

Kasuistik

Fatalt leversvigt efter pembrolizumab i kombination med carboplatin og pemetrexed

Rasmus Strøm Risbjerg¹, Niels Kristian Aagaard¹, Lisbet Grønbæk², Signe Hertz Hansen³, Katja Maretty Kongstad⁴ & Konstantin Kazankov¹

1) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Horsens, 3) Klinisk Farmakologi, Aarhus Universitetshospital, 4) Patologi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V06240442. doi: 10.61409/V06240442

Hepatitis er en kendt bivirkning til checkpointimmunterapi i monoterapi og i kombination med kemoterapi [1]. Mild elevation af alaninaminotransferase (ALAT)-niveau er hyppig (10-30%), mens ALAT-elevation ≥ 5 gange øvre normalgrænse ses hos 1-4% af patienterne, og få procent udvikler svær immunmedieret leverskade [2]. Hepatitis ses typisk 1-3 mdr. efter behandlingsstart med et overvejende hepatocellulært mønster [2] og responderer oftest på immunsupprimerende behandling (prednisolon er standard), men nogle sjældne tilfælde er fatale [3]. Akut leversvigt efter checkpointimmunterapi er ikke tidligere rapporteret i Danmark.

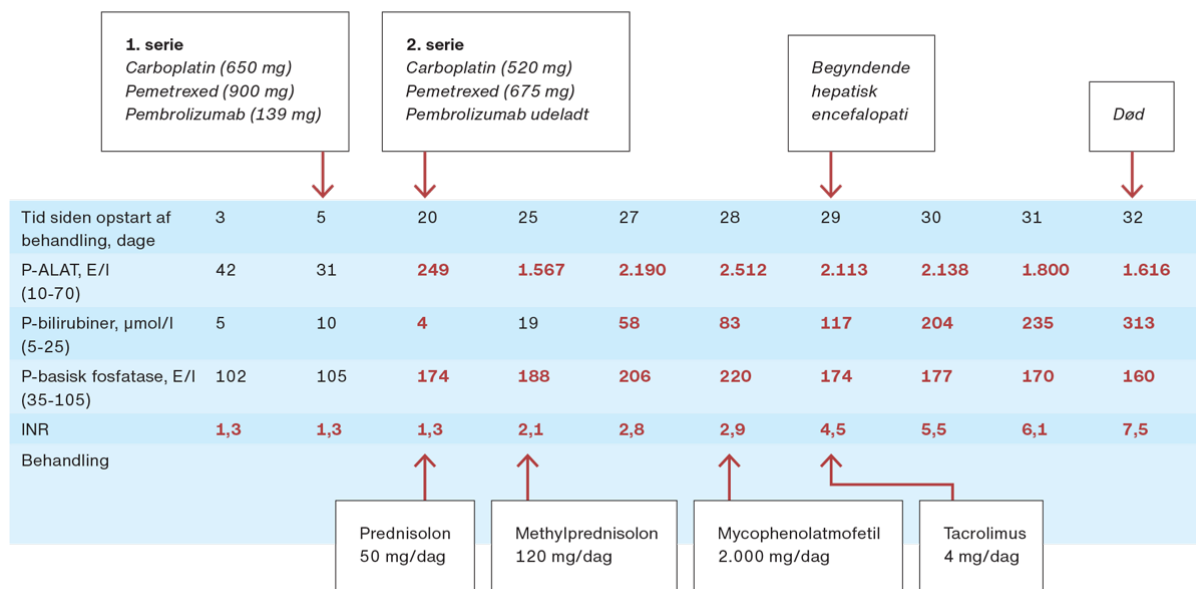
Sygehistorie

En 67-årig mand med lungekræft og metastaser til knogler, lever og peritoneum fik pallierende kombinationsbehandling med cytostatikaene carboplatin (650 mg), pemetrexed (900 mg) og checkpointinhibitoren pembrolizumab (139 mg), som er et monoklonalt antistof mod programmed death receptor-1 (PD-1). 20 dage efter påbegyndelse af behandling fik patienten en stigning i ALAT-niveau fra normalværdi til 249 E/l (Figur 1). Dagen efter fik patienten anden serie af carboplatin (520 mg) og pemetrexed (675 mg), mens pembrolizumab blev udeladt, og prednisolon blev påbegyndt (50 mg/dag). Fire dage senere steg ALAT-niveauet til 1.567 E/l, og patienten blev indlagt til højdosis methylprednisolon (120 mg/dag jf. patientens vægt på 63 kg). Efter tre dage blev patienten overflyttet til et universitetshospital på grund af yderligere stigning i ALAT-niveau samt stigende international normalised ratio- og bilirubinniveau, men endnu uden tegn på hepatisk encefalopati. En CT af abdomen viste let vækst af levermetastaserne, uden at de dominerede leverparenkymet, ellers var der intet abnormt at se på leveren. Patienten havde ikke haft påvirket cirkulation. Mycophenolatmofetil (MMF) (1 g \times 2 dagligt) blev påbegyndt i tillæg til methylprednisolon. Dagen efter forværredes leverfunktionen yderligere (Figur 1), og patienten fik tiltagende hepatisk encefalopati. MMF blev skiftet til tacrolimus (2 mg \times 2 dagligt) i håb om hurtigere effekt. Plasmaferese kan være effektiv ved immunterapiudløst leversvigt [4], men blev ikke iværksat qua patientens svære grundmorbus. Tilstanden progredierede i de næste to døgn med tiltagende leversvigt, forhøjet serumammonium og koma med tegn på forhøjet intrakranielt tryk. Patienten døde 32 dage efter påbegyndelsen af kombinationsterapi.

