

// Cetuximab (Erbix[®]) und das potenzielle Risiko anaphylaktischer Reaktionen durch präexistierende IgE //

P. M. SCHMITT
(PEI)

Der monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbix[®]) ist seit 2004 in der Europäischen Union zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms und des Plattenepithelkarzinoms von Kopf und Hals zugelassen. In den letzten Jahren wurde aus den USA bekannt, dass Erbitux[®] allergische Reaktionen verursacht, die teilweise auf eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion gegen eine spezifische Zuckerstruktur (alpha-Gal) des monoklonalen Antikörpers zurückgeführt werden können. Dies setzt eine vorangegangene Sensibilisierung voraus, die in der amerikanischen Bevölkerung teilweise regional stark ausgeprägt ist. Unter Berücksichtigung europäischer Studiendaten hat die Analyse von Verdachtsfällen schwerer Infusionsreaktionen nun auch in Europa zu einer Änderung der Fachinformation geführt. Diese beinhaltet die Aufnahme der IgE-vermittelten Anaphylaxie in das Spektrum schwerer Infusionsreaktionen sowie entsprechende Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Management von Infusionsreaktionen.

HINTERGRUND

Bei dem antineoplastischen Wirkstoff Cetuximab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der spezifisch an den zellständigen EGF-Rezeptor bindet (EGFR, epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor). Durch die Blockade der EGFR-vermittelten Effekte wird im Tumorgewebe die Gefäßeinsprossung verhindert und damit die Blutversorgung unterbunden. Über seine Antikörperfunktion lenkt Cetuximab darüber hinaus zytotoxische Immunzellen auf die EGFR-tragenden Zellen und induziert im Tumor hierdurch den Zelluntergang.

Erbix[®] ist seit 2003 in den USA und seit 2004 in der Europäischen Union zugelassen. Weltweit wurden bislang über 400.000 Patienten mit Erbitux behandelt. In den USA wurde 2008 erstmals bei Patienten mit einer allergischen Reaktion auf Cetuximab der Nachweis von spezifischen Immunglobulin-E (IgE)-Antikörpern gegen das Disaccharid Galactose-1,3-alpha-Galactose (alpha-Gal) erbracht, welches sich auf dem antigenbindenden Fragment des Antikörpers (Fab, Fragment antigen binding) befindet. Diese IgE schienen in bestimmten Regionen der USA gehäuft aufzutreten und auch für Allergien auf rotes Fleisch verantwortlich zu sein. Die Sensibilisierung erfolgt wahrscheinlich primär durch eine in Amerika verbreitete Zeckenart.

Im Jahr 2012 fielen während einer Routineüberwachung der Sicherheitsdaten zwanzig Fälle auf, die als Zytokinfreisetzung-Syndrom (CRS, cytokine release syndrom) in der Pharmakovigilanzdatenbank (Eudra-vigilance) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) gemeldet worden waren. Angesichts der Tatsache, dass es sich hierbei um eine lebensbedrohliche Nebenwirkung handeln kann, veranlasste die EMA auf Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) eine genauere Aufarbeitung der Daten und einen kumulativen Review aller bislang aufgetretenen CRS-Fälle. Da die klinischen Symptome des CRS mit denen einer anaphylaktischen Reaktion überlappen können, wurde die Analyse auf anaphylaktische Reaktionen ausgedehnt.

INFUSIONSREAKTIONEN

Das Zytokinfreisetzung-Syndrom gehört zu dem Komplex der schweren Infusionsreaktionen, die besonders im frühen Stadium klinisch schwer zu differenzieren sind und sich als Blutdruckabfall,

Übelkeit, Darmspasmen, Lidschwellungen, Nesselsucht, Spasmen der Atemwege bis hin zum Schock und Herzstillstand manifestieren können. Zu den während oder als Folge der Infusion auftretenden Reaktionen (Infusionsreaktionen) gehören neben dem CRS auch IgE-vermittelte allergische Reaktion und andere Überempfindlichkeitsreaktionen. Die zugrunde liegenden Auslösemechanismen sind verschieden und bedingen teilweise auch einen unterschiedlichen Zeitverlauf und Zeitpunkt des ersten Auftretens. Gemeinsam ist den Infusionsreaktionen, dass es zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen aus Mastzellen und basophilen Granulozyten kommt, die dann das klinische Bild bedingen.

