

Erythroblastopenie («pure red cell aplasia») – eine seltene, schwerwiegende Ursache einer Epoetinresistenz

Gabrielle Marmier, Michael Möddel, Gérald Keusch

Fallbeschreibung

Ein 1915 geborener Patient wurde im April 1998 wegen einer chronisch progredienten Niereninsuffizienz unserem nephrologischen Ambulatorium zugewiesen. Die Abklärungen (Normwerte in Klammern) ergaben eine chronische Niereninsuffizienz bei beidseitigen Schrumpfnieren unklarer Ätiologie, eine normochrome, normozytäre hyporegeneratorische Anämie: Hämoglobin 9,3 g/dl (12,3–15,8), Retikulozyten korrigiert 11‰ (5–18); einen sekundären Hyperparathyreoidismus: intaktes Parathormon 429 pg/ml (10–65) sowie eine leichte metabolische Azidose. Die Erythropoietinkonzentration im Serum war mit 27,9 U/ml (40–400) bei einem Hämatokrit von 28% (41–53) erniedrigt. Die Kreatinin-Clearance betrug 16 ml/min/1,73 m² (70–120). Wegen

weiterer Verschlechterung der Nierenfunktion wurde bei dem biologisch deutlich jüngeren Patienten im Juli 1998 eine chronische Hämodialysebehandlung eingeleitet.

Bereits im April 1998 wurde wegen der renalen Anämie bei einem Hämoglobinwert von 9,3 g/dl (12,3–15,8) eine Behandlung mit Epoetin alpha (Eprex®) subkutan in einer Dosis von 10 000 U (138 U/kg Körpergewicht) wöchentlich eingeleitet. Wegen eines Eisenmangels – Transferrinsättigung 8,5% (20–40), Ferritin 27,3 µg/l (10–330) – wurde gleichzeitig eine perorale Eisensubstitution begonnen. Unter dieser Therapie kam es innerhalb von 2 Monaten zu einem Anstieg des Hämoglobinwertes bis auf 13 g/dl. In den folgenden Monaten konnte unter Reduktion der Epoetindosis der Hämoglobinwert auf >11 g/dl eingestellt werden (Abb. 1).

Abteilung Nephrologie,
Medizinische Klinik,
Stadtspital Waid Zürich

Korrespondenz:
Dr. Gérald Keusch
Stadtspital Waid
Tièchestr. 99
CH-8037 Zürich

gerald.keusch@waid.stzh.ch

Abbildung 1.
Klinischer Verlauf.

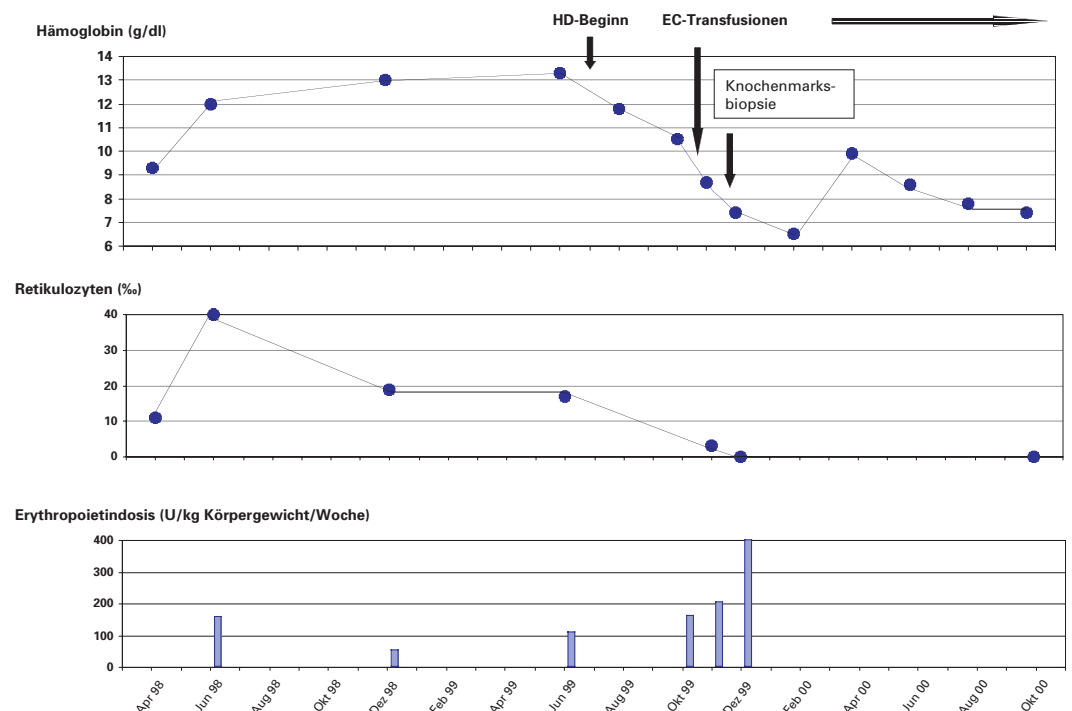
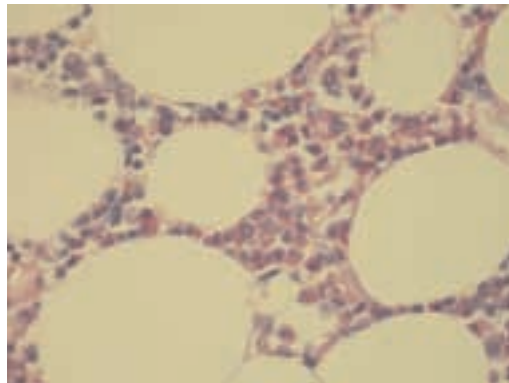


