder eine Kolitis noch eine zerebrale Veränderung, aber Rippenfrakturen, die bereits vorbekannt waren. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels lässt in der FLAIR-Sequenz eine leichte Hyperintensität links im Hippocampus erkennen. Die Elektroenzephalographie (EEG) ist unauffällig.

Die Untersuchung der Infektparameter zeigt keine Besonderheiten. Die Lumbalpunktion ergibt keine Pleozytose, aber eine erhöhte Proteinkonzentration (767 mg/l); ein Hinweis auf eine infektiöse Ätiologie ist nicht feststellbar (PCR und Serologie). Eine erneute MRT nach zwölf Tagen zeigt in der FLAIR-Sequenz eine leichte Hyperintensität in Temporallappen und Hippocampus mit leicht geschwollenem Aspekt (Abb. 1).

Diagnose und Behandlung

Der weitere Verlauf ist schwer und führt zu einem kurzen Kreislaufstillstand. In der Folge erleidet der Patient einen epileptischen Anfall, der mit Levetiracetam und



Kevin Mattsson



Abbildung 1: Schädel-Magnetresonanztomogramm des Patienten (Axialschnitte): **A)** vor der Behandlung mit dem PD-L1-Inhibitor; **B)** 12 Tage nach Auftreten der Symptome. Kreise: leichte Hippocampus-Schwellung in der FLAIR-Sequenz. Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungen: 49 Tage.

anschliessend Lacosamid und Brivaracetam behandelt wird. Nach einer zweiten Lumbalpunktion werden im Liquor Anti-Hu-Antikörper nachgewiesen, die auch im Serum vorliegen. Die Kortikoidtherapie wird auf Methylprednisolon 1 g i.v. über drei Tage umgestellt, danach wird die orale Gabe von Prednison 1 mg/kg Körpergewicht wieder aufgenommen.

Verlauf

Angesichts des radiologischen und labormedizinischen Befunds wird eine paraneoplastische limbische Enzephalitis mit Anti-Hu-Antikörpern diagnostiziert.

Auch sekundäre Ätiologien wie die schwere Hyponatriämie, die Anämie, die auf Dysautonomie zurückgeführten Hypotonien sowie später der Infektzustand kommen als weitere Ursachen für die Verwirrtheit in Betracht. Die Hyponatriämie wird letztlich auf ein zentral bedingtes Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) zurückgeführt; die Hypophosphatämie, für die keine eindeutige Ursache feststellbar ist, wird korrigiert. Der Kreislaufstillstand wird einer Dysautonomie im Rahmen der Enzephalitis zugeschrieben, wobei mehrere Episoden zentraler Apnoe beobachtet werden (Undine-Syndrom). Angesichts des frühzeitigen Absetzens von Noradrenalin, des Fehlens von EKG-Anomalien und der in der Folge stabilen Hämodynamik wird eine Herzerkrankung nicht in Betracht gezogen, allerdings sind häufige Episoden zentraler Apnoe und eine starke Blutdrucklabilität festzustellen. Der Zustand verschlechtert sich durch das Auftreten einer starken Tetraataxie mit Schluckstörungen weiter. Der Patient erleidet insgesamt zwei nosokomiale Pneumonien: die erste im Zusammenhang mit einer Aspiration zwei Tage nach dem Kreislaufstillstand respektive drei Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation, was seine Beatmung und eine empirische Behandlung mit einem Breitband-Antibiotikum erfordert, die zweite 16 Tage nach der ersten Episode. Nach 22 Tagen auf der Intensivstation stirbt der Patient aufgrund dieser Atmungskomplikationen; Immunmodulatoren der zweiten Linie wurden nicht verabreicht, da die Infektion nicht unter Kontrolle gebracht werden konnte.

Diskussion

Bei dem vorgestellten Patienten wurde eine paraneoplastische Enzephalitis mit Anti-Hu-Antikörpern diagnostiziert; unklar bleibt, ob sie durch die Immuntherapie begünstigt wurde oder sogar konkomitant eine nicht paraneoplastische, immuntherapiebedingte Erkrankung des Immunsystems vorlag. Vor Beginn der Immuntherapie wurde die allfällige Präsenz von Antikörpern nicht untersucht.

Paraneoplastische Syndrome mit Anti-Hu-Antikörpern können sich vielfältig äussern: Neuropathie, Ataxie, Enzephalitis, Enzephal(omyel)itis. Über 75% sind mit einem kleinzelligen Karzinom assoziiert. Eine wirksame Therapie umfasst die Behandlung des Tumors und Immunmodulatoren (Kortikoide, Immunglobuline, Plasmapherese, Rituximab) [5, 6].

