

# Immunvermittelte neurologische Komplikation unter Pembrolizumab: Stiff-Person-Syndrom mit Amphiphysin-Antikörper

Der AkdÄ wurde folgender Fall zu Pembrolizumab über eine mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet:

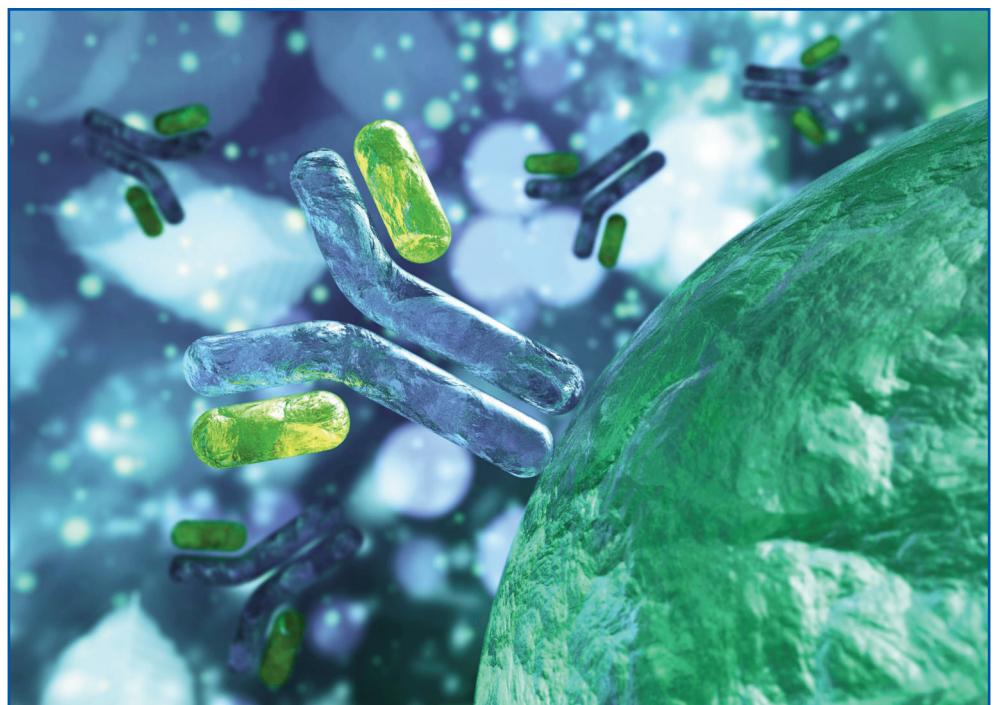
Vogel, H.-P.

Bei einer 59-jährigen Patientin wurde ein Mammakarzinom rechts ohne Fernmetastasen diagnostiziert. Es erfolgte zunächst eine Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin, der sich eine Therapie mit Pembrolizumab (Keytruda®) anschloss. Darunter kam es neben linksseitigen Missemmpfindungen (ohne MRT-Korrelat bei seitengleichem Medianus-SEP) auch zu multifokalen Verkrampfungen der Muskulatur inklusive der Kaumuskulatur. Keine Faustschluss- oder Perkussionsmyotonie. Neben der abnormen Verkrampfungsneigung fand sich noch ein leichtes, vorwiegend sensibles Neuropathie-Syndrom, am ehesten als Folge der vorausgegangenen Chemotherapie.

Im EMG sah man kontinuierliche, nicht unterdrückbare Willkürpotenziale, keine Dener-vierungspotenziale, keine myotonen und keine pseudomyotonen Entladungen. Liquor cerebrospinalis: normale Zellzahl, aber Eiweißerhöhung (912 mg/l) ohne oligoklonale Banden, aber mit Amphiphysin-Antikörpern im Liquor und Serum. Kein Nachweis von GAD-AK (Glutamat Decarboxylase-AK), kein Diabetes mellitus Typ 1.

Es wurde die Diagnose eines Stiff-Person-Syndroms gestellt. Unter Absetzen von Pembrolizumab und Gabe von Prednisolon trat eine Besserung ein.

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an dem „programmed death-1 Rezeptor“ (PD-1) bindet und diesen blockiert. Durch die Blockade des PD-1-Rezeptors wird die T-Zell-vermittelte Immunantwort verstärkt, was eine gezielte antitumorale Wirkung ermöglicht. Allerdings können infolge dieser Immunaktivierung auch immuns-



© Adobe Stock / iustas

## Literatur

- 1 MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation „Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 2025.
- 2 Petzold GC, Marcucci M, Butler MH, van Landeghem FKH, Einhäupl KM, Solimena M et al. Rhabdomyolysis and paraneoplastic stiff-man syndrome with amphiphysin autoimmunity. Ann Neurol 2004; 55(2):286-90. doi: 10.1002/ana.10841.
- 3 Peng Y, Yang H, Xue Y-H, Chen Q, Jin H, Liu S et al. An update on malignant tumor-related stiff person syndrome spectrum disorders: clinical mechanism, treatment, and outcomes. Front Neurol 2023; 14:1209302. doi: 10.3389/fneur.2023.1209302.
- 4 Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. Proc Staff Meet Mayo Clin 1956; 31(15):421-7.

soziierte Nebenwirkungen auftreten, die verschiedene Organsysteme betreffen – einschließlich des zentralen Nervensystems – und unter anderem zur Manifestation eines Stiff-Person-Syndroms oder seiner Varianten führen (1-4).

Das Stiff-Person-Syndrom ist eine sehr seltene (ca. 1:1 Million) autoimmunvermittelte paraneoplastische Erkrankung, die erstmals 1956 von Moersch und Woltmann beschrieben worden ist (2). Typisch ist eine unphysiologische Muskelverkrampfung der quergestreiften Muskulatur, die bevorzugt Beine und Rumpf betrifft. Darüber hinaus sind unterschiedliche Ausprägungen des Syndroms bekannt (5). Außerdem lassen sich Spasmen durch äußere Reize provozieren. In den meisten Fällen liegen dem Krankheitsbild GAD-Antikörper zu grunde, die auch beim Diabetes mellitus Typ 1 gefunden werden. Auch andere Antikörper können für das Syndrom verantwortlich sein, so auch Amphiphysin (3, 4), das insbesondere beim Mammakarzinom gefunden wird – wie bei der beschriebenen Patientin. Die Antikörper blockieren die hemmende Wirkung von Interneuronen im ZNS, schwerpunktmäßig im Rückenmark, ähnlich wie bei einer Strychnin-Vergiftung oder einem Tetanus. In den Literaturstellen (6, 7) finden sich Videoclips zum klinischen Bild.

Das Stiff-Person-Syndrom ist primär als eine Autoimmunerkrankung ohne Bezug zu Malignomen beschrieben worden, wobei eine Assoziation mit GAD-AK und Diabetes mellitus Typ 1 bereits früh auffiel. Etwa 5 % sind Malignom-assoziiert – dabei ist das Mammakarzinom in Assoziation mit Amphiphysin-AK das häufigste, gefolgt von Lungenkarzinom und Lymphomen (6, 8). Oft tritt die Symptomatik schon vor der klinischen Manifestation des Malignoms auf.

In diesem Fall sind theoretisch folgende Konstellationen möglich:

1. Stiff-Person-Syndrom als paraneoplastisches Syndrom ohne Bezug zu Pembrolizumab.
2. Stiff-Person-Syndrom als alleinige UAW von Pembrolizumab.
3. Stiff-Person-Syndrom als Folge einer durch Pembrolizumab provozierten autoimmunbedingten Paraneoplasie.

Die dritte Hypothese erscheint am plausibelsten, da die Gabe von Pembrolizumab in direktem zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der neurologischen Symptomatik steht und PD-1-Rezeptor-Antagonisten bekanntermaßen eine Vielzahl immunvermittelter Autoimmunreaktionen auslösen können. Die Kombination aus zeitlicher Nähe und pathophysiologisch nachvollziehbarem Wirkmechanismus spricht für eine kausale Verursachung des Stiff-Person-Syndroms durch die Immuntherapie.

#### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

<sup>5</sup> Meinck H-M, Balint B. Vom Stiff-man-Syndrom zu den Stiff-person-Spektrum-Erkrankungen. *Nervenarzt* 2018; 89(2): 207–18. doi: 10.1007/s00115-017-0480-2.

<sup>6</sup> Nguyen-Huu BK, Urban PP, Schreckenberger M, Dieterich M, Werhahn KJ. Antiamphiphysin-positive stiff-person syndrome associated with small cell lung cancer. *Mov Disord* 2006; 21(8): 1285–7. doi: 10.1002/mds.20910.

<sup>7</sup> Blum P, Jankovic J. Stiff-person syndrome: an autoimmune disease. *Mov Disord* 1991; 6(1):12–20. doi: 10.1002/mds.870060104.

<sup>8</sup> Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005; 365 (9468):1406–11. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66376-3.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel