

"Pure red-cell aplasia" (PRCA) - Erythroblastopenie

Neue schwere Nebenwirkung vorwiegend unter Epoetin alfa bei Niereninsuffizienz^{1,3}

Recormon® (Epoetin beta) – die bessere Alternative*

Bis 1997 handelte es sich bei der Erythroblastopenie („pure red-cell aplasia“) um eine selten auftretende Nebenwirkung unter Epoetinen. Seit 1998 kam es zu vermehrten Meldungen von PRCA-Fällen vorwiegend unter Epoetin alfa, welches ausserhalb der USA vertrieben wird. Auffallend ist, dass der starke Anstieg von PRCA-Fällen unter Epoetin alfa nach dessen Formulierungsänderung in Europa (1998) zu verzeichnen ist.

Bis Ende September 2002 sind unter Epoetin

alfa s.c. (Ortho Biotech/Janssen Cilag) 179 Fälle von PRCA bekannt, unter Epoetin beta (Recormon®, Roche) sind es zwei Fälle.** Dies führte zu einer erneuten Fachinformationsänderung von Epoetin alfa in Frankreich (Absprache mit EU-Mitgliedstaaten): Epoetin alfa darf bei Patienten mit renaler Anämie nicht mehr subkutan appliziert werden (Kontraindikation). Recormon® (Epoetin beta) ist davon nicht betroffen und kann uneingeschränkt s.c. und i.v. verabreicht werden.

Rekombinantes Erythropoietin (Epoetin) hat seit Jahren einen festen Platz in der Behandlung von Anämien bei niereninsuffizienten Patienten und Tumorpatienten. Es verbessert die Lebensqualität dieser Patienten und macht die früher notwendigen Bluttransfusionen bei der Mehrheit dieser Patienten überflüssig. Seit 1998 aber mehren sich die Hinweise auf eine schwere unerwünschte Nebenwirkung insbe-

sondere unter Epoetin alfa^{1,3}, die Erythroblastopenie oder „pure red-cell aplasia“ (PRCA). Waren es in den ersten Jahren nach Einführung Ende der 80er Jahre weltweit nur vier Fälle, in denen von einer Entwicklung von Antierythropoietin-Antikörpern bei Patienten mit Niereninsuffizienz berichtet wurde, so ist die Anzahl PRCA-Fälle unter Epoetin alfa (ausserhalb der USA) seit 1997 stark angestiegen.^{1,2}

Insgesamt sind bis 30. September 2002 179 Fälle von PRCA unter Epoetin alfa s.c. bei Niereninsuffizienz dokumentiert gemäss einem Informationsschreiben der französischen Behörde an die Aerzte. Davon sind 165 Fälle durch Knochenmarkbiopsie bestätigt.³ Unter Epoetin beta (Recormon, Roche) sind 2 Fälle von PRCA dokumentiert. (Stand: 26.9.2002).**

Symptomatik und Diagnose einer PRCA

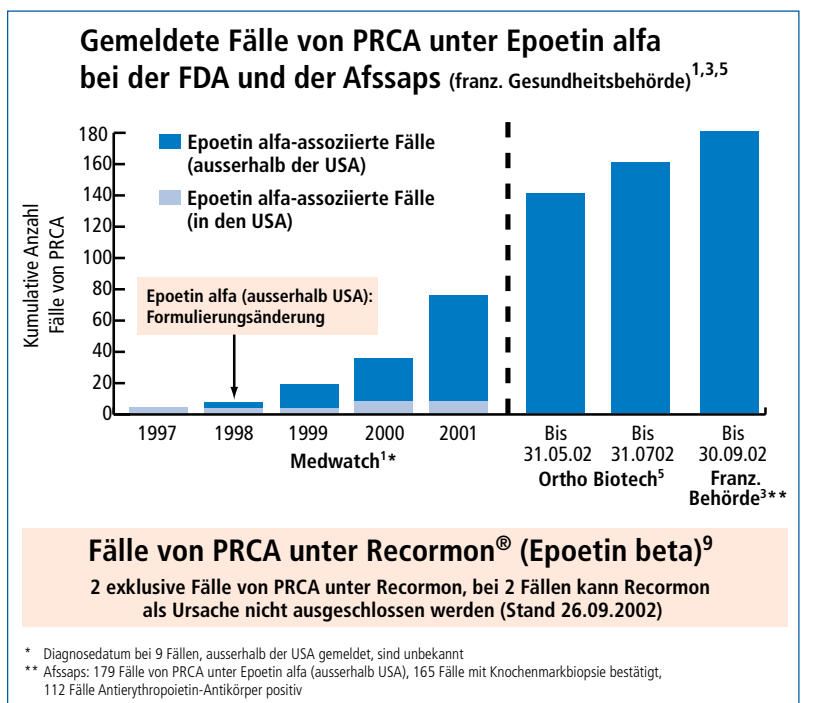
Verdacht auf PRCA besteht, wenn Patienten mit bisher guter Response auf Epoetin plötzlich an schwerer, refraktärer Anämie leiden, für die keine Ursache gefunden werden kann.

Bei den von Prof. Casadevall im N Engl J Med beschriebenen niereninsuffizienten Patienten kam es nach 3 bis 67 Monaten der Behandlung mit Epoetin zu einer PRCA mit typischem Knochenmarksbefund (Retikulozytenzahl <10.000/mm³; praktisch gänzlich Fehlen von Erythroblasten [$<5\%$]). Bei diesen Patienten konnten zudem neutralisierende Anti-Erythropoietin-Antikörper nachgewiesen werden, die die Wirkung des endogenen sowie des exogen zugeführten Erythropoietins aufheben.⁴

Die Therapie mit Epoetin muss unverzüglich gestoppt werden – ein Wechsel auf ein anderes Präparat dieser Klasse ist wegen möglicher Kreuzreaktivität nicht empfohlen. Patienten mit diagnostizierter PRCA werden meist mit Immunsuppressiva und Corticosteroiden behandelt. Mehr als 60% der Patienten bleiben für den Rest ihres Lebens transfusionsabhängig.^{4,5}

Liegt es an einer Formulierungsänderung von Epoetin alfa?

Im Mai 2002 publizierte die FDA im NEJM Daten, die einen



Zusammenhang mit nur einem der Epoetin-Produkte aufzeigen.¹ 78 der 82 Fälle von PRCA, die im Zeitraum von 1997–2001 unter Epoetin berichtet wurden, sind auf die ausseramerikanische Formulierung des Epoetin alfa zurückzuführen. Die Tatsache, dass es zwischen 1998 und 2002 zu einem vermehrten Anstieg von PRCA-Fällen unter Epoetin alfa kam, welches ausserhalb der USA vertrieben wird, lässt einen Zusammenhang mit der Formulierungsänderung des in Europa vertriebenen Produktes von 1998 vermuten.⁶ 1998 musste in Europa das humane Serumalbumin, das bislang als Stabilisator für Epoetin alfa verwendet wurde, durch neue Stabilisatoren ersetzt werden. Dies war eine Auflage der europäischen Gesundheitsbehörde für alle serumalbuminhaltigen Produkte in Europa wegen des Verdachts eines möglichen Zusammenhangs mit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Die Formulierung von Epoetin alfa in den USA war davon nicht betroffen und enthält nach wie vor humanes Serumalbumin.

Unterschiede zwischen Epoetin beta und Epoetin alfa?

Janssen Cilag hat in drei Dear-Doctor-Letters (Nov. 2001, Mai und Juli 2002) auf das Problem der PRCA unter Epoetin alfa aufmerksam gemacht. Die Fachinformation von Eprex wurde in der Schweiz im Juli 2002 geändert.⁷

Die ansteigende Zahl von PRCA-Fällen unter Epoetin alfa veranlasste die französische Gesundheitsbehörde im Dezember 2002 erneut, die Fachinformation von Epoetin alfa zu ändern: Epoetin alfa darf nicht mehr subkutan verabreicht werden bei Patienten mit renaler Anämie (=Kontraindikation).³ Für Recormon (Epoetin beta) gibt es keine diesbezügliche Einschränkung. Es kann nach wie vor sowohl subkutan als auch intravenös appliziert werden.

Für Patienten, die eine PRCA entwickelt haben, ist die Verwendung eines anderen Epoetins wegen möglicher Kreuzreaktivität kontraindiziert.⁸

* hinsichtlich PRCA^{1,3}
** Epoetin alfa: 179 Fälle von PRCA unter s.c. Gabe, davon sind 165 durch KM-Biopsie bestätigt (30.09.2002).
Epoetin beta: 2 exklusive Fälle von PRCA unter Recormon, 2 Fälle, bei denen Recormon als Ursache nicht ausgeschlossen werden kann (26.09.2002).
1 Gershon et al. Correspondence: Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346(20): 1584–1585
2 H. Schellekens et al. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. Nature 2002; 1: 467–462
3 Agence Française de sécurité des produits de santé (Afssaps). Eprex: contre-indications de la voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques. Information vom 2. Dezember 2002 (www.afssaps.sante.fr)
4 N. Casadevall et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: 469–475
5 Ortho Biotech. Satellite Symposia ASN, Philadelphia, 2. Nov. 2002
6 H.F. Bunn. Editorial: Drug-induced autoimmune red-cell aplasia. N Engl J Med 2002; 346(7): 522–523
7 Swissmedic. Erythroblastopenie (Pure red cell aplasia, PRCA) durch induzierte Antikörper: Neue seltene unerwünschte Wirkung von rekombinantem Erythropoietin (Epoetin, abgekürzt auch EPO), Information, 14. August 2002
8 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz
9 Roche Drug Safety Database

Unterschiede zwischen Recormon (Epoetin beta) und Epoetin alfa

Epoetin beta⁸

- Lagerung: 2–8 °C
- Einmaliger Unterbruch der Kühlkette möglich (Fertigspritze: 3 Tage bis zu 25 °C; Multidose, Pen: 5 Tage bis zu 25 °C)
- Keine Formulierungsänderung seit Einführung vor mehr als 10 Jahren
- Keine Anpassung der Fachinformation bezüglich der Verabreichungsart
- Uneingeschränkt s.c. und i.v. Gabe möglich

Epoetin alfa (ausserhalb USA)^{3,8}

- Lagerung: 2–8 °C
- Kühlkette darf nie unterbrochen werden
- Formulierungsänderung 1998: Humanes Serumalbumin wurde durch Glycin und Polysorbat 80 ersetzt
- s.c. Gabe von Epoetin alfa ist kontraindiziert bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Frankreich in Absprache mit EU-Mitgliedstaaten)

Facts zu PRCA

PRCA – kein Klasseneffekt³

- Dez. 2002: Französische Gesundheitsbehörde: Die Mehrheit der gemeldeten Fälle von PRCA sind unter Eprex[®] aufgetreten. PRCA tritt bei den übrigen Epoetinen wie Recormon sehr selten auf.³
- Dez. 2002: Französische Gesundheitsbehörde: Epoetin alfa darf nicht mehr subkutan verabreicht werden bei Patienten mit Niereninsuffizienz.³ Recormon (Epoetin beta) kann uneingeschränkt s.c. und i.v. verabreicht werden.⁸
- Mai 2002: FDA: Epogen[®] und Procrit[®] sind identische Formulierungen von Epoetin alfa (in USA); Eprex[®] ist ein unterschiedliches Produkt (ausserhalb USA vertrieben).¹
- Mai 2002: Bunn (NEJM): Aufgrund der Formulierungsänderung von Epoetin alfa (ausserhalb USA) ~1998 hat sich das Immunogenitätsrisiko wahrscheinlich erhöht.⁶

Inzidenz von PRCA-Fällen

Geschätzte Inzidenz von PRCA-Fällen pro 100 000 Patientenjahre	Recormon [®] (Epoetin beta)	Epoetin alfa ⁵
s.c. Gabe	0,32	34,2
i.v. Gabe	0	1,3
Stand	26.09.2002 (bestätigte Fälle)	30.09.2002

Recormon® (Epoetin beta, rekombinantes humanes Erythropoietin), Swissmedic Verkaufskategorie A. **Indikationen:** Renale Anämie bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz (Dialyse und Prädialyse), Anämie (Hb<10 g/dl) bei Erwachsenen mit hämatologischen Tumoren (MM, IgNHL, CLL) mit relativem Erythropoietinmangel und unter antitumoraler Therapie. Bei Erwachsenen mit soliden Tumoren (Hb<10,5 g/dl) unter Chemotherapie, die eine Anämie verursachen können. Präoperativ zur Gewinnung von Eigenblut. **Dosierung:** Nephrologie: Korrekturphase s.c. oder i.v.: Zur Hämatokritkorrektur (Hkt) auf 30–35 % initial s.c. 20 IE/kgKG 3x/Woche oder i.v. 40 IE/kgKG 3x/Woche. Maximaldosis: 720 IE/kgKG pro Woche. Erhaltungsphase: Start mit 50 % der letzten Dosis der Korrekturphase, dann Erhaltungsdosis individuell einstellen. Die bestimmte Einzeldosis wird zweimal wöchentlich über 4 Wochen verabreicht. Maximaldosis: 1600 IE/kgKG/Woche. **Onkologie:** empfohlene Startdosis = s.c. 450 IE/kgKG/Woche in 3–7 Einzeldosen. Maximaldosis: 900 IE/kgKG/Woche s.c. Präoperativ zur Gewinnung von Eigenblut: Individuelle Dosisfestlegung gemäss spezieller Berechnungsformel (siehe Kompendiumstext Recormon) in Abhängigkeit vom erwarteten Blutverlust. **Kontraindikationen:** Schwer kontrollierbare Hypertonie; Schwangerschaft; Stillzeit; Kinder <2 J. **Vorsichtsmassnahmen:** Mit Vorsicht anwenden bei Malignomen, bei epileptiformen Erkrankungen, bei Thrombozytose, bei chronischer Leberinsuffizienz, bei Patienten mit dekompensierter Hypertonie und bei ischämischen Gefässerkrankungen. Folsäure-, Vitamin B₁₂- und Eisenmangel sollten ausgeschlossen sein, da hierdurch die Wirksamkeit von Recormon[®] vermindert wird. **Unerwünschte Wirkungen:** Hypertonie, Thromboserisiko. In sehr seltenen Fällen traten unter Therapie mit rHuEPO neutralisierende Erythropoietin-Antikörper mit oder ohne agenerativer Anämie (Pure red-cell aplasia, PRCA) auf. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.



Roche Pharma (Schweiz) AG

4153 Reinach

Tel. 061-715 41 11, Fax 061-715 41 12

www.roche-pharma.ch