Die neurologischen Nebenwirkungen von Immuntherapien reichen von Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien und Small-Fiber-Neuropathie [7] über motorisch-sensorische Neuropathien, Okulomotoriuslähmung, Demyelinisierung, Guillain-Barré-Syn-

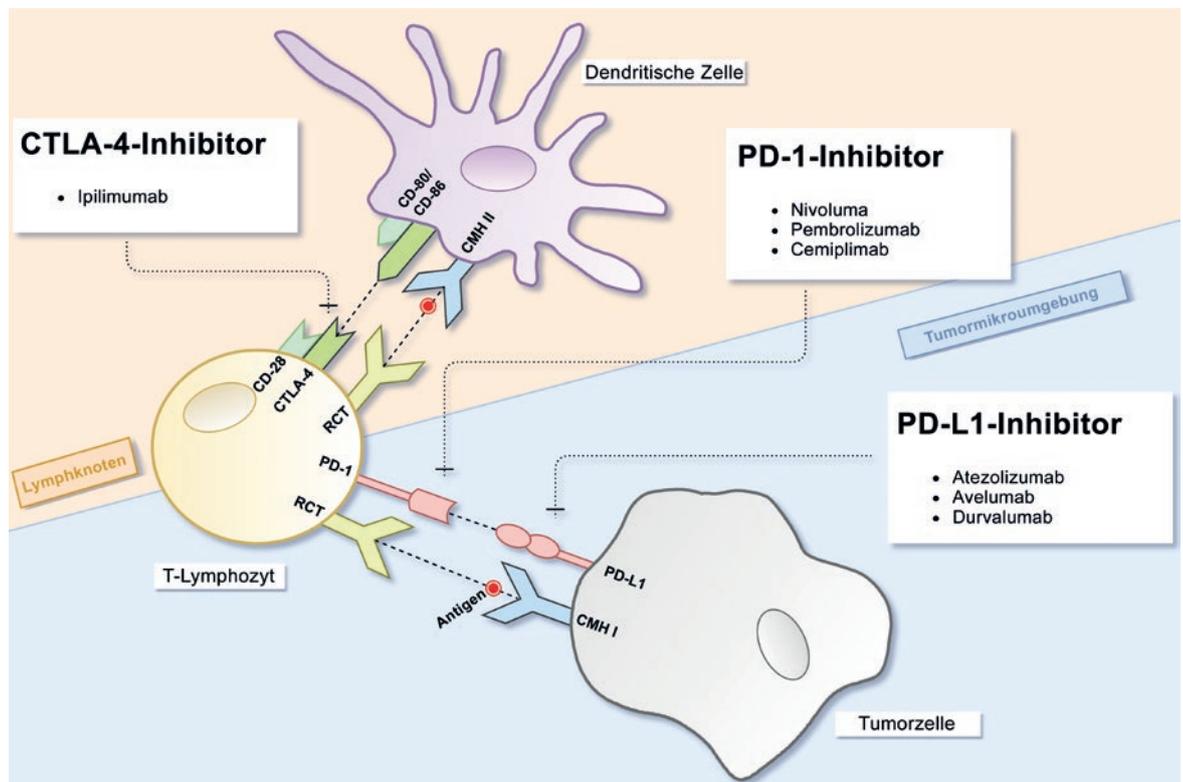


Abbildung 2: Schema des Wirkmechanismus der Checkpoint-Inhibitoren.

PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren: «programmed cell death protein 1» bzw. «programmed death-ligand 1»; CD: «cluster of differentiation»; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; CTLA-4: «cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4»; TCR: T-Zell-Rezeptor.

drom, Myasthenia gravis, epileptische Anfälle, Aphasie und Parkinson-Syndrom [2, 8] bis zu Meningitis, Enzephalitis und transverser Myelitis [2]. Ausserdem zu finden sein können Entitäten wie Hypophysitis (fast ausschliesslich bei CTLA-4-Inhibitoren), eine Verschlechterung vorbestehender Multipler Sklerose oder anderer Autoimmunerkrankungen, das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und Fälle von vaskulärer Enzephalitis oder das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom [2, 7].

Diese neurologischen Nebenwirkungen können bei rund 4–6% der mit PD-1-Inhibitoren Behandelten, bei 4% der mit CTLA-4-Inhibitoren Behandelten und bei bis zu 12% im Falle einer Kombinationstherapie auftreten [2, 9]. Rund 1% der neurologischen Komplikationen wurde als schwerwiegend oder als Schweregrad 3 oder 4 eingestuft [2, 8]. Die beschriebenen Komplikationen treten 6–13 Wochen nach Behandlungsbeginn auf [2].

Tierexperimentelle Studien haben bei CTLA-4-Inhibition eine lymphozytäre Multiorganinfiltration und bei PD-1- oder PD-L1-Inhibition eine Störung der humoralen Immunantwort gezeigt. Den beobachteten Nebenwirkungen könnte so eine Verringerung der Zahl regulatorischer T-Zellen im Verhältnis zu den CD4-T-Zellen zugrunde liegen. Auch eine allgemeine Erhöhung der Zytokinproduktion kann festzustellen sein sowie eine

Antikörperproduktion durch B-Lymphozyten-Modifikation. Bei manchen Nebenwirkungen scheint auch ein Kreuzreaktivität-Mechanismus eine Rolle zu spielen. Viel seltener wird indes eine direkte Auswirkung durch den verabreichten Antikörper vermutet [2] (Abb. 2).

Im Hinblick auf Enzephalitiden findet man in der Fachliteratur zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Artikels sechs Fälle, in denen die Betroffenen mit Immunmodulatoren behandelt wurden; davon verlief nur einer tödlich [8]. In zwei weiteren Fällen wurde eine sekundäre Enzephalitis im Rahmen einer Pembrolizumab-Behandlung beschrieben [10, 11]. Im Zusammenhang mit Atezolizumab werden in einer Phase-III-Studie vier Fälle beschrieben, die mit Kortikoiden behandelt wurden [12], sowie zwei weitere Fälle [13, 14].

Als Untersuchungen beim Auftreten neurologischer Symptome, darunter solcher, die auf Enzephalitis hindeuten, werden empfohlen: Messung der Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, Lumbalpunktion [15], Schädel-MRT [7, 16], EEG und Abklärung alternativer Diagnosen (infektiös, vaskulär, metabolisch oder paraneoplastisch [antineuronale, intrazelluläre und transmembranäre Antikörper]) [8].

Die Behandlung schwerer Komplikationen von Immuntherapien besteht organunabhängig in der Gabe von topischen oder systemischen Kortikoiden, Influxi-

mab oder Rituximab, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid oder Immunglobulinen.

Gemäss den Empfehlungen der «European Society for Medical Oncology» (ESMO) werden zwei spezielle Behandlungsalgorithmen bei neurologischen Störungen vorgeschlagen [2]. Bei peripheren neurologischen Störungen reicht die empfohlene Behandlung je nach Schweregrad von der einfachen Überwachung bis zur systemischen Kortikoidtherapie, wobei die Behandlung in schweren Fällen 4–8 Wochen dauern sollte [2]. Bei zentralen neurologischen Störungen (aseptische Meningitis, Enzephalitis) empfiehlt die ESMO eine Behandlung mit Prednison oder in schweren Fällen mit intravenösem Methylprednisolon, ohne jedoch genaue Kriterien zu definieren [2]. Andere Autorinnen und Autoren schlagen zudem die Plasmapherese bei zentralen Störungen, das Abwechseln der Immunsuppressiva je nach Verlauf, Rituximab oder Immunglobuline vor [2, 9]. Die Behandlungsdauer beträgt 4–8 Wochen [2].

Die «American Society of Clinical Oncology» (ASCO) schlägt in ihren Empfehlungen im Falle einer Toxizität mit Schweregrad 4 das dauerhafte Absetzen jeglicher Immuntherapie vor, ausser bei adäquat substituierter Endokrinopathie [2]. Den ESMO-Empfehlungen zufolge liegt die Schwelle für das dauerhafte Absetzen im Falle bestimmter (besonders hepatischer, pulmonaler oder digestiver) Komplikationen sogar bei Schweregrad 3 [2]. Im Falle einer neurologischen Störung mit Schwe-

regrad 3 oder 4 empfiehlt die ASCO, die Immuntherapie dauerhaft abzusetzen, ausser bei Enzephalitis, Meningitis und Guillain-Barré-Syndrom, wo vor einer allfälligen Fortsetzung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen wird [2].

Das Risiko des erneuten Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse nach einer ersten Episode im Rahmen der Behandlung mit Ipilimumab wird in der Fachliteratur auf 3% geschätzt. Auch andere schwere unerwünschte Wirkungen immunologischer Art waren nicht selten (bis zu 21% der Behandelten), auch wenn manchen Studien zufolge die Rate der Komplikationen bei vorheriger Ipilimumab-Exposition und ohne vorherige Exposition identisch war [2]. In einer 5-Jahres-Analyse von 39 Personen mit immunologischen Nebenwirkungen, bei denen die Behandlung abgesetzt und dann wieder aufgenommen wurde, trat in 26% der Fälle dieselbe Nebenwirkung erneut auf, bei 23% trat eine neue Nebenwirkung auf und bei 51% war gar keine Nebenwirkung zu beobachten [17].

Die FDA stellte 2015 fest, dass bessere Pharmakovigilanzdaten nötig sind, um die diversen Fragen zu Enzephalitiden infolge der Verabreichung von Nivolumab abzuwägen. Diese Ergebnisse werden für 2021 erwartet [8].

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Verdankung

Die Autoren danken der Abteilung für medizinische Bildgebung des RHNe für die MRT-Bilder.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.08892>.

Korrespondenz:
Kevin Mattsson
Service de médecine interne
Département de médecine
Réseau hospitalier
neuchâtelois
Chasseral 20
CH-2300 La Chaux-de-Fonds
kevin.mattsson[at]hin.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Immuntherapien gewinnen an Bedeutung und können mit Komplikationen einhergehen, die jedes Organ betreffen können.
- Beschrieben wurden Enzephalitiden; paraneoplastische Syndrome sind Teil der Differenzialdiagnose.
- Eine multidisziplinäre Behandlung ist unverzichtbar.