Abbildung 2.

Knochenmarkbiopsie (300fache Vergrößerung PAS-Färbung) mit spärlicher Erythropoese und praktisch nur Myelopoese.



Seit Oktober 1999 kam es zu einem progredienten Abfall der Hämoglobinkonzentration bis auf 7,4 g/dl im November 1999, trotz Erhöhung der Epoetindosis bis auf 400 U/kg/Woche. Wegen der zunehmenden Anämie bei Epoetinresistenz erfolgte eine ausgedehnte hämatologische Abklärung, welche folgende Befunde ergab: Hämoglobin 8,1 g/dl; MCV 92 fl (80–100); MCHC 34 g/dl (31–36); Retikulozyten korrigiert 1‰ (5–18); Leukozyten $5,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ (3,5–10) mit einer normaler Verteilung; Thrombozyten $116 \times 10^3/\mu\text{l}$ (150–400). Es bestand kein Eisen-, Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangel. Das CRP betrug 13 mg/l (1–10). Antikörper gegen HIV, Hepatitis B und C sowie Brucellen waren nicht nachweisbar. IgG-Antikörper gegen Parvoviren B19 waren positiv, IgM-Antikörper jedoch negativ. Die Serum-Aluminiumkonzentration war mit 0,5 $\mu\text{mol/l}$ (<0,8) im Normbereich. Die Knochenmarkbiopsie ergab ein deutlich hypozelluläres Knochenmark mit spärlicher Erythropoese, jedoch ausreichender Granulopoese und vereinzelt Megakaryozyten (Abb. 2). Die Serum-Erythropoietinkonzentration war mit <0,2 U/l nicht mehr im messbaren Bereich. Aufgrund der hämatologischen Befunde wurde eine Erythroblastopenie («pure red cell aplasia», PRCA) unklarer Ätiologie angenommen. Es wurde deswegen Anfang März 2000 eine Therapie mit Cyclosporin (Sandimmun Neoral®) in einer Dosis von 2×100 mg täglich eingeleitet, und die Behandlung mit Epoetin wurde gestoppt. Nach zweieinhalb Monaten wurde die Therapie mit Cyclosporin wegen ausbleibenden Ansprechens sistiert. Seit November 1999 benötigte der Patient in zweiwöchentlichen Abständen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Im September 2000 entschieden sich der Patient und seine Angehörigen – wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und wegen immobilisierender, degenerativ bedingter Rückenschmerzen, welche die Selbständigkeit erheblich einschränkten – zum Abbruch der Hämodialysebehandlung. Er verstarb einige Wochen später.

Nach der Mitteilung von Casadevall et al. im Februar 2002 von 13 Fällen von PRCA, bei denen im Plasma neutralisierende IgG-Antikörper gegen Erythropoietin nachgewiesen werden konnten, wurden in einem asservierten Serum des Patienten nachträglich Anti-Erythropoietin-Antikörper (CLIA, Laboratory Immunochemistry Departement, PPD Development, Richmond, USA) mittels validiertem Immunpräzipitations-Assay für Anti-Erythropoietin-IgG-Antikörper bestimmt. Es konnte mit 28,1% ein deutlich erhöhter Titer nachgewiesen werden (Referenzwert bis 0,1% bei einer Serumverdünnung von 1:20).

Diskussion

Im vorliegenden Fall wird über eine Erythroblastopenie («pure red cell aplasia», PRCA), eine selten, aber schwerwiegende Ursache einer Epoetinresistenz berichtet. Nach den europäischen Empfehlungen zur optimalen Therapie der renalen Anämie liegt eine Resistenz auf Epoetin dann vor, wenn der Ziel-Hämoglobinwert von >11 g/dl mit einer Epoetindosis von >300 U/kg Körpergewicht/Woche (ca. 20000 U/Woche) bei subkutaner Verabreichung nicht erreicht werden kann oder wenn eine entsprechende hohe Dosis zur Erhaltung des Ziel-Hämoglobinwertes notwendig ist [1]. Nach initialem guten Ansprechen auf die Behandlung mit rekombinantem Epoetin alpha (Eprex®) trat bei unserem Patienten 18 Monate nach Therapiebeginn eine schwere therapierefraktäre, transfusionsbedürftige Anämie auf. Nach Ausschluss der in Tabelle 1 aufgeführten Ursachen für eine Epoetinresistenz wurde eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt, welche den Befund einer PRCA ergab. Für eine der auf Tabelle 2 aufgelisteten Ursachen einer PRCA fanden sich keine Hinweise. Auffallend war die Tatsache, dass im Serum die Erythropoietinkonzentration nicht mehr im messbaren Bereich war, während bei einer PRCA anderer Ursache stark erhöhte Werte gefunden werden.

Bis 1997 wurden lediglich drei Fälle einer PRCA im Zusammenhang mit einer Epoetinbehandlung publiziert. Im Februar 2002 wurde von N. Casadevall et al. über 13 Fälle von PRCA berichtet, welche in Frankreich seit 1998 bei Dialysepatienten nach subkutaner Verabreichung von rekombinantem Epoetin aufgetreten sind. Im Serum dieser Patienten konnten IgG-Antikörper gegen Erythropoietin nachgewiesen werden, welche sowohl das applizierte, als auch das residuelle körpereigene Erythropoietin neutralisieren, was zu einer schweren aplastischen Anämie mit Transfusionsbedarf von bis zu 2 Erythrozytenkonzentraten pro Woche geführt hat [2]. Insgesamt sind mittlerweile weltweit ungefähr 200 Fälle von Epoetin-indu-

Tabelle 1. Ursachen für ein inadäquates Ansprechen auf Epoetin (Epoetinresistenz).

Absoluter oder funktioneller Eisenmangel
Chronischer Blutverlust
Infektion/Entzündung
Hyperparathyreoidismus/Osteitis fibrosa
Aluminiumintoxikation
Folsäure- oder Vitamin-B ₁₂ -Mangel
Hämolyse
Hämoglobinopathien
Multipl. Myelom, Myelofibrose
Medikamente (z.B. hohe Dosen ACE-Hemmer oder AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten)
Ungenügende Dialyседosis

Tabelle 2. Ursachen der Erythroblastopenie (Pure red cell aplasia).

Lymphoproliferative Erkrankungen
Infektionen (Parvovirus B19 u.a.)
Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematosus)
Medikamente (Chloramphenicol u.a.)
Thymom (in ca. 5% der Fälle)
Idiopathisch (in ca. 50% der Fälle)

Tabelle 3. Diagnostische Kriterien für Epoetin-induzierte Erythroblastopenie nach Eckardt und Casadevall [3].

<i>Hauptbefunde</i>
Behandlung mit Epoetin während mindestens 3 Wochen
Hämoglobinabfall von ca. 0,1 g/dl/Tag ohne Transfusionen oder Transfusionsbedarf von ca. 1 Einheit/Woche, um die Hämoglobinkonzentration auf einem stabilen Niveau zu halten
Retikulozyten <10000/mm ³
Kein wesentlicher Abfall der Leukozyten und Thrombozyten
<i>Nebentbefunde</i>
Allergische Hautreaktionen und systemische allergische Reaktionen
Diagnostisch beweisende Untersuchungen
<i>Knochenmarkaspirat</i>
Normale Zellularität und <5% Erythroblasten; Reifungsstopp
<i>Serum</i>
Nachweis von Anti-Erythropoietin-Antikörpern mit Hinweis für eine neutralisierende Wirkung

zierter PRCA den Gesundheitsbehörden gemeldet worden. In 120 dieser Fälle konnten Antikörper gegen Erythropoietin nachgewiesen werden [3]. In der Schweiz wurden dem Swiss-medical Pharmacovigilance-Zentrum bis Ende Februar 2003 5 Fälle von Antikörper-positiven PRCA bei Patienten mit renaler Anämie nach

Behandlung mit Epoetin gemeldet. Bei 2 dieser 5 Meldungen ist aufgrund der zeitlichen Verhältnisse ursächlich Eprex[®] und bei einem Patienten Recormon[®] zu vermuten. Bei 2 Patienten kommen sowohl Eprex[®] als auch Recormon[®] in Frage [5].

