

Bullöses Pemphigoid unter Pembrolizumab-Therapie eines metastasierten malignen Melanoms

Bullous Pemphigoid under Pembrolizumab Therapy by Metastatic Malignant Melanoma

Autoren

S. Troyanova-Slavkova¹, K. Schierle², S.-D. Beloia³, L. Kowalzik¹

Institute

- 1 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
- 2 Institut für Pathologie, Universitäts-Klinikum Leipzig AÖR
- 3 Zentrum für Radiologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0624-8150> |

Online-Publikation: 6.6.2018 | Akt Dermatol 2018; 44: 441–446

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzik, Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH, Postfach 100153, 08505 Plauen
lutz.kowalzik@helios-kliniken.de

ZUSAMMENFASSUNG

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Krebszellen hemmt. Pembrolizumab wird zunehmend für die Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, v.a. für metastasierte maligne Melanome, aber auch für nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Urothelkarzinom und Nierenkarzinom angewendet. Trotz der beeindruckenden klinischen Wirkungen sind die Checkpoint-Inhibitoren mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden, die als immunbezogene unerwünschte Ereignisse bekannt sind. Zu den bekannten Nebenwirkungen dieser Therapie gehören neben kutanen Nebenwirkungen wie Hautausschlag auch Müdigkeit, Schilddrüsendysfunktion, immunvermittelte Pneumonitis und Kolitis. Zu den kutanen unerwünschten Ereignissen ge-

hören u. a. Pruritus, lichenoider Dermatitis, Psoriasis sowie blasenbildende Erkrankungen wie bullöses Pemphigoid. Die Nebenwirkungen werden durch die immunoregulatorischen Mechanismen des Medikaments erklärt. Hier berichten wir über den Fall eines 72-jährigen Patienten mit metastasiertem malignem Melanom und Prostatakarzinom als Zweittumor, der unter einer Therapie mit Pembrolizumab rasch sowohl eine stabile Erkrankung des Tumors hatte, aber auch zuerst eine immunvermittelte Pneumonitis und im Verlauf dann auch ein bullöses Pemphigoid entwickelte. Dieser Fall ergänzt die Liste möglicher kutaner Nebenwirkungen einer PD-1-Inhibitor-Therapie.

ABSTRACT

Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds on the PD-1 receptor on T cells and inhibits the interaction with the PD-L1 and PD-L2 ligands on cancer cells. Pembrolizumab is indicated for the treatment of advanced tumor diseases, esp. for metastatic malignant melanoma, but also for non-small cell lung carcinoma, urothelial carcinoma, and renal carcinoma. Despite its impressive clinical benefits, checkpoint inhibition is associated with a number of inflammatory effects known as immune-related adverse events. The known side effects of this therapy include, beside skin rash, also fatigue, dysfunction of the thyroid gland, pneumonitis, and colitis. Cutaneous side effects include pruritus, lichenoid dermatitis, psoriasis and blistering disorders such as bullous pemphigoid. These are explained by the immunoregulatory mechanisms of the drug. Here we report the case of a 72-year-old male patient with metastatic malignant melanoma on therapy with pembrolizumab and consecutively in a stable state of the disease, who developed an immune-mediated pneumonitis and additional a bullous pemphigoid. This case might extend the knowledge of possible cutaneous side effects of PD-1 inhibitor therapies.

Einleitung

Eine der wichtigsten Innovationen der onkologischen Therapeutika ist die Entwicklung immunmodulatorischer Medikamente, die dazu dienen, endogene Mechanismen zur Zerstö-

rung von Krebszellen zu stimulieren. Die Antitumor-Immunantwort wird hauptsächlich durch T-Zellen vermittelt und durch eine Vielzahl unterschiedlicher Signale reguliert, einschließlich durch inhibitorische (Checkpoint-) Wege, die dazu dienen, die



► **Abb. 1** a Pektoral multiple, schwarz-graue, kutane und subkutane, stecknadelkopfgroß bis 0,8 cm durchmessende, kutane Metastasen beim bekannten malignen Melanom an der Schulter. Befund zur Zeit des Therapiebeginns mit Pembrolizumab. b Befund nach Immuntherapie.

Immunaktivierung abzuschwächen. Im Verlauf ihrer Progression passen sich Tumoren dieser Antitumor-Immunantwort an, indem sie die Immuninhibitor-Signal-Expression einführen und die Antitumor-Immunität bekämpfen. Neben den schon bekannten zytotoxischen Medikamenten zur Tumorthherapie kommen Substanzen mit spezifischen molekularen Zielstrukturen (sog. „zielgerichtete Therapien“ oder „targeted therapies“) sowie neue immunologische Wirkansätze zum Einsatz. Zu den effektivsten gehören die Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab. Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet, und die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Krebszellen und Antigen-präsentierenden Zellen hemmt [1]. Die neuen Immuntherapeutika haben das Überleben bei bestimmten fortgeschrittenen Krebserkrankungen in den letzten Jahren deutlich verbessert, insbesondere beim metastasierten Melanom und nichtkleinzelligen Lungenkarzinom [2, 3]. Angesichts ihres Wirkmechanismus, der die T-Zell-Aktivierung auslöst, induzieren diese Immun-Checkpoint-Inhibitoren spezifische unerwünschte Ereignisse, die meist immunologischen Ursprungs sind. Diese können ein breites Spektrum von Organen betreffen. Neben der Haut betreffen die Nebenwirkungen auch den Magen-Darm-Trakt (Diarrhoe, Kolitis), Lunge (immunvermittelte Pneumonitis) und das endokrine System (Hypophyse) [4, 5].

Pneumonitis wird als eine fokale oder diffuse Entzündung des Lungenparenchyms definiert und ist eine bekannte, potenziell tödliche Toxizität von Immun-Checkpoint-Inhibitoren [26]. Im Gegensatz zur Pneumonie sind die Auslöser bei Pneumonitis jedoch keine Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilze, sondern i. d. R. pneumotoxisch wirkende Einflüsse wie hochenergetische Strahlung oder Medikamente, also Noxen physikalischer und chemischer Art. Pneumonitis wurde bei < 10% der Patienten, die eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie erhielten, beschrieben

und scheint häufiger bei Patienten mit Lungenkrebs vorzuliegen. Bei der Mehrheit der Patienten, die diese Nebenwirkung entwickeln, scheint eine Kortikosteroid-Therapie für die Bekämpfung dieser Nebenwirkung ausreichend [6].

Kutane Toxizitäten, die auch klinisch ungewöhnlich und neuartig sein können, stellen die häufigsten immunogenen Nebenwirkungen der Anti-PD-1-Therapie dar. Allerdings bleiben diese kutanen Komplikationen meist selbstbegrenzend und leicht handhabbar [7]. Die Vitiligo ist eine häufige dermatologische Nebenwirkung der Checkpoint-Inhibition, v. a. bei Melanompatienten. Es wird berichtet, dass ihr Auftreten wahrscheinlich mit dem Ansprechen auf die Therapie korreliert [8]. Häufig erleiden Patienten einen „Rash“ (unspezifischen Ausschlag) in Form makulopapulöser und lichenoider Exantheme, sowie Pruritus. Auch das Neuaufreten einer Psoriasis hierunter wurde wiederholt beschrieben [9].

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist eine lokalisierte oder exanthematische, blasenbildende Autoimmundermatose der Haut und der Schleimhaut (eher selten) mit subepidermaler Blasenbildung. Beim Verdacht auf BP werden bestimmte serologische Untersuchungen empfohlen: indirekte Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut, indirekte Immunfluoreszenz auf Affenöso-phagus, Nachweis BP180 NC16A und BP230 mittels ELISA. Charakteristisch sind Autoantikörper im Serum gegen Proteine der intrazellulären Plaques von Hemidesmosomen (BP180 und BP230). Für die Diagnose des BP sollte bei jedem Patienten mit klinischem Verdacht der Nachweis der o. g. Antikörper stattfinden. Hierfür stehen auch kommerzielle Systeme zur Verfügung. Die lineare Ablagerung von Immunkomplexen entlang der Basalmembran in den Hemidesmosomen bewirkt eine Aktivierung der Komplementkaskade. Die Freisetzung von Enzymen aus Granulozyten führt dann zur Ausbildung von Blasen. Die Erkrankung kann durch Medikamente getriggert werden und ebenfalls als Paraneoplasie auftreten [10].

Kasuistik

Anamnese

Wir berichten über den Fall eines 72-jährigen Patienten mit malignem Melanom im inoperablen Stadium IV an der rechten Schulter. Zurzeit der primären Diagnosestellung vor ca. 4 Jahren fanden sich bereits lokal an der Brust rechts zwei Satellitenmetastasen, sowie 3 Lymphknoten-Metastasen axillär rechts. Es erfolgte zunächst eine Interferon A-Hochdosistherapie, die aufgrund psychiatrischer Nebenwirkungen abgesetzt wurde. Innerhalb von 3 Monaten nach der Beendigung entwickelten sich multiple Weichteil- und Lymphknotenmetastasen im gesamten rechten Halsdreieck, in der rechten Axilla, Lymphknotenmetastasen paraaortal und mediastinal, sowie diffuse Metastasierung an der Pleura. Es wurde eine systemische Therapie mit Dacarbazin (DTIC) begonnen. Nach 7 Zyklen zeigte sich ein erneuter Progress. Es erfolgten 4 Gaben von Ipilimumab und darunter zeigten sich bildmorphologisch neue Metastasen mediastinal, subpektoral und axillär rechts. Eine Lungenembolie konnte nachgewiesen werden. Ca. 1 Jahr nach Erkrankungsbeginn und bei deutlichem Progress erfolgte die Einleitung von Pembrolizumab über das Early Access-Programm. 10 Tage nach der ersten Gabe Pembrolizumab berichtete der Patient über das Auftreten eines Arzneimittellexanthems. Unter der topischen Anwendung von Kortikosteroid-haltigen Externa sistierten die Hautveränderungen. Im apparativen Staging 6 Monate nach Therapiebeginn mit Pembrolizumab zeigten sich ein deutlicher Regress der bekannten Lymphknotenmetastasen, Vitiligo-Herde an den oberen Extremitäten und eine immunvermittelte Pneumonitis (► **Abb. 4**). Es erfolgte die Gabe von Prednisolon p. o. gewichtsadaptiert. Gleichzeitig ergab sich bildmorphologisch der Verdacht auf einen Harnblasentumor. Die histologische Untersuchung erbrachte ein schlecht differenziertes papilläres, teils mikropapilläres, nicht invasives Urothelkarzinom und es erfolgte die operative Exzision. Die Gabe von Pembrolizumab wurde wie zuvor alle 3 Wochen fortgesetzt.

Ca. 3 Jahre nach Therapiebeginn mit Pembrolizumab ergaben sich eine Regression der Tumorerkrankung, aber an Hals und an den Handrücken des Patienten straffe Blasen auf erythematös veränderter Umgebung. Histologisch konnte ein bullöses Pemphigoid bestätigt werden. Es erfolgte die erneute gewichtsadaptierte Gabe von Prednisolon p. o. Die Therapie mit Pembrolizumab wurde fortgesetzt.

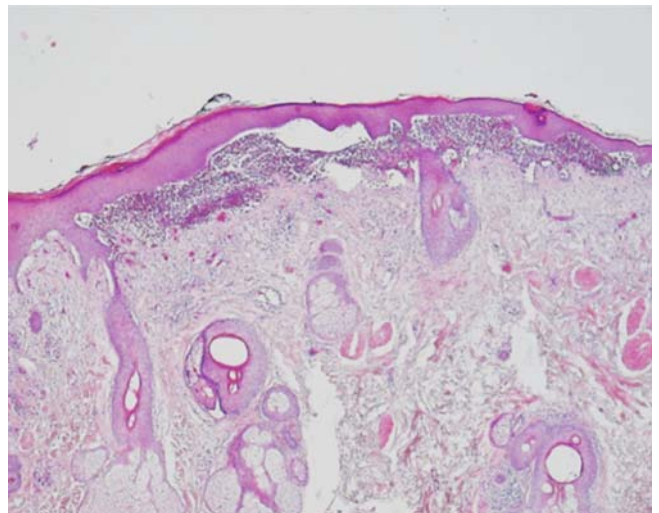
Die ambulante Dauertherapie des Patienten zu dieser Zeit beinhaltete einen ACE-Hemmer, Allopurinol, einen alpha-Rezeptorblocker Tamsulosin, sowie Antikoagulation mit Phenprocoumon aufgrund der vordiagnostizierten Lungenembolie.

Dermatologischer Befund

Pektoral rechts multiple, schwarz-graue, kutane und subkutane, stecknadelkopfgroß bis 0,8 cm durchmessende Noduli beim bekannten malignen Melanom an der Schulter rechts (► **Abb. 1**). Am Hals rechts und an den Handrücken zeigen sich subepitheliale, pralle, feste Blasen auf erythematösen Plaques (► **Abb. 2**). Das Nikolski-Phänomen I war negativ, keine Mundschleimhautveränderungen waren zu sehen.



► **Abb. 2** Am Hals rechts subepitheliale, pralle, feste Blasen auf erythematösen Plaques.



► **Abb. 3** Hautstanziobiopsie mit subepithelialer Spaltbildung und ausgeprägtem Nachweis eosinophiler Granulozyten. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

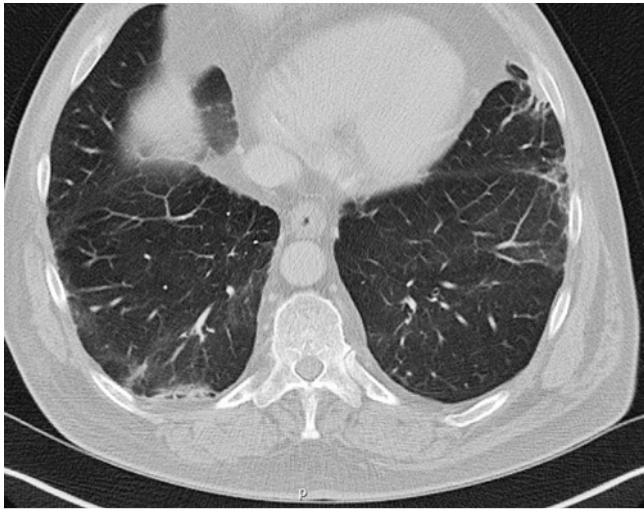
Histopathologischer Befund

Histologisch zeigte sich subepidermale Blasenbildung mit ausgeprägtem entzündlichem Infiltrat am ödematösen Blasenboden und im Blasenlumen, bestehend aus zahlreichen eosinophilen Leukozyten, Lymphozyten und neutrophilen Leukozyten (► **Abb. 3**).

In der direkten Immunfluoreszenz konnten feinliniare, fast bandförmige Ablagerungen von IgG, IgM, IgA im Bereich der Basalmembranzone gesehen werden. Weiterhin waren sehr kräftige, homogen bandförmige Ablagerungen von C3 periläsional und am Blasendach nachweisbar.

Therapie und Verlauf

Wir begannen eine erneute Gabe von Prednisolon oral gewichtsadaptiert, sowie eine symptomatische Lokalthherapie mit steriler Eröffnung der Blasen und Auftragen von Eosin-Lösung. Die Therapie des Tumors mit Pembrolizumab wurde weiter fortgeführt.



► **Abb. 4** Computertomografie der Lunge: im linken Oberlappen dezenter Milchglasaspekt, in der rechten Pulmo Lappenspalt-assoziiert und dorsal. Klinik und paraklinisch Hinweis für atypische Pneumonitis.

Nach 3 weiteren Wochen befand sich der Patient in gutem Allgemeinzustand, es kam zu keinen neuen Blasen.

Diskussion

Durch die Einführung neuer Systemtherapeutika, die zur Verbesserung der Prognose geführt haben, ist es in den letzten Jahren zu einem Fortschritt in der Therapie des malignen Melanoms gekommen. Mit zunehmender Früherkennung und dadurch erhöhten Inzidenzraten hat sich auch das Gesamtüberleben der an Melanom Erkrankten in den letzten Jahren dramatisch erhöht [6].

Melanompatienten weisen im Verlauf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung v. a. einer zweiten primären malignen Erkrankung auf. Am häufigsten entwickeln die Patienten ein zweites primäres Melanom [10]. Viele Autoren haben jedoch auch über erhöhtes Risiko für Entwicklung anderer Tumore berichtet, u. a. auch Urothelkarzinom [10].

Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab sind bereits in verschiedenen Indikationen, u. a. zur Therapie des inoperablen malignen Melanoms und des Merkelzellkarzinoms zugelassen und gelten als Standard bei der Tumortherapie.

Immun-Checkpoint-Moleküle sind Moleküle, die dazu beitragen, die periphere Toleranz gegenüber Selbstmolekülen aufrechtzuerhalten. Die Immuntoleranz ist entscheidend für die Verhinderung einer übermäßigen Autoimmunität während des gesamten Lebens.

Im Allgemeinen wird Toleranz durch zentrale Toleranz im Thymus (während der T-Zell-Entwicklung) und periphere Toleranz (wenn Selbstantigene außerhalb des Thymus angetroffen werden) erzeugt [11].

Es gibt eine Anzahl von Immun-Checkpoint-Molekülen, die dazu dienen können, eine Immunantwort entweder zu verstärken oder zu hemmen. Diese umfassen co-inhibitorische Moleküle wie zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (CTLA-4), PD-1 (Programmed cell death protein 1), Lymphozytenaktivierungsgen 3 und T-Zell-Immunglobulin Mucin-3 und co-stimulatorische Moleküle wie z. B. Glukokortikoid-induzierter Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor. Tumorzellen können durch viele Mechanismen der Immunzerstörung entkommen, einschließlich der Expression von immunsuppressiven Molekülen auf ihrer Zelloberfläche, der Sekretion von löslichen suppressiven Faktoren und der Rekrutierung anderer supprimierender Immunzellpopulationen in die Tumormikro-Umgebung [12].

Die Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die co-inhibitorische Immun-Checkpoint-Moleküle wie CTLA-4 und PD-1 blockieren, dient dazu, eine T-Zell-spezifische Immunantwort zu erhöhen und Escape-Mechanismen auszuschalten [13]. Der PD-1-Rezeptor-Signalweg wirkt hemmend auf die Aktivität der T-Zellen. Dadurch führt dessen Blockade vermutlich zu einer Verstärkung der Aktivität der Th1- und Th17-Zellen [1,2]. Dadurch können jedoch Probleme in der immunologischen Toleranz entstehen, die zu einer unkontrollierten Immunantwort führen können. Dies kann sich klinisch mit autoimmunartigen/entzündlichen Nebenwirkungen manifestieren, die Kollateralschäden an normalen Organsystemen und Geweben verursachen, einschließlich: Haut-, Gastrointestinal-, Leber-, Lungen-, Schleimhaut- und endokrinem System. Unter der Therapie mit monoklonalen Antikörpern tritt Pneumonitis selten auf, gilt aber potenziell als lebensbedrohlich. Drei (2%) Patienten verstarben als Folge einer Pneumonitis in einer Phase-I-Studie mit Nivolumab bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) [14] und ein (0,2%) Patient starb während einer anderen Phase-I-Studie mit Pembrolizumab bei NSCLC [15].

Die Pneumonitis ist ein Ereignis von besonderem Interesse. Es gibt begrenzte Daten über die Häufigkeit, genauen klinischen Merkmale und Folgen dieses unerwünschten Ereignisses, aber es sollte auf die Möglichkeit dieser Diagnose geachtet werden, wenn Patienten unter Immuntherapie über neu aufgetretene Atemwegsbeschwerden klagen.

Die Pneumonitis ist ein Ereignis von besonderem Interesse. Es gibt begrenzte Daten über die Häufigkeit, genauen klinischen Merkmale und Folgen dieses unerwünschten Ereignisses, aber es sollte auf die Möglichkeit dieser Diagnose geachtet werden, wenn Patienten unter Immuntherapie über neu aufgetretene Atemwegsbeschwerden klagen.

Dermatologische Toxizitäten der Immuntherapie mit PD-1-Blocker werden zunehmend beobachtet und zählen zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen. Eine Vielzahl klinischer Bilder kann sich manifestieren, einschließlich: makulopapulöses oder papulopustulöses Exanthem, Sweet-Syndrom, folliculäre oder urtikarielle Dermatitis. Selten werden bullöse Autoimmunreaktionen (z. B. bullöses Pemphigoid), Psoriasis und lichenoid Eruptionen in der Literatur beschrieben [9].

Ein Vergleich in der Literatur zeigt, dass kutane Toxizitäten bei 34% der Patienten unter Nivolumab beobachtet wurden und bei 39% der Patienten, die Pembrolizumab erhielten. Bemerkenswert ist ein direkter Vergleich von Pembrolizumab mit Ipilimumab, der eine höhere Inzidenz der Vitiligo bei ca. 10% in Pembrolizumab-behandelten gegenüber 2% in Ipilimumab-behandelten Patienten zeigte [16].

Andere Studien beschreiben Assoziationen zwischen den dermatologischen Nebenwirkungen und positiven Therapieergebnissen. Mit Pembrolizumab hatten Patienten, die dermatologische Nebenwirkungen entwickelten, längere progressionsfreie Intervalle als diejenigen, die keine kutanen Nebenwirkungen entwickelten.

kungen hatten. Es wurde daher von manchen Autoren vorgeschlagen, dass die Entwicklung unerwünschter kutaner Nebenwirkungen (insbesondere Hypopigmentierung bei Melanompatienten) als Marker für das Behandlungsansprechen dienen könnte. In ähnlicher Weise war Vitiligo unter Nivolumab mit verlängertem erscheinungsfreiem Intervall und Gesamtüberleben assoziiert [17].

Als häufigste kutane unerwünschte Nebenwirkung gilt das generalisierte makulopapulöse Exanthem. Pathologische Merkmale dieses Exanthems umfassen perivaskuläre eosinophile und leukozytische Infiltrate und können mit Eosinophilie im peripheren Blut assoziiert sein [18]. Obwohl kutane Nebenwirkungen i. d. R. leicht bis mäßig ausgeprägt sind, gibt es auch Berichte über schwere Reaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse oder Stevens-Johnson-Syndrom unter laufender Ipilimumab-Therapie [18]. Diese Reaktionen, obwohl möglicherweise lebensbedrohlich, sind normalerweise nach Absetzen des PD-1-Inhibitors und mit systemischer Behandlung mit Kortikosteroiden reversibel. Blasenbildende Hauterkrankungen werden eher seltener mit der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren assoziiert.

Die Standarddiagnostik beim Verdacht auf blasenbildende Erkrankung umfasst die ausführliche dermatologische Untersuchung und Hautbiopsie von läsionalem Gewebe sowie eine direkte und indirekte Immunfluoreszenz [19].

Patienten mit BP weisen normalerweise anfangs eine nicht-bullöse Pruritusphase auf, gefolgt von der Entwicklung von generalisierten oder lokalisierten prallen Blasen, die mit seröser oder hämorrhagischer Flüssigkeit gefüllt sind. Beteiligung der Mundschleimhaut ist selten [19]. Die Ätiopathogenese der Erkrankung beinhaltet die Bildung von IgG-Autoantikörpern, deren Ziele die hemidesmosomalen Antigene, das bullöse Pemphigoid-Antigen 1 (BP230; bullöses Pemphigoid 230-kDa-Protein) sowie das bullöse Pemphigoid-Antigen 2 (BP180; bullöses Pemphigoid 180-kDa-Protein) sind. Serologische Tests mittels ELISA für zirkulierende Autoantikörper gegen BP180 und BP230 können zur Bestätigung der Diagnose, zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung oder zur Beurteilung der Behandlung verwendet werden [19].

Während klassisches BP idiopathisch ist, sind mehrere Medikamente mit BP assoziiert, die Erkrankung kann auch paraneoplastisch auftreten und ist v. a. bei älteren Patienten zu diagnostizieren.

In der Literatur sind bereits Patienten beschrieben, die unter Therapie mit PD-1-Blocker ein BP entwickelt haben. Es wird vermutet, dass die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs die Autoantikörperproduktion gegen das hemidesmosomale Protein BP180 durch einen sowohl T-Zell- als auch B-Zell-vermittelten Prozess erhöhen kann [16].

PD-1-Blocker-induziertes BP ist eine relativ neue und vom Mechanismus her interessante Form des Medikamenten-induzierten BP. Nur 16 Fälle von neu aufgetretenem BP unter Therapie mit PD-1-Blocker existieren in der Literatur: 8 unter Pembrolizumab, 7 unter Nivolumab und 1 unter Durvalumab [5, 16, 20–25].

Die Empfehlungen für die Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen, u. a. von Hautnebenwirkungen richten sich nach dem Grad der Hautveränderungen. Sind gleich oder weniger als 30% der Körperoberfläche betroffen, so kann die immunonkologische Therapie unter Einleitung symptomatischer Therapie (wie z. B. Gabe von Antihistaminika und Applikation topischer Steroide) fortgesetzt werden. Bei Verschlechterung des Hautzustandes (mehr als 30% Körperoberfläche betroffen oder Auftreten lebensbedrohlicher Folgen) soll die immunonkologische Therapie aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden. Bei schwerwiegenden kutanen Nebenwirkungen sollen Steroide über mindestens 1 Monat lang ausgeschlichen werden [18].

Wir berichteten über den Fall eines bullösen Pemphigoids, das unter laufender Therapie mit dem PD-1-Blocker Pembrolizumab bei einem 72-jährigen Patient mit malignem Melanom zum ersten Mal aufgetreten ist. Für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des BP und der Therapie mit Pembrolizumab spricht in unserem Falle, dass trotz der Zugehörigkeit des Patienten zur Risikogruppe älterer Patienten bis zum Beginn dieser Therapie keine Hautveränderungen oder Symptome des BP bestanden haben, dieses sich aber rasch progressiv parallel zum stabilen Ansprechen der Melanomkrankung entwickelte. BP kann in unserem Fall nicht paraneoplastisch aufgetreten sein, da zum Zeitpunkt der Diagnose eine Regression des bekannten Tumors festzustellen war.

Nach Einleitung einer internen Therapie mit Prednisolon [27] kam es zur deutlichen Besserung des Hautzustandes ohne weiteres Auftreten von neuen Blasen. Die antitumoröse Therapie mit Pembrolizumab konnte fortgesetzt werden. Ca. 3 Wochen nach Diagnosestellung BP unter laufender Therapie mit Pembrolizumab befand sich der Patient in einem stabilen Allgemeinzustand, es sind keine weiteren unerwünschten Ereignisse aufgetreten.

Ein breiteres Bewusstsein für die möglichen Nebenwirkungen bei einer Tumormimmuntherapie kann unnötige Verzögerungen bei deren Diagnostik einschließlich einer Biopsie und deren Behandlung vermeiden. Insbesondere die Unterscheidung zwischen auch immunsuppressiv und immunstimulierend wirkenden TumortheraPIen ist hier von Bedeutung.

Es ist wichtig, weitere Fälle mit BP bei Patienten unter immunstimulierender Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zu dokumentieren, um die besten Behandlungsstrategien entwickeln zu können.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Dulos J, Carven GJ, van Boxtel SJ et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer. *J Immunother* 2012; 35: 169–178
- [2] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723
- [3] Rounds A, Kolesar J. Nivolumab for second-line treatment of metastatic squamous non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72: 1851–1855
- [4] Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 350: 17–37
- [5] Jour G, Glitza IC, Ellis RM et al. Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 688–696
- [6] Siegel R, DeSantis C, Virgo K et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 220–241
- [7] Sibaud V, Meyer N, Lamant L et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Current Opinion in Oncology* 2016; 28: 254–263
- [8] Teulings HE, Limpens J, Jansen SN et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 773–781
- [9] Sahuquillo-Torralba A, Ballester-Sanchez R, Pujol-Marco C et al. Pembrolizumab: a new drug that can induce exacerbations of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: 264–266
- [10] Caini S, Boniol M, Botteri E et al. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: A comprehensive review of the literature and meta-analysis. *Journal of Dermatological Science* 2014; 75: 3–9
- [11] Haanen JB, Thienen H, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin Oncol* 2015; 42: 423–428
- [12] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–264
- [13] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991–998
- [14] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2004–2012
- [15] Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018–2028
- [16] Naidoo J, Schindler K, Querfeld C et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 383–389
- [17] Belum VR, Benhuri B, Lacouture ME. Characterization and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12–25
- [18] Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 71: 161–169
- [19] Baum S, Sakka N, Artsi O et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity review* 2014; 13: 482–489
- [20] Hwang SJ, Carlos G, Chou S et al. Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-programmed cell death 1 antibodies. *Melanoma Res* 2016; 26: 413–416
- [21] Damsky W, Kole L, Tomayko M. Development of bullous pemphigoid during nivolumab therapy. *JAAD Case Reports* 2016; 2: 442–444
- [22] Kwon CW, Land AS, Smoller BR. Bullous pemphigoid associated with nivolumab, a programmed cell death 1 protein inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e349–e350
- [23] Mochel MC, Ming ME, Imadojemu S et al. Cutaneous autoimmune effects in the setting of therapeutic immune checkpoint inhibition for metastatic melanoma. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 787–791
- [24] Rofe O, Bar-Sela G, Keidar Z et al. Severe bullous pemphigoid associated with pembrolizumab therapy for metastatic melanoma with complete regression. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 309–312
- [25] Sowerby L, Dewan AK, Granter S et al. Rituximab treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 603–605
- [26] Balaji A, Verde F, Suresh K et al. Pneumonitis From Anti-PD-1/PD-L1 Therapy. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31: 739–746, 754
- [27] Kubin ME, Hellberg L, Palatsi R. Glucocorticoids: The mode of action in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 2017; 26: 1253–1260. doi:10.1111/exd.13408.