Immunvermittelte Hypophysitis unter kombinierter Nivolumab/Ipilimumab-Therapie bei malignem Melanom Stadium IV

F. Emmerling, B. Burkhard, C. Loquai, G. Klee

Klinik für Dermatologie, Dermatochirurgie und Dermatoonkologie, Fachklinik Hornheide, Münster

Hintergrund

Die Kombination aus **Nivolumab** (Anti-PD-1) und **Ipilimumab** (Anti-CTLA-4) ist beim metastasierten Melanom hochwirksam, verursacht aber häufig immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE). Die **Hypophysitis** beginnt oft unspezifisch. Eine frühe Erkennung ist wichtig, da die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz unbehandelt in eine **adrenale Krise** münden kann.

Fallvorstellung

Männlich, 58 Jahre:
Malignes Melanom, **Stadium IV** (AJCC 2017),
BRAF-V600E Mutation

06/2003
Superfiziell spreitendes Melanom Schulter rechts, TD 0,6 mm, Clark III, pT1a, Stadium IA (AJCC2017), R0

03–04/2026
Metastasen Schulterblatt rechts, R0), Wange rechts (R1), Schulter rechts ventral (R1)

05/2026
Sicherung einer paragastralen Melanommetastase, bei vorheriger suspekter Raumforderung im CT-Thorax/Abdomen vom 30.03.2026

17./18.06.2026
CT-Hals/Thorax/Abdomen: mehrere peritoneale metastasensuspekte Raumforderungen (größte zwischen Magen und Milz), Lungenrundherde beidseits bis 6 mm; MRT-Schädel: keine Metastasen

23.06.2026
1. Zyklus Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg i.v.

14.07.2026
2. Zyklus Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg i.v.

24.07.2026
Rückblickend anamnestisch erhobener Symptombeginn: ausgeprägtes Schwächegefühl, starke Kopfschmerzen (VAS 8/10), Schwindel

25.07.2026
Fiebergefühl, Schüttelfrost; Polydipsie und Polyurie

28.07.2026
Notfallmäßige Vorstellung: reduzierter Allgemeinzustand; Herz, Lunge, Abdomen unauffällig; orientierend neurologisch kein Defizit

Labordiagnostik

Hormonstatus vom 28.07.2026 um 13:50 Uhr:

Parameter	Befund	Referenz
Cortisol	**1,3 µg/dl ↓**	morgens (bis 10 Uhr) 4,82–19,5; abends (16–20 Uhr) 2,47–11,9 µg/dl
ACTH	**2,5 pg/ml ↓**	7,2–63,3 pg/ml
TSH	**< 0,05 mIU/l ↓**	0,27–4,2 mIU/l
fT4	**0,82 ng/dl ↓**	0,9–1,7 ng/dl
fT3	3,0 pg/ml	2–4,4 pg/ml

Auswertung: Ausfall der corticotropen und thyreotropen Achse bei niedrigem ACTH und TSH = **Hypophysitis Grad 3** (CTCAE v6) ACTH bei niedrigem Cortisol nicht angestiegen: zentrale (sekundäre) NNR-Insuffizienz; niedriges fT4 bei niedrigem TSH: zentrale Hypothyreose.

Auffällige Laborparameter 29.07.26 - 03.08.2026

Parameter	Referenz	Verlauf
Natrium	136–145 mmol/l	136 → **134** → 142 → 141
Kalium	3,5–5,1 mmol/l	4,87 → 3,92 → 4,57 → 4,06
ALT (GPT)	10–50 U/l	103 → 154 → **247** → 122
AST (GOT)	10–50 U/l	71 → 106 → **151** → 35
γ-GT	10–71 U/l	107 → 144 → **148** → 99
CRP	< 5 mg/l	9,46 → **14,53** → 11,14 → 1,85
Kreatinin	0,67–1,17 mg/dl	**1,48** → 1,40 → 1,13 → 1,24
Harnstoff	16,6–48,5 mg/dl	**55,07** → 44,39 → 38,16 → 38,90

Hepatitis Grad 2 (CTCAE v6): ALT max. 247 U/l (ca. 4,9-fach erhöht) AST max. 151 U/l (ca. 3-fach erhöht)
→ Abfall unter Prednisolongabe

Aktutes prärenales Nierenversagen Grad 1 (CTCAE v6):
Kreatinin und Harnstoff initial erhöht, unter i.v. Flüssigkeit reversibel; CRP bis 14,5 mg/l

Diagnose: Hypophysitis G3 und Hepatitis G2 (CTCAE v6)

Stationäre Aufnahme zur Therapie

Datum	Maßnahme
1. Tag	1000 ml Sterofundin i.v.; regelmäßige Kontrolle von Vitalzeichen, Blutdruck und Blutzucker; Hormon- und Routinelabor
	Hydrocortison 100 mg i.v. Bolus, dann 200 mg über 24 h; L-Thyroxin 50 µg 1-0-0 → rasche Besserung der Symptome
im Verlauf	Transaminasen und γ-GT steigend → Einleitung **Prednisolon 1 mg/kg KG i.v., dann 80 mg/d p.o.** → Abfall von ALT, AST, γ-GT
06. Tag	Entlassung bei AZ-Verbesserung und Normalisierung der Laborwerte; Notfallausweis; im Verlauf wöchentliche Laborkontrolle von Nierenfunktion und Elektrolyten während des Kortisontaperings

Entlassmedikation:
L-Thyroxin 50 µg; Prednisolon 80 mg p.o. (mit Kortisonausschleichschema); Pantoprazol 40 mg; Vitamin D 1.000 I.E.

