

„Aus der UAW-Datenbank“

Progressive multifokale Leukenzephalopathie nach Rituximab

Rituximab (MabThera®) ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper. Er bindet spezifisch an das transmembrane Antigen CD20, das sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Lymphozyten zu finden ist und insbesondere auf mehr als 95 % aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) des B-Zell-typs exprimiert wird. Als Wirkungsmechanismen von Rituximab werden die komplementvermittelte Zytolyse, die durch Antikörper vermittelte zelluläre Zytotoxizität und die Induktion einer Apoptose postuliert (1, 2). Zugelassen ist MabThera® für die Therapie von CD20-positiven B-Zell-NHL sowie in Kombination mit Methotrexat bei der schweren rheumatoiden Arthritis (3). Nach Daten von Insight Health haben die Verordnungen von Rituximab im Jahr 2007 um etwa 37 % gegenüber dem Vorjahr zugenommen.

Der AkdÄ wurde der Fall einer 1941 geborenen Frau gemeldet, bei der im Mai 2000 ein folliculäres NHL Grad II im Stadium IV der Ann-Arbor-Klassifikation mit Befall von Milz und Knochenmark sowie B-Symptomatik diagnostiziert wurde (AkdÄ-Fall Nr. 144706). Die Patientin erhielt zunächst sechs Zyklen Chemotherapie nach dem CHOP-Schema. Im Oktober 2004 kam es zu einem Rezidiv, das mit fünf Zyklen Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) in Kombination mit Rituximab behandelt wurde. Ein sechster Zyklus konnte wegen eines Herpes zoster nicht verabreicht werden. Ein weiteres Rezidiv im Frühjahr 2006 führte zur Behandlung mit Bendamustin und Rituximab bis zum September desselben Jahres. Im März 2007 wurde die Patientin wegen einer akuten neurologischen Symptomatik mit Aphasie, rechtsseitiger fazialer Parese und Hemihypästhesie stationär aufgenommen. In der bildgebenden Diagnostik zeigten sich mehrere zerebrale Herde, die als nicht infarkttypisch eingeschätzt wurden. In Hirnbiopsat und Liquor ließ sich das JC-Virus nachweisen, sodass die Diagnose einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) gestellt wurde. Da sich die neurologische Symptomatik rasch verschlechterte, wurde ein Therapieversuch mit Cidofovir eingeleitet, der jedoch wegen einer ausgeprägten Agranulozytose abgebrochen werden musste. Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich im weiteren Verlauf rapide, und sie verstarb schließlich.

Die PML ist eine seltene, demyelinisierende ZNS-Erkrankung, die zumeist tödlich verläuft oder zu schweren Behinderungen führt. Zu den neurologischen Erstsymptomen, die auf eine PML hinweisen können, zählen u. a. Hemisynndrome, epileptische Anfälle, Aphasie/Dysarthrie, Ataxie, Gesichtsfeldausfälle, Hirnstammsymptome und kognitive Beeinträchtigungen. Die Erkrankung wird durch Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem JC-Virus verursacht (benannt nach den Initialen des Patienten, bei dem es erstmalig isoliert werden konnte). Das JC-Virus gehört zur

Familie der Papovaviren und ist bei etwa 80 % der gesunden Normalbevölkerung nachweisbar. Während PML-Fälle früher in erster Linie bei älteren Patienten mit hämatologischen Erkrankungen auftraten, wird das Krankheitsbild seit den 80er-Jahren als opportunistische Infektion bei Aids beobachtet. Im Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen sind PML-Fälle nach Kombinationschemotherapien aufgetreten, insbesondere nach Stammzelltransplantation und bei Anwendung von Purinanaloga (4). Eine wirksame Therapie der PML existiert bislang nicht.

In der letzten Zeit haben Fälle von PML nach Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) oder Rituximab Aufsehen erregt (5–7). Wie in dem beschriebenen Fall wurden Patienten, die nach Therapie mit Rituximab eine PML entwickelten, in der Regel auch mit anderen immunsuppressiven Zytostatika behandelt (8). Daher kann der Kausalzusammenhang mit Rituximab im Einzelfall nicht als gesichert eingestuft werden. Während bei Natalizumab vermutet wird, dass die Hemmung der Migration von Lymphozyten in das ZNS zur Entwicklung einer PML beiträgt, ist der Mechanismus, über den Rituximab zur Reaktivierung von JC-Viren führen könnte, bislang unklar (4).

Rituximab sollte außerhalb von kontrollierten Studien nur in den zugelassenen Indikationen angewendet werden. Patienten müssen über die PML als seltene, aber schwerwiegende Komplikation aufgeklärt werden. Bei neurologischen Symptomen muss die immunsuppressive Therapie abgesetzt und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Fälle von PML im Zusammenhang mit Rituximab sollten auch bei Off-label-Anwendung an die AkdÄ gemeldet werden. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder aus der AkdÄ-Internetpräsenz abrufbar ist. Es besteht auch die Möglichkeit, über www.akdae.de direkt online einen UAW-Verdachtsfall zu melden.

LITERATUR

- Cheson BD, Leonard JP: Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 613–26.
- Ratei R, Ludwig W-D: Therapeutic monoclonal antibodies in hematologic malignancies: biological responses and safety. *Ann Hematol* 2006; 85 (Suppl. 1): 42–5.
- Roche Registration Limited: Fachinformation „MabThera®“. Stand: Januar 2008.
- Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM: Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2116–28.
- Stuve O, Marra CM, Cravens PD et al.: Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy: possible interventions. *Arch Neurol* 2007; 64: 169–76.
- Roche Pharma AG: MabThera® (Rituximab): Wichtige sicherheitsrelevante Information: www.akdae.de/20/40/Archiv/2007/53-20070402.pdf. Rote-Hand-Brief vom 2. April 2007. Zuletzt geprüft: 9. Juli 2008.
- FDA: Rituximab (marketed as Rituxan): www.fda.gov/CDER/Drug/InfoSheets/HCP/rituximab.pdf. Information for Healthcare Professionals. FDA Alert 12/2006. Zuletzt geprüft: 9. Juli 2008.
- Carson KR, Evens AM, Gordon LI et al.: Rituximab and progressive multifocal leukoencephalopathy: a report of 35 cases. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.): Abstract No. 8531.

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 □