Nach der im Februar 2002 erschienenen Publikation von Casadevall et al. wurden in einem asservierten Serum bei unserem Patienten nachträglich die Anti-Erythropoietin-Antikörper bestimmt und es konnte ein stark erhöhter Titer nachgewiesen werden. Damit sind die Kriterien für die Diagnose einer Epoetin-induzierten PRCA, wie sie von Eckardt und Casadevall angegeben wurden, erfüllt (Tab. 3). Eine Epoetin-induzierte PRCA muss vermutet werden bei raschem Hämoglobinabfall, tiefer Retikulozytenzahl, normalen Leukozyten und Thrombozyten. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch die Knochenmarkuntersuchung und dem Nachweis von Anti-Erythropoietin-Antikörper mittels Immunpräzipitations-Assay [3]. Bei einer Epoetintherapie sind deshalb regelmässige Kontrollen der Hämoglobin- und Retikulozytenwerte notwendig. Routinemässige Screening-Untersuchungen auf Anti-Erythropoietin-Antikörper sind ohne klinischen Verdacht auf eine PRCA nicht notwendig. Nach Auftreten einer Epoetin-induzierten PRCA muss die Epoetintherapie sofort gestoppt werden. Ein Wechsel auf ein anderes Epoetinpräparat ist wegen einer Kreuzreaktion mit dem endogenen Erythropoietin und allen rekombinanten Epoetinmolekülen kontraindiziert. Nach Sistieren der Epoetintherapie zeigte sich bei allen Patienten in der Mitteilung von Casadevall et al. eine langsame Abnahme des Antikörper-Titers. Teilweise konnte das Absinken des Antikörper-Titers durch eine immunsuppressive Therapie beschleunigt werden. Trotzdem blieb die Anämie aber bei mehreren Patienten transfusionsbedürftig [2]. Gentechnologisch hergestelltes rekombinantes humanes Erythropoietin wird seit ungefähr 15 Jahren erfolgreich bei der Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt. Warum die unerwünschte Wirkung einer Epoetin-induzierten PRCA erst mehr als 10 Jahre nach Einführung des Epoetins zur Behandlung der renalen Anämie aufgetreten ist, ist noch unklar. In den USA sind bislang nur vereinzelte Fälle von PRCA dokumentiert worden, was zur Vermutung geführt hat, dass eine Veränderung bei Herstellung, Lagerung und Applikation des in Europa vertriebenen Epoetin alpha eine Rolle spielen könnte. Weiter ist zu berücksichtigen, dass in den USA bei nur etwa 10% der Patienten Epoetin subkutan verabreicht wird. Die Zunahme der PCRA-Fälle seit 1998 korreliert zeitlich mit dem Wechsel von der intravenös zur subkutanen Anwendung von Epoetin ausserhalb der USA. Es ist

bekannt, dass das immunogene Potential bei subkutan verabreichten Proteinen erhöht ist [4].

Im Dezember 2002 wurde in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und in der Schweiz entschieden, dass die subkutane Gabe von Epoetin alpha (Eprex®) zur Behandlung der renalen Anämie kontraindiziert ist, das heisst, dass Epoetin alpha nur intravenös verabreicht werden darf. Für die anderen Epoetine gilt diese Massnahme noch nicht. In der Schweiz sind momentan 3 rekombinante Epoetine auf dem Markt: Epoetin alpha (Eprex®), Epoetin beta (Recormon®), Darbepoetin (Aranesp®). Sie unterscheiden sich in ihrer Feinstruktur und Darbepoetin weist eine dreifach verlängerte Halbwertszeit auf. Trotz dieser seit 1998 gehäuft aufgetretenen Nebenwirkung einer PRCA

nach Epoetinbehandlung bleibt die Epoetintherapie für Patienten mit einer renalen Anämie eine wirksame und klinisch bedeutsame Behandlung. Alle Fälle vermuteter PRCA nach Epoetin sollten unter Angabe des verwendeten Handelsprodukts und der Applikationsart den regionalen Pharmacovigilance-Zentren gemeldet werden. Unter Berücksichtigung der hohen Zahl behandelter Patienten tritt eine Epoetin-induzierte PRCA bei Berücksichtigung der von den Herstellerfirmen angegebenen Empfehlungen selten auf.

Verdankung

Wir danken Herrn Prof. R. Maurer, Institut für Pathologie, Stadtspital Triemli Zürich, für die Überlassung der Bilddokumentation der Knochenmarkbiopsie.

Literatur

- 1 Working party for European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure: *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 [Suppl. 5]: 25–7.
- 2 Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469–75.
- 3 Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephro Dial Transplant* 2003;18:865–9.
- 4 Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharma Sci* 2001;90:1–11.
- 5 [http://www.swissmedic.ch/cgi/news/index.asp?sitetype=laien & news_id= 2588](http://www.swissmedic.ch/cgi/news/index.asp?sitetype=laien&news_id=2588)