Therapieprinzipien

1. Bei Verdacht auf eine Hypophysitis mit drohender Adrenaler-Krise ist eine sofortige intravenöse Glucocorticoidgabe (**Hydrocortison 100 mg i.v.**) mit Volumensubstitution indiziert. **CAVE**: Eine Glucocorticoidsubstitution muss **vor** Beginn einer Schilddrüsenhormonsubstitution erfolgen, um eine adrenale Krise zu vermeiden.
2. Hochdosierte Glucocorticoide sind bei der Hypophysitis in der Regel nicht indiziert. Ausnahme ist eine Beteiligung des Sehapparats, z. B. Gesichtsfeldeinschränkung durch Kompression des Chiasma opticum (ESE). Im vorliegenden Fall wurde die Gabe aufgrund der immunvermittelten Hepatitis eingeleitet. Anschließend erfolgte die Umstellung auf eine physiologische Hydrocortison-Substitution (15-10-0 mg). Ein vollständiges Absetzen ist nicht vorgesehen.
3. Eine immunvermittelte Endokrinopathie erfordert in der Regel keinen dauerhaften Therapieabbruch. Nach vorübergehender Pausierung ist eine Wiederaufnahme der Immuntherapie bei klinischer Stabilität unter Hormonsubstitution meist möglich.

Patient Outcome

Datum	Untersuchung	Befund
27.08.2026	MRT-Schädel mit KM	Unauffällige Darstellung von Schädel, Hirn und hirnversorgenden Gefäßen
02.09.2026	CT-Hals, Thorax, Abdomen mit KM	**Partielle Remission** perihepatisch, subkutane Bauchwand, Nebenniere rechts; **vollständige Rückbildung** perisplenisch und peritoneal; Lungenrundherde rechts konstant, links ein Herd regredient; keine neuen Metastasen

Fazit:
Nach zwei Zyklen der Kombinationsimmuntherapie zeigte sich eine partielle Remission. Die Symptomatik und die Transaminasen besserten sich unter der Substitutionstherapie und der Gabe von Prednisolon. Aufgrund des guten Therapieansprechens und der aufgetretenen immunvermittelten Nebenwirkungen wurde auf eine Fortführung der Kombinationsimmuntherapie mit Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg i.v. verzichtet und sich für eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab 480 mg i.v. nach Reduktion der Glucocorticoiddosis auf unter 10 mg Prednisolon (entsprechend unter 40 mg Hydrocortison) entschieden.

Key Message	Unter Nivolumab + Ipilimumab sollte bei Kopfschmerzen, Fatigue und Schwäche frühzeitig an eine Hypophysitis gedacht werden. Eine rasche Hormondiagnostik kann eine adrenale Krise verhindern. Die Glucocorticoidsubstitution muss vor Beginn der L-Thyroxin-Therapie erfolgen, da Schilddrüsenhormone den Cortisolabbau und den metabolischen Bedarf steigern und somit bei unbehandelter Nebennierenrindeninsuffizienz eine lebensbedrohliche adrenale Krise auslösen können. Die Immuntherapie ist häufig fortsetzbar.
Alarmzeichen	Warnzeichen sind ausgeprägte Fatigue, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Hypotonie und Sehstörungen. Hyponatriämie, Hypoglykämie und Bewusstseinsstörungen können auf eine adrenale Krise hinweisen.
Sofort handeln	ACTH, Cortisol, TSH, fT4, Natrium, Kalium und Glukose sollten umgehend bestimmt werden. Bei Verdacht auf eine Adrenale-Krise sind Hydrocortison i.v. und intravenöse Volumengabe unverzüglich indiziert.
Langzeit	Bei persistierendem ACTH-Mangel ist meist eine lebenslange Hydrocortison-Substitution erforderlich. Eine L-Thyroxin-Therapie erfolgt bei zentraler Hypothyreose nach Sicherstellung der Glucocorticoidversorgung. Unter Stress, insbesondere bei fieberhaften Infekten, sollte die Hydrocortison-Tagesdosis mindestens verdoppelt werden. Bei Erbrechen oder fehlender oraler Einnahmemöglichkeit ist eine parenterale Notfallgabe erforderlich. Notfallausweis, Patientenschulung und regelmäßige Hormonkontrollen sind essenziell.

Literatur und Quellen

1. Husebye ES et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. Eur J Endocrinol 2022. doi:10.1530/EJE-22-0689
2. ASCO-Guideline: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy (Tabelle Endokrine Toxizitäten, Hypophyse)
3. Kroiß M, Schilling B. Endokrine Nebenwirkungen onkologischer Immuntherapien. Dtsch Med Wochenschr 2020;145(24):1736–1741. doi:10.1055/a-1140-2920
4. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy (PMC6013692)
5. Mathara Diddhenipothage SAD et al. Immune checkpoint inhibitor therapy induced hypophysitis: a tertiary care centre experience (Oxford), Endocrine Abstracts