ZYTOKINFREISETZUNG-SYNDROM

Im Falle von CRS wird die Freisetzung der Entzündungsmediatoren durch die Bindung des monoklonalen Antikörpers (hier von Cetuximab) an seinen Liganden (EGFR) oder an eine Anhäufung (Vernetzung) mehrerer Liganden auf der Zelle ausgelöst. Eine Zytokinfreisetzung kann auch durch die Bindung des monoklonalen Antikörpers an Fc-Rezeptoren auf Nicht-Zielzellen verursacht werden. Fc-Rezeptoren sind Membranrezeptoren für verschiedene Immunglobulinisotypen. Darüber kann eine eigentlich erwünschte pharmakodynamische Wirkung, nämlich die Aktivierung der Immunantwort, aus dem Ruder laufen. Dieser Prozess dauert ein bis zwei Stunden, bevor eine Erhöhung der Zytokinspiegel von TNF-alpha und IFN-gamma zu messen ist, gefolgt von einem Anstieg an Interleukin(IL)-6 und IL-10. In einigen Fällen wird auch eine Erhöhung von IL-2 und IL-8 beobachtet. Die Symptome treten meist innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Infusion auf und sind eher wahrscheinlich bei einer Erst- oder Zweitverabreichung. Aufgrund der direkten Wirkung von Cetuximab auf die Zielzelle erscheint es plausibel, dass ein Zytokinfreisetzung-Syndrom typischerweise schon bei Erstverabreichungen auftritt, in darauffolgenden Infusionen weniger beobachtet wird (wo eine therapiebedingte Abnahme des ungebundenen Liganden bzw. der Zielzelle vorliegt) und durch Maßnahmen wie Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit oder Prämedikation (Corticosteroide, Antihistaminika) kontrolliert werden kann.

IGE-VERMITTELTE ALLERGISCHE REAKTION

Eine andere Situation stellt sich bei der IgE-vermittelten allergischen Reaktion dar. Hier ist der auslösende Mechanismus die Bindung von spezifischen, auf Immunzellen sitzenden IgE an den Wirkstoff, den diese als ihr spezifisches Antigen erkennen. Dies setzt eine vorangegangene Sensibilisierung gegenüber dem am Wirkstoff befindlichen antigenen Epitop voraus. Alternativ ist allerdings auch eine Kreuzreaktion vorstellbar, bei der die Bildung des spezifischen Immunglobulin E durch Kontakt mit einer anderen Substanz, die aber eine ähnliche Antigenstruktur besitzt, verursacht wird. In diesem Fall kann auch bei der ersten Verabreichung des Arzneimittels schon eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Durch die präexistierenden spezifischen IgE tritt diese dann meist sehr schnell auf, in der Regel innerhalb von Minuten. Bedingt durch den pathologischen Mechanismus ist hier im Gegensatz zum CRS keine Verminderung bei wiederholter Gabe zu erwarten und eine erneute Verabreichung sollte daher vermieden werden.

INFUSIONSREAKTIONEN NACH ERBITUX®

Infusionsreaktionen von milder bis moderater Ausprägung traten nach Erbitux® in klinischen Studien vor der Zulassung in Europa bei mehr als zehn Prozent der Patienten auf. Schwere Infusionsreaktionen wurden dabei bei weniger als einem Prozent der Patienten beobachtet. Die Häufigkeit eines fatalen Verlaufs liegt unter 1 / 1.000.¹

Bei dem in den USA zugelassenen, nicht vollständig EU-identischen Erbitux[®]-Produkt wurden Infusionsreaktionen in klinischen Studien bei 15 bis 21 Prozent der Patienten beobachtet. Schwere Reaktionen traten bei zwei bis fünf Prozent der behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit eines fatalen Verlaufs liegt auch hier unter 1/1.000.²

IGE GEGEN ALPHA-GAL – EIN AMERIKANISCHES PROBLEM?

