Cholestatische immunvermittelte Hepatitis unter Cemiplimab bei Hochrisiko-Plattenepithelkarzinom der Haut – ein Fallbericht

Onur Aydemir[1], Judith Gessner[1], Steven Brozmann[1], Nessr Abu Rached[1,2], Gertrud Grundmann[1], Frank Brasch[3], Nasreddin Abolmaali[4], Selma Ugurel[1]

1 Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Klinikum Bielefeld Rosenhöhe, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld
2 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruhr-Universität Bochum
3 Institut für Pathologie, Klinikum Bielefeld
4 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum Bielefeld

Hintergrund

Das kutane Plattenepithelkarzinom (cSCC) ist der zweithäufigste Hautkrebs und meist durch Exzision heilbar. Hochrisikomerkmale wie Tumordicke > 6 mm, perineurale Invasion, Knocheninfiltration und inkomplette Resektion gehen jedoch mit einem deutlich erhöhten Rezidiv- und Metastasierungsrisiko einher (1). In der Phase-3-Studie C-POST (n = 415) reduzierte adjuvantes Cemiplimab nach Operation und Radiatio das Rezidiv- oder Sterberisiko um 68 % (HR 0,32; 95 %-KI 0,20–0,51; 24-Monats-DFS 87,1 % vs. 64,1 %) (2). Die Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte im November 2025. Betagte, komorbide Patienten sind in Zulassungsstudien unterrepräsentiert.

Fallbericht

Ein 81-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie (keine Immunsuppression) stellte sich mit einem seit 03/2025 wachsenden Tumor der rechten Wange vor. Die auswärtige Exzision (06/2025) ergab ein mäßig differenziertes cSCC (G2) mit einer Tumordicke von 10 mm, Infiltration der Subkutis und R1-Resektion. Die Nachexzision (09/2025) zeigte Residualtumor mit Infiltration der mimischen Muskulatur und perineuralem Wachstum (Ki-67 67 %). MRT/CT zeigten eine Infiltration der V. facialis und des Canalis infraorbitalis mit Knochendestruktion und Ausdehnung in den Sinus maxillaris, ohne nodale oder Fernmetastasen (pT3 cN0 cM0, Stadium III, AJCC 8). Bei nicht weiter resektablem Befund erfolgte eine definitive IMRT mit 60 Gy (11/2025–01/2026); das Re-Staging zeigte keinen Resttumor.

Ab 16.02.2026 erhielt der Patient Cemiplimab 350 mg i.v. alle 3 Wochen mit adjuvanter Intention gemäß C-POST – abweichend von den Einschlusskriterien ohne makroskopisch komplette Resektion. Nach Pruritus (Grad 1–2) und Fatigue (Grad 2) trat 06/2026 eine immunvermittelte Hepatitis Grad 2 mit cholestatischer Komponente (γ-GT 993 U/l, AP 881 U/l), auf, rückläufig unter Prednisolon 30 mg/d p.o. Nach dem Ausschleichen erfolgte im 6. Zyklus (10.07.2026) die stationäre Aufnahme mit Fatigue Grad 3 und Hepatitis Grad 3 mit überwiegend cholestatischem Muster (Maximum 13.07.: GOT 204, GPT 166, γ-GT 995, AP 907 U/l; Bilirubin 3,9 mg/dl). CT und Sonographie schlossen eine biliäre Obstruktion und Tumorprogression aus (lediglich Gallenblasenwandverdickung). Unter Methylprednisolon i.v. (160 mg/d für 3 Tage, dann 80 mg/d) besserten sich die Werte rasch. Cemiplimab wurde dauerhaft beendet; es bestand kein Anhalt für ein Rezidiv.

- **03/2025** Tumor rechte Wange, progredientes Wachstum
- **06/2025** Exzision: cSCC G2, TD 10 mm, Subkutis, R1
- **09/2025** Nachexzision: perineural, mimische Muskulatur, Ki-67 67 %
- **10/2025** MRT/CT: Knochendestruktion, Sinus maxillaris – pT3 cN0 cM0 (III)
- **11/25–01/26** Definitive IMRT 60 Gy (30 × 2 Gy)
- **16.02.2026** Start Cemiplimab 350 mg i.v. q3w (adjuvante Intention)
- **03–05/2026** Pruritus G1–2, Fatigue G2
- **06/2026** irHepatitis G2, cholestatisch – Prednisolon 30 mg/d p.o.
- **10.07.2026** Aufnahme: irHepatitis G3 + Fatigue G3; CT/Sono ohne Obstruktion
- **13.07.2026** Methylprednisolon 160 → 80 mg/d i.v.; Cemiplimab beendet

Abbildung 1: Klinischer Verlauf. Rot: Diagnostik und Therapie; gelb: immunvermittelte Nebenwirkungen (CTCAE-Grad).

Diskussion

Schwere immunvermittelte Hepatitiden sind unter Anti-PD-1-Monotherapie selten; Hepatotoxizität jeglichen Grades tritt bei etwa 2–10 % auf, meist hepatozellulär (3). In C-POST traten immunvermittelte Nebenwirkungen bei 23 % auf (Grad ≥ 3: 7 %); ca. 10 % brachen die Therapie ab (2).

Das überwiegend cholestatische Muster nach Ausschluss von Obstruktion und Tumorprogress wirft die Differentialdiagnose einer Checkpointinhibitor-assoziierten Cholangiopathie auf (ca. 0,2–0,3 % der Behandelten), die meist steroidrefraktär verläuft und oft eine Zweitlinien-Immunsuppression (z. B. Mycophenolat-Mofetil) erfordert (4, 5). Ihre Diagnose setzt jedoch eine MRCP oder Histologie voraus, die hier nicht vorlagen; eine cholestatische immunvermittelte Hepatitis ist gleichermaßen plausibel. Anders als die meist refraktären Verläufe sprach unser Patient zügig auf Steroide an, wobei sich die Cholestaseparameter deutlich langsamer normalisierten als die Transaminasen.

Adjuvant wird Toxizität ohne unmittelbaren symptomatischen Nutzen in Kauf genommen. C-POST zeigte bislang einen Vorteil im krankheitsfreien, nicht im Gesamtüberleben (HR 0,78; 95 %-KI 0,39–1,56) (2). Patienten ≥ 75 Jahre wiesen in einer Real-World-Kohorte unter adjuvanten Checkpointinhibitoren häufiger Toxizitäten auf (6).

Schlussfolgerungen

1 γ-GT und AP gehören in das Baseline- und Verlaufsmonitoring unter Anti-PD-1-Therapie

2 Ein cholestatisches Muster erfordert die Abgrenzung von biliärer Obstruktion, Metastasierung und ICI-Cholangiopathie – idealerweise mittels MRCP

3 Grad-3-Hepatotoxizität: rasche Steroidtherapie, in der Regel dauerhafter Therapieabbruch

4 Bei betagten, komorbiden Patienten erfordert die adjuvante Immuntherapie eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Literatur

1. Leiter U, et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(11):1422–33.
2. Rischin D, et al. N Engl J Med. 2025;393(8):774–85.
3. Schneider BJ, et al. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073–126.
4. Okamoto K, et al. Jpn J Clin Oncol. 2024;54(8):887–94.
5. Berry P, et al. Liver Int. 2023;43(1):147–54.
6. Gawaz A, et al. Cancer Immunol Immunother. 2024;73(9):185.

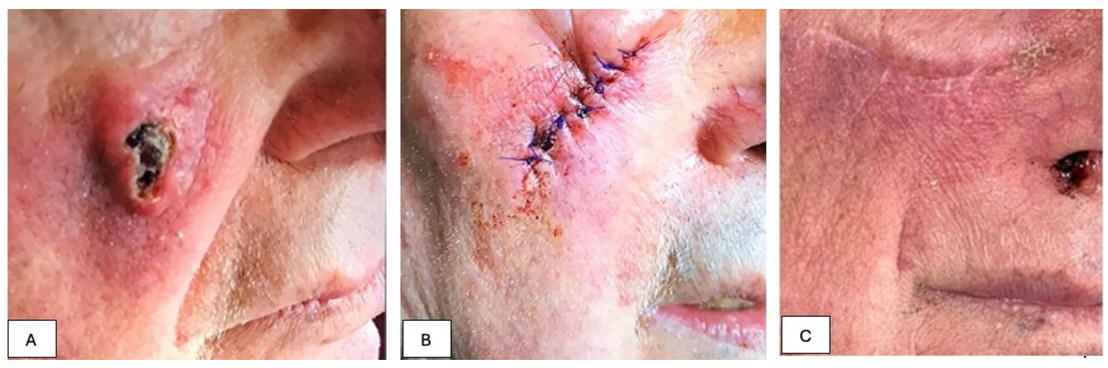


Abbildung 2: Hochrisiko-cSCC der rechten Wange. (A) Präoperativ (06/2025): exophytischer, teils ulzerierter, verkrusteter Knoten mit perifokalem Erythem. (B) Nach Nachexzision (09/2025): Primärverschluss. (C) Nach definitiver Radiatio (01/2026): abgeheilte Narbe.