

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
„Aus der UAW-Datenbank“

## Schwere Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab

Der monoklonale Antikörper (moAk) Rituximab ist zugelassen zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sowie der rheumatoiden Arthritis und der Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis. Rituximab bindet spezifisch an das transmembranäre Antigen CD20, das von Prä-B-Zellen und reifen B-Lymphozyten exprimiert wird. CD20 findet sich sowohl auf normalen als auch auf malignen B-Lymphozyten, wohingegen es nicht auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen B-Vorläuferzellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalen Gewebe vorkommt (1). Nach Bindung des Fab-Fragments des moAk an das CD20-Antigen vermittelt das Fc-Fragment verschiedene immunologische Reaktionen, die zu einer effektiven Zerstörung CD20-positiver B-Zellen beitragen. Mögliche Mechanismen sind vor allem eine komplementabhängige Zytotoxizität, eine antikörperabhängige, zelluläre Zytotoxizität sowie die Induktion von Apoptose (1;2).

Anlässlich zweier Fallberichte, die der AkdÄ gemeldet wurden, möchten wir auf das Risiko schwerer, humoraler Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab hinweisen.

### Fall 1:

Eine 73-jährige, multimorbide Patientin wurde wegen einer seronegativen rheumatoiden Arthritis zunächst einige Monate lang mit Methotrexat, danach einige Monate mit Leflunomid behandelt. Nachdem diese Arzneimittel wegen Nebenwirkungen abgesetzt worden waren, wurde sie etwa fünf Jahre lang halbjährlich mit Rituximab (1000 mg i.v.) behandelt. An Begleiterkrankungen bestanden unter anderem eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung mit NSTEMI<sup>1</sup> vor einigen Jahren, ein Diabetes mellitus Typ 2, degenerative Veränderungen der Wirbelsäule sowie im Rahmen der rheumatoiden Arthritis ein ausgeprägtes Sicca-Syndrom der Nasen-, Mund- und Vaginalschleimhaut.

Nach fünfjähriger Behandlung mit Rituximab wurde die nächste geplante Gabe wegen zunehmender vulvovaginaler Ulzerationen ausgesetzt. Eine maligne Veränderung konnte histologisch durch die gynäkologischen Kollegen ausgeschlossen werden. Auch der Verdacht auf einen M. Wegener bestätigte sich serologisch, klinisch und histologisch nicht. Diagnostiziert wurde eine ulzerierte Vulvovaginitis mit bakterieller Superinfektion. Ferner wurde ein schwerer Immundefekt infolge fehlender B-Lymphozyten mit sekundärer Hypogammaglobulinämie festgestellt (minimal: IgG 2,9 g/l, IgM 0,2 g/l, IgA 0,8 g/l; 7 % Gamma-Fraktion in der Elektrophorese, Gesamteiweiß 37 g/l). Im weiteren Verlauf musste die Patientin wegen einer Befundverschlechterung infolge Sepsis auf die Intensivstation verlegt werden. Neben einer systemischen Antibiotikatherapie sowie

einer intensiven lokalen Behandlung der Vulvovaginitis wurde eine intravenöse Immunglobulinsubstitution (IVIG) begonnen. Trotz aller Bemühungen war die Patientin aufgrund des sekundären Immundefekts nicht in der Lage, mit ihrem kompromittierten Immunsystem eine sich entwickelnde Pseudomonas-Sepsis aufzuhalten. Sie verstarb im septischen Schock etwa ein Jahr nach der letzten Gabe von Rituximab.

<sup>1</sup> Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt

Eine verminderte IgG-Konzentration im Serum und verschiedene Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen wie Sepsis oder Pneumonie, sind in der Fachinformation von Rituximab als Nebenwirkung aufgeführt (1). Daher werden gemäß Fachinformation regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds vor und während der Behandlung empfohlen. Vor Behandlungsbeginn soll bei Autoimmunerkrankungen der Immunglobulinspiegel bestimmt werden (1). In der Literatur gibt es einige Hinweise darauf, dass unter langjähriger Rituximab-Therapie in verschiedenen Indikationen eine schwere, protrahiert verlaufende Verminderung der B-Lymphozyten mit ausgeprägter Hypogammaglobulinämie auftreten kann (3–7). Die Empfindlichkeit der B-Lymphozyten für Rituximab scheint sich krankheitsspezifisch zu unterscheiden: So entwickeln Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden häufiger eine langanhaltende B-Zell-Depletion und Hypogammaglobulinämie als Patienten mit rheumatoider Arthritis (6). Der Einfluss verschiedener immunsuppressiver oder zytostatischer Vortherapien ist (wie bei diesem und dem nachfolgenden Fall) noch nicht eindeutig geklärt.

Ein zweiter, der AkdÄ gemeldeter Fall zeigt eindrücklich, dass auch trotz quantitativ normaler peripherer B-Lymphozyten ein schwerer Immundefekt vorliegen kann (8):

### Fall 2:

Ein 74-jähriger Patient war wegen eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms zunächst über acht Monate mit Bendamustin und monatlich mit Rituximab behandelt worden. Im Anschluss wurde er über drei Jahre alle zwei Monate mit Rituximab als Erhaltungstherapie behandelt. Bei Nachsorgeuntersuchungen war bislang ein unauffälliger Befund verzeichnet worden, die B-Lymphozyten lagen nach der Behandlung mit Rituximab wieder im Normbereich.

