

Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) mit Schleimhautbeteiligung unter Immunkombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab (IrAE Grad 4) bei metastasiertem Merkelzellkarzinom mit unklarem Primarius

Asmaa Marwa, Stefan Nestoris, Andreas Keiler, Helger Stege
Dermatologische Klinik, Klinikum Lippe-Detmold

Einleitung:

CTLA-4 und PD-1 sind entscheidende Immun-Checkpoints, die die lymphozytäre Immunantwort bei Tumoren regulieren. Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie Ipilimumab (CTLA-4-Antikörper) und Nivolumab sowie Pembrolizumab (PD-1-Antikörper), haben in klinischen Studien, insbesondere beim Melanom, signifikante Vorteile für das Gesamtüberleben gezeigt. Die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab kann ein Fünf-Jahres-Überleben von 52% erreichen. Allerdings sind diese Therapien auch mit Nebenwirkungen verbunden, die durch eine verstärkte Immunantwort gegen körpereigenes Gewebe entstehen können. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Colitis, Dermatitis, Hypophysitis, Thyreoiditis und Hepatitis sowie Hautreaktionen aller Art. Obwohl diese in der Regel in den ersten zwölf Wochen nach Therapiebeginn auftreten, können sie auch erst Monate später auftreten. Die frühe Erkennung von diesen Nebenwirkungen ist grundsätzlich entscheidend für das Management.

Fallbericht:

Wir berichten über einen 83-jährigen Patienten, der sich notfallmäßig 05/2025 aufgrund eines generalisierten bullös-erosiven Exanthems und erosiver Stomatitis unter Immuntherapie bei metastasiertem Merkelzellkarzinom vorstellte. Anamnestisch wurde 11/2018 ein metastasiertes Merkelzellkarzinom bei unklarem Primarius diagnostiziert. Daraufhin erfolgten mehrere Chemotherapiezyklen sowie eine Therapie mit Avelumab. Hierunter kam es jedoch zu einem Progress, so dass ab Dezember 2024 eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab erfolgte. Darunter kam es zwar zu einem Ansprechen, jedoch entwickelte der Patient 05/2025 eine Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), so dass er stationär behandelt werden musste.



Abb. 1-4: bereits rückläufige TEN unter der Steroidtherapie

Therapie und Verlauf:

Unter der von uns eingeleiteten systemischen und lokalen Steroidtherapie entwickelte der Patient eine Pneumonie und Sepsis sowie eine progrediente neurologische Symptomatik (Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Desorientierung, Bewusstseinsstörungen, etc.). Nach Ausschluss anderer hirnorganischer oder pulmonologischer IrAEs konnte unter intensiver Antibiose zunächst eine internistisch-neurologische Stabilisierung erreicht werden. Die TEN war aber auch unter Fortsetzung der hochdosierten Steroidtherapie eher progredient, so dass wir zusätzlich einmalig Infliximab (3mg/kgKG) gaben. Erst danach kam es zu einer langsamen Abheilung, so dass der Patient mit 50mg/d Prednisolon entlassen werden konnte.

Im weiteren Verlauf, kam es nach weiterer Steroidreduktion trotz Fortsetzen der Therapiepause der ICIs zur erneuten Zunahme des Exanthems, so dass die Steroidtherapie wieder gesteigert werden musste. Eine Wiederaufnahme der Immun-Kombinationstherapie war nicht möglich, eine Therapiealternative aufgrund der Vortherapien nicht verfügbar.

