

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Staphylokokkenmeningitis, Sepsis und Exitus letalis nach Therapie mit Efalizumab (Raptiva®)

Efalizumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, dessen Wirksamkeit gegen Psoriasis Symptome durch Hemmung der Migration und Aktivierung von T-Zellen erklärt wird. Efalizumab bindet an die CD11a-Untereinheit des LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), wodurch die Bindung von aktivierten T-Lymphozyten an Zellen des Gefäßendothels und Keratozyten, z. B. in Psoriasisplaques, verhindert wird. Zugelassen ist dieser monoklonale Antikörper bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ, die wegen fehlender Wirksamkeit, Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht mit anderen systemischen Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA behandelt werden kann. Die Substanz wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht (1).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 74-jährigen Patienten gemeldet, der wegen einer Psoriasis vulgaris seit mehr als zwei Jahren Efalizumab erhielt. Als weitere Erkrankungen bestanden ein diätpflichtiger Diabetes mellitus und eine Steatosis hepatis. Wegen einer postzosterischen Neuralgie und Gelenksbeschwerden wurde der Patient zusätzlich mit Carbamazepin, Tramadol und Diclofenac behandelt. Nach einer Therapiedauer von zunächst zwei Jahren war Efalizumab aufgrund eines Herpes zoster für zwei Monate abgesetzt worden, dann erfolgten drei erneute Injektionen in wöchentlichem Abstand. Einen Tag nach der dritten Injektion zeigte sich bei einer Laboruntersuchung durch den Hausarzt eine Leukozytose (15 300/µl) sowie ein deutlicher Anstieg der Leberwerte (GOT zweifacher, GGT zehnfacher, AP dreifacher oberer Normwert) bei zuvor schon regelmäßig leicht erhöhten Leberwerten. Der Patient wurde stationär aufgenommen. Bei der Aufnahme war er in reduziertem Allgemeinzustand und verwirrt. Laborchemisch war neben einer Entzündungskonstellation (Leukozyten 28 400/µl, über 50-fache Erhöhung des CRP, Procalcitonin 30 ng/ml bei einem oberen Normwert < 0,5) ein Anstieg der Nieren- und Leberwerte sowie ein Abfall der Gerinnungsparameter zu verzeichnen. Hinsichtlich der rapiden Verschlechterung des Patienten wurde der Verdacht auf ein septisches Geschehen gestellt. Im Liquor war eine erhöhte Zellzahl (471/Mpt bzw. µl) sowie nach Anreicherung Staphylococcus aureus nachweisbar. Die weitere Diagnostik konnte keinen Fokus als Ausgangsherd der Sepsis sichern. Trotz maximaler intensivtherapeutischer Maßnahmen verstarb der Patient wenige Tage später im Multiorganversagen. Entsprechend dem Wunsch der Verwandten wurde auf eine Sektion verzichtet.

Staphylokokken gehören zu den häufigen ursächlichen Erregern beim septischen Schock. In 20 bis 30 % der Fälle kann der Ausgangspunkt der Infektion trotz ausführlicher Diagnostik nicht lokalisiert werden und nur in 30 bis 50 % gelingt der Erregernachweis aus Blutkulturen (2). Im vorliegenden Fall wurde Sta-

phylococcus aureus im Liquor nachgewiesen. Als Eintrittspforte des Erregers kommen die vom Patienten durchgeführten subkutanen Injektionen von Efalizumab in Betracht.

Bei der Frage, ob eine Erkrankung in Kausalzusammenhang mit der Gabe eines Arzneimittels steht, werden vor allem der zeitliche Zusammenhang, die pharmakologische Plausibilität, die Reaktion auf das Absetzen sowie das Vorhandensein alternativer Ursachen in Betracht gezogen. Vor diesem Hintergrund wird im vorliegenden Fall der Kausalzusammenhang zwischen der Erkrankung und der Therapie mit Efalizumab als „wahrscheinlich“ eingestuft. Efalizumab führt aufgrund seines Wirkmechanismus zu einer Immunsuppression. Die unterdrückte lokale Immunreaktion an der Erregereintrittsstelle kann eine septische Streuung von Erregern begünstigen, die von einem supprimierten Immunsystem nicht kontrolliert werden kann. Bereits in den Zulassungsstudien von Efalizumab zeigte sich eine erhöhte Rate an schweren Infektionen im Vergleich zur Kontrollgruppe (3). Bei Patienten mit aktiver Tuberkulose und anderen schweren Infektionen ist die Substanz kontraindiziert. In der Fachinformation wird außerdem darauf hingewiesen, dass bei Infektionen während der Behandlung eine Überwachung erfolgen sollte und die Substanz je nach Schweregrad abgesetzt werden muss. Bei Patienten mit klinisch signifikanten rezidivierenden Infektionen in der Anamnese soll Efalizumab nur mit Vorsicht angewendet werden (1).

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Efalizumab ist umstritten. In den Zulassungsstudien war die Substanz nur bei etwa einem Viertel der Patienten in den Verumgruppen wirksam, wobei Wirksamkeit definiert war als eine Besserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 75 % nach dreimonatiger Behandlungszeit (4, 5). Eine Verdopplung der Dosis brachte keinen zusätzlichen Effekt. In allen Studien wurde Efalizumab gegen Placebo untersucht, Vergleichsstudien mit anderen systemischen Therapien der Psoriasis liegen bislang nicht vor. In der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris werden Wirksamkeit und Kosten-Nutzen-Verhältnis von Efalizumab nur mit einem von maximal vier möglichen „+“ bewertet (6).

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

LITERATUR

1. Merck Serono: Fachinformation Raptiva®. Stand Februar 2007.
2. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J: Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA76-RA85.
3. Scheinfeld N: Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 197–209.
4. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK et al.: Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 3073–80.
5. Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK et al.: A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2004–13.
6. Nast A, Kopp IB, Augustin M et al.: S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4 Suppl 2: 1–126.

Sie können sich unter www.akdae.de/20 für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □