

# Erythroblastopenie (Pure Red-Cell Aplasia, PRCA) durch induzierte Antikörper

Neue seltene schwere unerwünschte Wirkung von rekombinantem Erythropoietin (Epoetin, abgekürzt auch EPO)

H. Frost, B. von Graffenried, R. Stoller

Biotechnologisch hergestelltes Erythropoietin (Epoetin) wird seit etwa 15 Jahren erfolgreich bei der Behandlung der Anämie bei Nierenerkrankungen eingesetzt. Solches Erythropoietin unterscheidet sich von körpereigenem Erythropoietin in der jeweiligen Feinstruktur des Moleküls. In der Schweiz sind momentan (August 2002) zwei rekombinante Epoetine auf dem Markt: Epoetin alfa (Eprex®) und Epoetin beta (Recormon®). Sie unterscheiden sich wiederum leicht in ihrer Feinstruktur und sie sind ausser für Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz auch für einige andere hämatologische Indikationen zugelassen.

Im Februar 2002 wurde von N. Casadevall et al. [1] über dreizehn Fälle von Pure Red-Cell Aplasia (PRCA) mit typischem Knochenmarksbefund berichtet, die in Frankreich nach subkutaner Gabe von Epoetin beobachtet worden waren. Die dreizehn Dialysepatienten waren wegen Anämie bei chronischem Nierenversagen behandelt worden, in ihrem Serum fanden sich IgG-Antikörper gegen Erythropoietin. Diese Antikörper hemmten normale Knochenmarkszellen in vitro an der Bildung von Vorstufen von Erythrozyten. Aufgrund dieser Daten nehmen die Autoren an, dass therapeutisch gegebenes Epoetin Patienten zur Bildung von Antikörpern stimulieren kann und dass diese Antikörper nicht nur das injizierte Erythropoietin, sondern auch körpereigenes Erythropoietin hemmen. Dadurch kann es zur PRCA kommen, einer Anämie, die ernsthafte ist als die behandelte renale Anämie [2]. N. Casadevall erwähnte in einer weiteren kurzen Mitteilung im Mai 2002 [3], dass in ihrem Labor im Serum von insgesamt 39 Patienten neutralisierende Anti-Erythropoietin-Antikörper nachgewiesen worden seien: 26 aus Frankreich, 6 aus dem Vereinigten Königreich, 4 aus Australien, 2 aus der Schweiz und 1 aus Kanada. 36 dieser Fälle seien beim Auftreten der Anämie mit Eprex®, 2 mit Neorecormon® (Handelsname von Epoetin beta in Frankreich) und einer mit Eprex® und Neorecormon® behandelt worden.

Im August 2002 erfolgte eine Korrektur, wonach nur ein Patient ausschliesslich Neorecormon® erhalten habe [6].

Die «Food and Drug Administration» der USA publizierte als Korrespondenz [4] zu der oben erwähnten Publikation von Casadevall et al. [1], dass zwischen Juli 1997 und Dezember 2001 weltweit 82 Fälle von PRCA nach rekombinantem Erythropoietin berichtet wurden (die 13 Fälle von Casadevall et al. eingeschlossen), wobei 78 Fälle nach Eprex® und 4 nach Epogen® aufgetreten seien. Die wahre Inzidenz von PRCA werde aber gemäss FDA aufgrund des Meldesystems unterschätzt. Eprex® wird in den USA nicht vertrieben, Epogen® ist der US-Handelsname von Epoetin alfa, das sich von Eprex® in der Zusammensetzung der Hilfsstoffe im Fertigprodukt unterscheidet: Eprex® enthält im Gegensatz zu Epogen® kein Humanalbumin.

Swissmedic hat Kenntnis von insgesamt drei Patienten aus der Schweiz, die nach Epoetin-Therapie eine PRCA entwickelten.

Warum das oben beschriebene Problem bei der Behandlung von renaler Anämie mit rekombinantem Erythropoietin erst mehr als 10 Jahre nach dessen Markteinführung auftrat oder erkannt wurde, ist unklar. Ebenso bleibt offen, inwieweit andere Indikationen, für die rekombinante Erythropoietine eingesetzt werden, betroffen sein können. Auch ist die Ursache der eindeutig höheren Inzidenz in Europa im Vergleich zu den USA momentan offen. Die in den letzten Jahren sich geänderte Applikationsart (mehr s.c. als i.v. Gabe) könnte hierbei eine Rolle spielen. Andere technische Erklärungsmöglichkeiten, wie unsachgemässe Lagerung (notwendig ist: Kühlschrank 2–8° C, nicht einfrieren), veränderte Hilfsstoffe oder bisher nicht identifizierte Co-Faktoren, könnten in Betracht gezogen werden.

Swissmedic möchte hier festhalten, dass die Fachinformationen der in der Schweiz vertriebenen rekombinanten Epoetine inzwischen Warnhinweise auf PRCA als mögliche unerwünschte Wirkung enthalten. Zudem wurde vom Herstel-

Korrespondenz:  
Swissmedic,  
Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Bern 9

ler von Eprex® in der Schweiz in Absprache mit Swissmedic im November 2001, im Mai 2002 und im Juli 2002 sowie in anderen europäischen Ländern mittels «Dear-Doctor-Letters» auf das Problem aufmerksam gemacht. Die aktuelle Fallzahl von Erythroblastopenie weltweit belief sich für Eprex® am 31. Mai 2002 auf 141 Fälle, überwiegend nach subkutaner Verabreichung [5]. Von diesen wurden 114 Fälle mit Knochenmarksbiospien bestätigt und bei 66 von 80 getesteten Patienten wurden Antikörper gegen Erythropoietin nachgewiesen [5]. Die Fachinformation von Eprex® wurde in der Schweiz im Juli 2002 insofern geändert, dass bei chronischer Niereninsuffizienz Eprex® wenn möglich intravenös zu geben sei, da PRCA meistens in Zusammenhang mit der subkutanen Applikation aufgetreten ist. Neu gelten als Kontraindikation Patienten, welche eine PRCA entwickeln; solche Patienten dürfen weder Eprex noch ein anderes Erythropoietin erhalten, da Antikörper gegen Erythropoietin kreuzreagieren.

Momentan bleibt als wichtigste Schlussfolgerung, dass rekombinantes Epoetin eine bis vor kurzem nicht allgemein bekannte schwere unerwünschte Wirkung haben kann, die bisher selten ist und deren Risiko durch Befolgen der jeweiligen Fachinformation reduziert werden könnte.

Swissmedic wird alle rekombinanten Erythropoietine sorgfältig weiter überwachen und bittet alle behandelnden Ärztinnen und Ärzte, Fälle von PRCA nach rekombinanten Epoetinen unter Angabe des eingesetzten Handelsproduktes und der Applikationsart über die üblichen Kanäle zu melden.

## Literatur

- 1 Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.
- 2 Bunn HF. Drug-induced autoimmune red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2002;346:522-3.
- 3 Casadevall N. Reply to correspondence «Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin». *N Engl J Med* 2002;346:1584-6.
- 4 Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:1584-6.
- 5 <http://agmed.sante.gouv.fr> (19. 7. 2001).
- 6 Correction to [3]. *N Engl J Med* 2002;347:458.