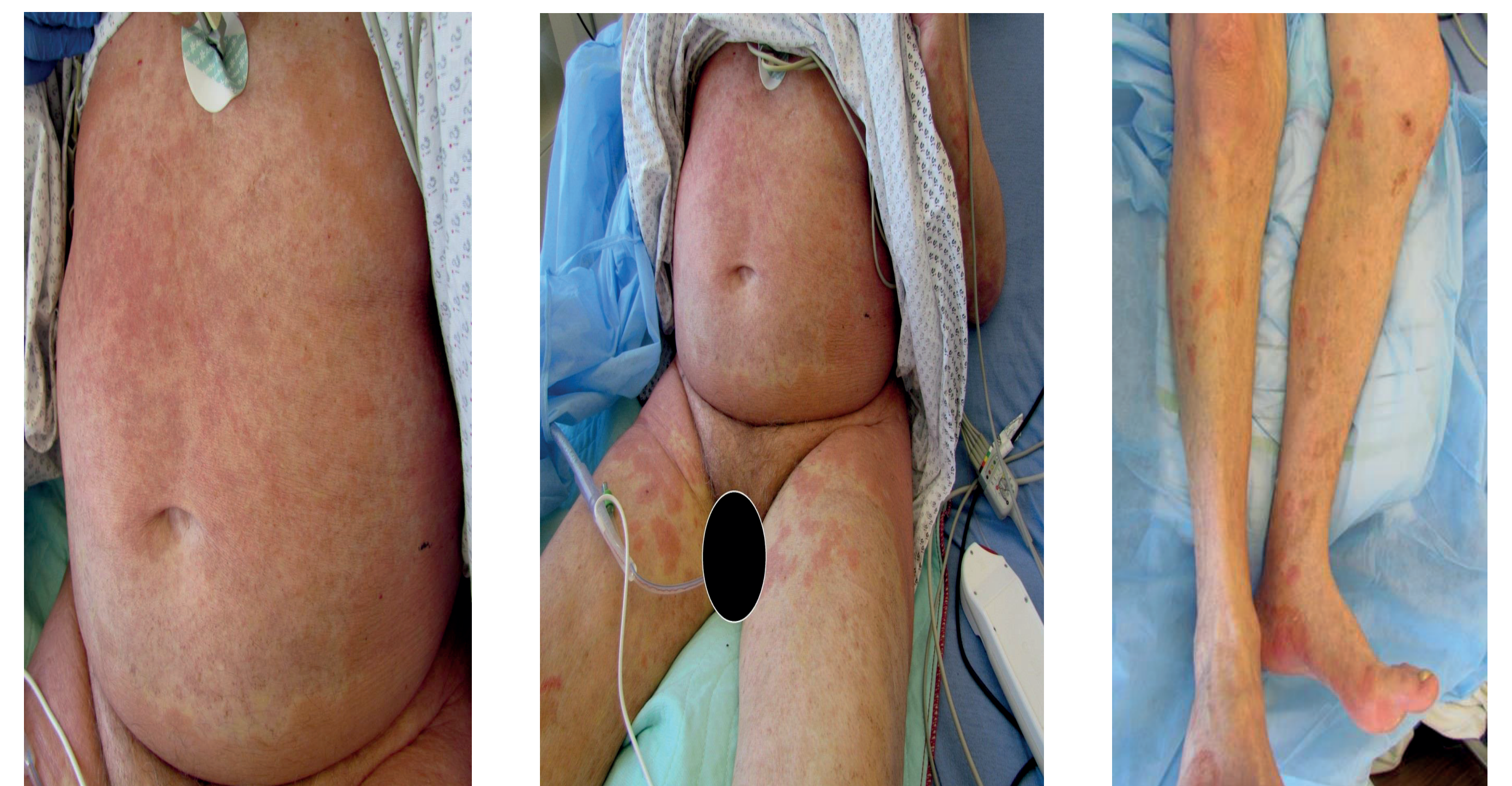


Abb. 5-7: Rezidiv des Exanthems nach Steroidreduktion

Diskussion:

Dieser Fall verdeutlicht, dass immunvermittelte Nebenwirkungen potenziell lebensbedrohliche Systemerkrankungen darstellen können – insbesondere bei älteren, multimorbiden Patient*innen.

Die Herausforderung besteht in der Balance zwischen onkologischer Wirksamkeit und immuntoxischer Sicherheit sowie in der raschen differentialdiagnostischen Abklärung und Therapie schwerer IrAEs, insbesondere auch sekundärer Infekte unter immunsuppressiven Therapien. Obwohl Kortikosteroide bei schweren Nebenwirkungen meist wirksam sind, können diese allein häufig nicht ausreichen. In einigen Fällen rezidivieren die Nebenwirkungen trotz Therapiepause und machen eine Fortführung der Immun-Checkpoint-Inhibition unmöglich.

In solchen Fällen können alternative Behandlungsansätze erforderlich sein. Vielversprechende Optionen sind **TNF-alpha-Inhibitoren** oder auch die **extrakorporale Photopherese (ECP)**, ein immunmodulatorisches Verfahren, das durch Induktion regulatorischer T-Zellen und Modulation dendritischer Zellen eine gezielte Immunregulation ohne generelle Immunsuppression ermöglicht.

Zusammenfassend hat die Immun-Checkpoint-Inhibition die Tumorthherapie revolutioniert, erfordert jedoch ein effektives und interdisziplinäres Management ihrer Nebenwirkungen.

Literatur:

- 1 Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science 2018; 359: 1350-5.
- 2 Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L et al. "Cutaneous Side Effects" Committee of the Work Group Dermatological Oncology (ADO). Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic mela-noma. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14: 662-81.
- 3 Bertrand A, Kostine M, Barnette T et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Med 2015;
- 4 Kamilska-Winciorek G, Cybulska-Stopa B, Lugońska I et al. Principles of prophylactic and therapeutic management of skin toxicity during treatment with checkpoint inhibi-tors. Postepy Dermatol Alergol 2019; 36: 382-91.
- 5 Gambichler T, Chatzipantazi M, Stranzenbach R, Feldkamp A, Susok L. Impact of extracorporeal photopheresis on blood and coagulation parameters. Dermatol Ther. 2022 May;35(5):e15366. doi: 10.1111/dth.15366. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35141988.