En post mortem-leverbiopsi viste udbredte centrilobulære nekroser, der i store områder konfluerede som bronekroser med kun en smal bræmme af vitale hepatocytter og lobulær lymfocytær inflammation med

forekomst af CD8+-T-celler og svær kolestase. Disse fund var forenelige med en svær akut hepatitis på toksisk/medikamentel baggrund, herunder immunmedieret hepatitis, dog uden at være specifikke herfor.

FIGUR 1 Biokemiske parametre over tid, hvor afvigende koncentrationer (referenceværdier) er anført med rødt.



ALAT = alaninaminotransferase; INR = international normaliseret ratio.

Diskussion

Carboplatin, pemetrexed og pembrolizumab kan alle medføre leverpåvirkning, og der er rapporteret tilfælde af akut leversvigt ved behandling med disse lægemidler i en europæisk opgørelse af indberettede bivirkninger [3]. Opgørelsen tager dog ikke højde for bl.a. forekomsten af hepatitis og leversvigt i baggrundsbefolkningen, hvorfor der ikke kan udledes en sikker kausal sammenhæng. Carboplatinudløst leversvigt ses oftest som led i sinusoidalt obstruktionssyndrom (SOS), men er også beskrevet med akut levernekrose ved højdosis carboplatin (f.eks. 270 mg/m²/dag i 5 dage) [2]. For patienten i denne sygehistorie ville det svare til ca. 475 mg/dag i fem dage mod de faktisk brugte 650 mg (dag 0) og 520 mg (dag 21). Der var ikke tegn på SOS klinisk og histologisk. Hepatitis efter pemetrexedbehandling er sjælden, og ifølge LiverTox er der ikke rapporteret tilfælde med leversvigt under behandling med pemetrexed [2]. Det vurderes derfor mest sandsynligt, at det akutte leversvigt hos patienten i sygehistorien blev udløst af pembrolizumab, hvilket understøttes af histologien, hvor især centrilobulær nekrose er typisk for svær immunmedieret hepatitis [2]. En opgørelse af data fra WHO og syv behandlingscentre beskriver 129 fatale forløb med hepatotoksicitet blandt 34.604 patienter, som fik behandling med pembrolizumab og andre checkpointinhibitorer. I opgørelsen findes det sandsynligt, at de fatale forløb skyldtes fulminant leversvigt, men grundet ufuldstændige kliniske oplysninger kan der være konfundere som f.eks. leversvigt på grund af levermetastaser eller choktilstande [5].

Denne sygehistorie understreger, at den relativt hyppige immunterapiudløste hepatitis kan føre til akut leversvigt, som har en alvorlig prognose. Dette støtter gældende retningslinjer for monitorering af checkpointinhibitorudløst hepatitis.

Korrespondance Konstantin Kazankov. E-mail: konskaza@rm.dk

Antaget 11. oktober 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 16. december 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V06240442

doi 10.61409/V06240442

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Fatal hepatitis after pembrolizumab in combination therapy with carboplatin and pemetrexed

Immunotherapy-induced hepatitis is a well-known and relatively common side effect of immune checkpoint inhibitors. It is usually mild to moderate and responds well to corticosteroids with a full recovery. However, in rare cases, severe liver injury may develop, leading to fulminant liver failure. In this case report, we present a case of acute fulminant liver failure with a fatal outcome despite adequate treatment in a 67-year-old male following a combination therapy of carboplatin, pemetrexed, and pembrolizumab for metastatic lung cancer.

REFERENCER

1. European Medicines Agency. Medicines, 2024 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (4. jun 2024)
2. Livertox. [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/). Opdateret 7. november 2024. (4. jun 2024). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
3. European Medicines Agency. Europæisk database over indberetninger om formodede bivirkninger, 2024. <https://www.adrreports.eu/da/> (4. jun 2024)
4. Renault T, Meunier L, Monet C. Acute liver failure following immune checkpoint inhibitors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023;47(8):102203. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2023.102203>
5. Wang D, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>