Dreieinhalb Jahre nach der letzten Rituximab-Infusion erkrankte er an einer akuten Meningo-Enzephalomyelitis mit proximalen Armparesen beidseits und multiplen Hirnnervenausfällen. Im Verlauf entwickelten sich eine Tetraparese und eine Vigilanzminderung. Eine zerebrale MRT wurde als weitgehend unauffällig beschrieben. Im mittleren Halsmark zeigte sich im MRT ventral eine langstreckige T2-Hyperintensität, passend zu einer Vorderhornmyelitis. Im Liquor war eine sehr geringe lymphozytäre Pleozytose (5 Zellen/ $\mu$ l) bei mäßig erhöhtem Gesamteiweiß (70 mg/dl) nachweisbar. Es fanden sich erniedrigte Serum-IgG- und IgM-Konzentrationen (302 mg/dl bzw. 3 mg/dl). Im Liquor und Urin gelang mehrfach der Nachweis von FSME-Virus-RNA bei gleichzeitigem Fehlen von spezifischen FSME<sup>2</sup>-IgG- und IgM-Antikörpern in Serum und Liquor. Andere Pathogene (HSV, VZV, Röteln-, Masern-, Mumps-Viren, Borre-

<sup>2</sup> Frühsommer-Meningoenzephalitis

lia burgdorferi, Toxoplasma gondii, Mycoplasmen) wurden ausgeschlossen. Auch drei Monate nach Krankheitsbeginn war keine FSME-Antikörperkonversion eingetreten. Der Patient hatte im Vorfeld wiederholt Zeckenstiche und war nicht gegen FSME geimpft.

Der Verlauf der Erkrankung war komplikationsreich (unter anderem Intubation/Beatmung, später Tracheotomie, Pneumonie). Die hochdosierte (150 g entsprechend 2 g/kg KG) Gabe eines Immunglobulin-Präparates (Privigen®) blieb wirkungslos. Auch nach einer Rehabilitationsbehandlung persistierte ein ausgeprägtes neurologisches Defizit und der Patient blieb dauerhaft pflegebedürftig.

Den vorliegenden Unterlagen zufolge hatten sich die B-Lymphozyten (quantitativ) nach der Rituximab-Behandlung normalisiert. Dennoch bestand bei dem Patienten eine hochgradige Hypogammaglobulinämie mit einem Serum-IgG von 302 mg/dl und einem Serum-IgM von 3 mg/dl sowie fehlenden Anti-FSME-Antikörpern im Serum und Liquor. Infolge des Immundefektes kam es zu einer intrathekalen FSME-Virusvermehrung mit zweimaligem Nachweis von Virus-RNA in Liquor. Bei Immungesunden kommt es rasch zur Serokonversion: FSME-IgM- und IgG-Antikörper sind in der Regel bei Auftreten neurologischer Symptome oder wenige Tage später im Serum und Liquor nachweisbar, während eine Isolierung des Virus mittels PCR im Liquor nur sehr selten gelingt (9). Möglicherweise war im vorliegenden Fall nach der Behandlung mit Rituximab und Bendamustin die spezifische Abwehrfunktion der B-Lymphozyten reduziert, sodass keine Serokonversion erfolgen konnte (8).

Der Fall weist darauf hin, dass eine Rituximab-induzierte sekundäre Hypogammaglobulinämie auch noch drei Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Rituximab und Bendamustin und trotz quantitativ normaler B-Lymphozyten-Werte im Blut persistieren kann. Ein solcher Immundefekt kann Ausgangspunkt für eine schwerste Meningo-Enzephalitis sein.

## Fazit

Die beiden Kasuistiken zeigen, dass während und auch lange nach der Behandlung mit Rituximab schwere Immundefekte mit protrahierter Depletion der B-Lymphozyten und/oder Hypogammaglobulinämie vorkommen können. Diese Immundefekte können Ausgangspunkt für schwerste Infektionen sein. Es sollte daher bei schwerer Hypogammaglobulinämie frühzeitig eine Substitutionsbehandlung mit Immunglobulinen erfolgen. Während der Behandlung mit Rituximab sollten regelmäßig die Lymphozytenzahl und die Konzentration der Immunglobuline kontrolliert werden. Da auch nach Beendigung der Behandlung langanhaltende Immundefekte persistieren können, sollten Patienten mit auffälligen Befunden auch nach Behandlungsende diesbezüglich überwacht werden. Soweit möglich sollte der Impfschutz der Patienten vor Behandlungsbeginn aufgefrischt werden. Bei der Diagnostik von Infektionen sollte bei Patienten nach Rituximab-Behandlung ein möglicherweise fehlender Nachweis viruspezifischer Immunglobuline bedacht und frühzeitig der direkte Virusnachweis mittels PCR erwogen werden.

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 auf der Webseite der AkdÄ abrufen.

## Literatur

1. Roche Pharma AG: Fachinformation „MabThera® i.v.“. Stand: September 2018.
2. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL: Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol* 2018; 8: 163.
3. Cooper N, Davies EG, Thrasher AJ: Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinaemia requiring replacement intravenous immunoglobulin. *Br J Haematol* 2009; 146: 120–122.
4. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A et al.: Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 594–600.
5. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C et al.: Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2377–2386.
6. Thiel J, Rizzi M, Engesser M et al.: B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 101.
7. Venhoff N, Niessen L, Kreuzaler M et al.: Reconstitution of the peripheral B lymphocyte compartment in patients with ANCA-associated vasculitides treated with rituximab for relapsing or refractory disease. *Autoimmunity* 2014; 47: 401–408.
8. Steininger PA, Bobinger T, Dietrich W et al.: Two cases of severe tick-borne encephalitis in rituximab-treated patients in Germany: implications for diagnosis and prevention. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx204.
9. Lindquist L, Vapalahti O: Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371: 1861–1871.

**Sie können sich unter [www.akdae.de/Service/Newsletter](http://www.akdae.de/Service/Newsletter) 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](mailto:info@akdae.de), Internet: [www.akdae.de](http://www.akdae.de)