

Antikörper sorgt für Verwirrung

Enzephalitis unter Cetuximab

Dr. med. Margarete Schäublin^a, Dr. med. Nina Kotrubczik^a, PD Dr. med. Sarah Marti^c,
Dr. med. Georg Tscherry^a, PD Dr. med. Esther Bächli^b

Spital Uster: ^a Medizinische Onkologie, ^b Medizinische Klinik, ^c Konsiliarärztin für die Medizinische Klinik



Hintergrund

Bei zahlreichen malignen Erkrankungen gehören monoklonale Antikörper zur Standardtherapie. Cetuximab ist ein rekombinanter, chimärer, monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist. Die möglichen, unmittelbaren Nebenwirkungen der Cetuximab-Therapie sind infusionsbedingte Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, Nausea, Kopfschmerzen sowie Urtikaria, Rhinitis, Bronchospasmus und Dyspnoe. Die meisten Symptome treten nach einer Ladedosis mit Cetuximab mit einer Latenzzeit von wenigen Stunden auf [5].

Cetuximab ist bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Wildtyp-RAS-Gen sowie in Kombination mit Radiotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich in der Schweiz zugelassen. Ebenso in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. Cetuximab wird generell mit einer vorausgehenden, intravenösen Antihistaminika-Gabe initial mit einer Ladedosis von 400 mg/m², dann wöchentlich mit 250 mg/m² intravenös verabreicht. Bei lokal fortgeschrittenen Hals-Nasen-Ohren-Tumoren wird damit eine Woche vor Radiotherapie begonnen.

Es sind nur vereinzelt Fälle einer Cetuximab-induzierten, aseptischen Meningitis publiziert. Eine akute Enzephalopathie wurde einmal beschrieben [8].

Fallbericht

Anamnese und Status

Bei einem 70-jährigen Patienten wurde bei einer Raumforderung zervikal links ein Plattenepithelkarzinom im Bereich der linken Tonsilla palatina diagnostiziert. Das initiale Tumorstadium war cT2 cN1 MO bei HPV-Positivität. Eine kombinierte Radio-Antikörpertherapie mit Cetuximab wurde im Tumorboard empfohlen. Aufgrund des Alters und des Allgemeinzustands (Alkohol- und Raucheranamnese) war der Einsatz von Cisplatin nicht möglich. Einen Tag nach der ersten Cetuximab-Gabe



Margarete Schäublin

wurde der Patient aufgrund akuter Verwirrtheit und Fieber hospitalisiert.

In der Vorgeschichte war eine zerebrovaskuläre Ischämie (Erstdiagnose 2005) ohne residuelle neurologische Ausfälle bekannt. Als Dauermedikation nahm der Patient Aspirin cardio[®], einen Betablocker sowie einen ACE-Hemmer ein.

Klinik

Einen Tag nach der ersten Cetuximab-Gabe erfolgte die notfallmässige Hospitalisation wegen akuter Verwirrtheit. Laut Lebenspartnerin war der Patient in der Nacht unruhig, am Morgen fielen ihm eine Desorientiertheit sowie Wortfindungsstörungen auf und es kam zu einmaligem Einnässen. Kopfschmerzen, motorische Ausfälle oder ein Krampfereignis wurden verneint.

Es präsentierte sich ein wacher, aber zeitlich und zur Person desorientierter, 70-jähriger Patient. Er war febril mit 39,0 °C, hyperten (163/81 mm Hg) und tachykard (97/min). In der klinischen Untersuchung fielen enorm die bekannte pathologisch vergrösserte Tonsille links sowie ein etwa 4x4 cm grosses, indolentes Lymphknotenpaket submandibulär links auf. Der komplette neurologische Status zeigte bis auf die Desorientierung und sensorische Aphasie keinen pathologischen Befund, insbesondere konnte kein Meningismus ausgelöst werden. Die übrige körperliche Untersuchung fiel unauffällig aus.

Befunde

Laborchemisch zeigten sich ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP; 50 mg/l, Normwert: <10 mg/l), eine leichte Hyponatriämie (132 mmol/l; Normwert: 136–145 mmol/l), eine minime Hypokaliämie (3,46 mmol/l; Normwert: 3,6–5,5 mmol/l) sowie eine diskrete Hypophosphatämie (0,75 mmol/l; Normwert: 0,8–1,5 mmol/l). Ein Infektfokus fand sich weder klinisch noch in Zusatzuntersuchungen (Urinstatus, konventionelles Röntgen des Thorax).

In der Schädel-Computertomographie (CT) konnten weder eine Blutung noch eine demarkierte Ischämie oder Metastasen nachgewiesen werden. Eine generalisierte Hirnatrophie sowie Leukenzephalopathie waren seit 2006 bekannt. Aufgrund eines Metallsplitters am

unteren Augenlid konnte keine Magnetresonanz-Untersuchung durchgeführt werden. Die operative Entfernung des Metallsplitters wurde vom Patienten abgelehnt.

In der Lumbalpunktion war der Liquor wasserklar, es fand sich eine leichte Zellzahlerhöhung mit 34 Zellen/ μl (Normwert <4 Zellen/ μl), wovon 16 mononukleäre und 18 polynukleäre Zellen nachgewiesen werden konnten. Das Liquor-Eiweiss war mit 1,08 g/l (Normwert: 0,2–0,4 g/l) erhöht, die Liquor-Glukose war mit 2,9 mmol/l normwertig (Normwert: 2,2–4,4 mmol/l) bei unauffälligem Serum-Glukosewert und das Liquor-Laktat war mit 2,6 mmol/l (Normwert: 1,1–2,4 mmol/l) ebenfalls leicht erhöht. Im Liquor konnten keine Bakterien nachgewiesen werden. Die Blutkulturen waren alle ohne Nachweis eines Erregers. Die PCR («polymerase chain reaction») auf Herpes-simplex-Virus (HSV) 1 und 2, Varizella-zoster-Virus (VZV), Zytomegalievirus (CMV) sowie Enteroviren blieben negativ, ebenso auf Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), humanes Parechovirus, *Haemophilus influenzae* sowie Meningokokken, Pneumokokken und weitere Erreger (Tab. 1). Einzig das IgG auf *Borrelia burgdorferi* war sowohl in

der Serologie als auch im Liquor positiv, wobei das IgM jedoch in zwei Bestimmungen negativ ausfiel.

Im Elektroenzephalogramm (EEG) konnten keine epileptischen Potentiale dokumentiert werden. Im Liquor konnten zudem keine malignen Zellen nachgewiesen werden und die Anti-ZNS-Antikörper waren sowohl im Serum als auch im Liquor negativ. Der Immunoblot erfasst Antikörper gegen Hu, Ri, Yo, Amphiphysin, CV2 (CRMP5), Ta/Ma2, Ma1, SOX1, GAD65, ZIC4 und Tr.

Diagnose

Ursächlich für den akuten, fluktuierenden Verwirrheitszustand mit Fieber und sensorischer Aphasie diagnostizierten wir eine aseptische, akute Enzephalitis. Damit vereinbar ist der Liquorbefund mit leichter Pleozytose sowie Eiweisserhöhung. Eine viral induzierte Enzephalitis ist auch bei negativen PCR-Resultaten nicht ausgeschlossen. Der enge zeitliche Zusammenhang, die milde und rasch reversible Klinik und die milde Pleozytose sprechen eher für eine Cetusimab-induzierte Enzephalitis. Eine virale Enzephalitis verläuft in der Regel schwerer, die Patienten sind oftmals jünger, die Zellzahl ist meistens höher und die Krankheitsdauer länger.

Therapie

Der Patient erhielt bis zum Eintreffen der Liquorbefunde empirisch Ceftriaxon, Amoxicillin sowie Aciclovir intravenös. Amoxicillin und Aciclovir wurden nach Erhalt der negativen Listerien- sowie multiplex Virus-PCR nach insgesamt zwei Tagen gestoppt. Ab dem zweiten Hospitalisationstag war der Patient fluktuierend orientiert mit zunehmender Besserung der Orientierung und der sensorischen Aphasie. Der Patient konnte am siebten Hospitalisationstag nach Hause entlassen werden. Eine Neuroborreliose ist klinisch und laboranalytisch bei gemäss Quotienten-Beurteilung nach Reiber reiner Schrankenstörung ohne lokale IgG, IgA oder IgM-Synthese und bei fehlendem Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden mittels isoelektrischer Fokussierung sehr unwahrscheinlich, aber bei der Prävalenz der Borreliose im Wohngebiet des Patienten wurde die Fortsetzung der Therapie mit Ceftriaxon für insgesamt 21 Tage durchgeführt.

Verlauf

Nach Erholung der neurologischen Symptomatik wurde ein Demenz-Screening durchgeführt, in dem der Patient 29 von 30 Punkten im «mini-mental-test», 7 von 7 Punkten im Uhrentest und 21 von 30 Punkten im «Montreal-cognitive-assessment»-Test (MoCA-Test) erreichte.

Tabelle 1: Mikrobiologische Resultate (Material: Liquor).

Resultate der Liquorpunktion	Referenzwert	Tag 5	Tag 2	Tag 1
<i>Borrelia burgdorferi</i> Suchtest IgG qual.	negativ	reaktiv	reaktiv	
<i>Borrelia burgdorferi</i> Suchtest IgM	negativ	negativ	negativ	
FSME IgG	>150 kU/l			16
FSME IgM	negativ			negativ
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgG Bestätigung	negativ	positiv	positiv	
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgG (VlsE) qn	<10	51	51	
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgM, Ak Index	<1,5	0	0	
HSV-1 PCR	negativ		negativ	
HSV-2 PCR	negativ		negativ	
VZV PCR	negativ		negativ	
humanes Parechovirus PCR	negativ		negativ	
<i>Haemophilus influenzae</i> PCR	negativ		negativ	
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> PCR	negativ		negativ	
<i>Neisseria meningitidis</i> PCR	negativ		negativ	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PCR	negativ		negativ	
<i>Streptococcus agalactiae</i> PCR	negativ		negativ	
<i>Listeria monocytogenes</i> PCR	negativ		negativ	
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgG, Ak Index	<1,5	25,4	23,5	

FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis; HSV: Herpes-simplex-Virus; VZV: Varizella-zoster-Virus; PCR: «polymerase chain reaction»; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; VlsE: «variable protein like sequence expressed»; Ak: Antikörper.

Die wöchentliche, intravenöse Therapie mit Cetuximab wurde fortgesetzt. Die zweite Cetuximab-Gabe wurde vorsichtig mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 2 mg/min (entspricht 0,4 ml/min) ohne Komplikationen verabreicht (normale Dosierungsgeschwindigkeit bei Ladedosis 5 mg/min (= 1 ml/min), weitere Infusionen max 10 mg/min (=2 ml/min). Als Prämedikation erhielt der Patient intravenös neben 2 mg Clemastin auch initial 16 mg Dexamethason, das bei den nachfolgenden Cetuximab-Infusionen sukzessiv auf 8 mg reduziert werden konnte. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde sukzessiv auf maximal 6,67 mg/min gesteigert.

Diskussion

Bei einer akuten Enzephalitis muss zu allererst eine infektiöse Genese behandelt respektive ausgeschlossen werden. Primär kommen Viren als Erreger in Frage, differentialdiagnostisch kann eine Vielzahl nicht-infektiöser Ursachen die Symptome einer Enzephalitis nachahmen. Zu erwähnen sind hier vor allem intrakranielle Raumforderungen, Nebenwirkungen von zahlreichen Medikamenten sowie autoimmune und paraneoplastische Erkrankungen. Je nach Immunstatus kommen auch bakterielle, tuberkulöse, parasitäre sowie sehr selten auch Pilz-Infektionen in Frage.

In der Literatur findet man wenig Fallberichte von aseptischer Meningitis unter Cetuximab-Therapie. Diese tritt insbesondere unmittelbar nach der ersten Gabe der Ladedosis auf. Eine Cetuximab-induzierte aseptische Enzephalopathie ist ein einziges Mal beschrieben worden [8]. In den meisten beschriebenen Fällen erhielten die Patienten eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum. Bezüglich zerebraler Nebenwirkungen wurde nach Ausschluss einer bakteriellen sowie viralen Ursache die antibiotische sowie antivirale Therapie gestoppt mit einer raschen Erholung der neurologischen Symptome [2–6]. Als Ätiologie wird postuliert, dass der monoklonale Antikörper Cetuximab trotz seiner Grösse von 145,8 kDa die Blut-Hirnschranke passieren kann. Ähnliches wurde auch nach der intravenösen Gabe von Immunglobulinen (IVIg) beschrieben [4]. Die meisten Fallberichte beschreiben das Auftreten einer aseptischen Meningitis nach der ersten Ladedosis (400 mg/m²). Rohrer et al. [6] berichten allerdings von einer Patientin mit Kolonkarzinom, die eine aseptische Meningitis bei einer Dosierung von 250 mg/m² entwickelte. Interessanterweise war dies die zwölfte Cetuximab-Gabe für diese Patientin. Sie erhielt als Prämedikation jeweils ein Antihistaminikum. Emani et al. beschreiben einen Fall mit erneuter aseptischer Meningitis nach «Re-Challenge» mit

Cetuximab [3]. Allerdings wurde als Prämedikation «nur» ein Antihistaminikum verabreicht.

Maritaz et al. [5] empfehlen beim «Re-Challenge»:

- Mindestens eine Stunde vor der ersten Infusion eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum sowie einem Kortikosteroid.
- Diese Prämedikation sollte vor jeder weiteren Cetuximab-Gabe beibehalten werden.
- Die initiale Ladedosis sollte langsam verabreicht werden mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 5 mg/min (1 ml/min), bei den nachfolgenden Cetuximab-Gaben sollte die Infusionsgeschwindigkeit unter 10 mg/min (2 ml/min) liegen.

Unser Patient entwickelte nach der ersten Dosis Cetuximab eine aseptische Enzephalitis, als Prämedikation erhielt er Clemastin 2 mg intravenös. Nach rascher und kompletter Rückbildung der neurologischen Symptome erhielt der Patient die zweite Dosis Cetuximab mit einem Antihistaminikum und Kortikosteroid als Prämedikation, die er problemlos vertragen hat. Ein «Re-Challenge» wird vor allem dann empfohlen, wenn Cetuximab in kurativer Intention verabreicht wird. Möglicherweise spielt in unserem Fall die vorbestehende, ausgeprägte vaskuläre Leukenzephalopathie eine aggravierende Rolle. Bei Ulrich et al. [4] lag bei dem beschriebenen Fall ebenfalls eine Enzephalopathie vor, in anderen Fällen wurden im CT keine strukturellen, zerebralen Auffälligkeiten beschrieben. Nagovskiy et al. [8] berichten über eine akute Enzephalopathie nach Cetuximab-Ladedosis, nach der sich die neurologischen Symptome – wie in unserem Fall – nach wenigen Tagen komplett zurückbildeten. Es sind keine Fälle beschrieben, bei denen eine Cetuximab-induzierte, aseptische Meningitis nach der Prämedikation mit Kortikosteroiden aufgetreten ist.

Insgesamt muss die bisherige Annahme, dass monoklonale Antikörper zu gross seien, um die Blut-Hirnschranke zu penetrieren überdacht werden. Monoklonale Antikörper haben auch ausserhalb der Onkologie einen wichtigen Stellenwert, und es ist für den klinisch tätigen Internisten wichtig, die seltenen, aber eindrücklichen Nebenwirkungen genau zu kennen und die Patienten sowie Angehörige über die Nebenwirkungen gut zu informieren.

Empfehlenswert sind die genaue Einhaltung der Infusionsgeschwindigkeit und eine Prämedikation nicht nur mit einem Antihistaminikum, sondern auch mit einem Kortikosteroid.

Zusammenfassend sind die medikamentös-induzierte aseptische Meningitis und Enzephalitis sehr seltene Nebenwirkungen der Cetuximab-Therapie. Eine infektiöse Ursache sowie eine Hirnblutung oder Ischämie müssen zwingend ausgeschlossen werden. Anschliessend

Korrespondenz:
Dr. med. Nina Kotrubczik
Medizinische Klinik
Spital Uster
Brunnenstrasse 42
CH-8610 Uster
nina.kotrubczik[at]spital-
uster.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Die medikamentös-induzierte aseptische Meningitis und insbesondere die aseptische Enzephalitis sind seltene Nebenwirkungen der Cetuximab-Therapie. Diese können nicht nur nach der Ladedosis, sondern auch im Verlauf der Cetuximab-Therapie auftreten [2–8]. Die erstmalige Cetuximab-Infusion (Ladedosis) scheint das Risiko zu erhöhen.
- Eine langsame Infusionsgeschwindigkeit sowie eine Prämedikation mit zusätzlicher Gabe von Kortikosteroiden zu dem üblichen Antihistaminikum scheinen das Risiko des Auftretens der zerebralen Nebenwirkungen zu reduzieren.
- Andere Ursache für neurologische Symptomatik wie infektiöse Ursachen, eine Hirnblutung sowie zerebrale Ischämie müssen zwingend ausgeschlossen werden.
- Die Cetuximab-induzierte Symptomatik wird symptomatisch therapiert. Mit einer kompletten Remission der neurologischen Ausfälle ist innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen zu rechnen.
- Monoklonale Antikörper, wie das Cetuximab oder Gammoglobuline, penetrieren die Blut-Hirnschranke und können zu der beschriebenen Symptomatik führen. Monoklonale Antikörper haben auch ausserhalb der Onkologie einen wichtigen Stellenwert und es ist für den klinisch tätigen Internisten wichtig, die Patienten sowie deren Angehörige über die Nebenwirkungen der Therapie gut zu informieren und selber die seltenen, aber eindrücklichen Nebenwirkungen zu kennen.

ist eine symptomatische Therapie ausreichend, die Prognose ist insgesamt gut mit einer kompletten Remission der neurologischen Ausfälle innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Nozar A, Shin DM, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567–78.
- 2 Prasanna D, Elrafei T, Shum E, Strakhan M. *BMJ Case Rep Published Online: 03.01.2018 doi:10.1136/bcr-2015-209622*.
- 3 Emani MK, Zaiden RA. Aseptic meningitis: A rare side effect of cetuximab therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(2):178–80.
- 4 Ulrich A, Weiler S, Weller M, Rohrdorf M, Tarnutzer AA. Cetuximab induced aseptic meningitis. *J Clin Neurosci*. 2015 Jun;22(6):1061–3.
- 5 Maritaz C, Metz C, Baba-Hamed N, Jardin-Szucs M, Deplanque G. Cetuximab-induced aseptic meningitis: case report and review of a rare adverse event. *BMC Cancer*. 2016;16:384.
- 6 Rohrer CL, Grullon Z, George SK, Castillo R, Karasiewicz K. A case of aseptic meningitis in a cetuximab-experienced patient with metastatic colon cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;0:1–2.
- 7 Feinstein TM, Gibson MK, Argiris A. Cetuximab-induced aseptic meningitis. *Ann Oncol*. 2009;20:1609–10.
- 8 Nagovskiy N, Agarwal M, Allerton J. Cetuximab-induced Aseptic Meningitis. *J Thorac Oncol*. 2010;5:751.