Dass IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen nach Cetuximab vorkommen, wird seit 2008 in den USA vermutet, nachdem dort erstmals bei Patienten mit einer allergischen Reaktion auf Cetuximab der Nachweis von spezifischen IgE erbracht worden war. Diese IgE sind gegen das Disaccharid Galactose-1,3-alpha-Galactose (alpha-Gal) gerichtet.³ Damit begann die Suche nach der antigenen Struktur in Cetuximab, die alpha-Gal beinhaltet, nach der Ursache für diese Struktur und nach dem Sensibilisierungsmechanismus bei Patienten, die Cetuximab nie zuvor bekommen hatten. Inzwischen ist bekannt, dass alpha-Gal am EGFR-bindenden Arm (sogenanntes Fab-Fragment) des monoklonalen Antikörpers sitzt. Wahrscheinlich ist es bei der Herstellung von Cetuximab in Säugetierzellen als postrtranslationale Glykosylierung entstanden. Es ist bekannt, dass alpha-Gal von sämtlichen Säugern mit Ausnahme der Altweltaffen und des Menschen exprimiert werden kann.⁴

Den Sensibilisierungsweg nachzuvollziehen erscheint hingegen vergleichsweise schwieriger. Es wurde beobachtet, dass die Prävalenz von alpha-Gal-spezifischen IgE in den USA regional von weniger als einem Prozent (Boston) bis 22 Prozent (Südosten der USA) der Bevölkerung schwankt. 2009 erfolgte dann zunächst der Nachweis von alpha-Gal-spezifischen IgE bei US-amerikanischen Patienten mit Allergien gegen rotes Fleisch. 2011 erkannte man, dass IgE auf alpha-Gal bei Patienten nach Zeckenstichen und mit Parasitosen auftraten. Derzeit wird daher als Anaphylaxie auslösender Mechanismus postuliert, dass eine primäre Sensibilisierung durch Parasiten und Zeckenspeichel erfolgt. Die allergische Reaktion auf rotes Fleisch sowie auf Cetuximab ist dann mit alpha-Gal-spezifischen IgE assoziiert. Für europäische Zecken fehlt allerdings bislang ein entsprechender Nachweis.⁴

EUROPÄISCHE STUDIENDATEN

In einer Analyse der 374 Infusionsreaktionen auf Cetuximab, die bis 2010 in der französischen Pharmakovigilanz-Datenbank gesammelt wurden, zeigte sich eine Häufung während der Erstverabreichung sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom am Kopf und Hals.⁵ Bei 35 Prozent der Fälle handelte es sich um schwere Reaktionen. Sie traten häufiger während der Erstverabreichung als bei Folgeinfusionen auf. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der Symptome betrug 22 Minuten. Darüber hinaus lassen die Daten regionale Unterschiede erkennen. Das Bild, das hieraus entsteht, lässt vermuten, dass auch hier IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen abgelaufen sein könnten. Dennoch wurde Erbitux[®] in 52 Fällen nicht abgesetzt, was in 29 Fällen auch ohne weitere Reaktionen gut vertragen wurde. Die Autoren schließen daher aus ihrer Analyse, dass die beobachteten Infusionsreaktionen sich nicht allein als IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen erklären lassen, sondern auch andere Mechanismen eine Rolle spielen könnten.

Die Serumspiegel von IgE auf Cetuximab wurden in einer weiteren französischen Studie untersucht.⁶ Hierzu wurde eigens ein ELISA spezifisch für Cetuximab-IgE entwickelt, der einen Abschnitt erkennt, der das alpha-Gal-Epitop enthält. Die Inzidenz von spezifischen IgE bei Patienten vor Behandlungsstart (24/92, 26,1 %) war vergleichbar mit Gesunden (33/117, 28,2 %). 14 Patienten entwickelten Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Erstinfusion. Allerdings wurden nur bei zehn Patienten alpha-Gal-spezifische IgE gefunden (71,4 %). Es ist dennoch zu bemerken, dass sieben von acht Patienten

Zusammenfassung der relevanten Änderungen in der aktualisierten Fachinformation

- Darstellung des Spektrums schwerer, möglicherweise fataler Infusionsreaktionen, welches das Zytokinfreisetzung-Syndrom, Anaphylaxie und anaphylaktoide Reaktionen umfasst
- Beschreibung der Symptomatik schwerer Infusionsreaktionen
- Ausführungen zur Anaphylaxie:
 - Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Anaphylaxie bei Patienten mit Allergien auf rotes Fleisch oder Zeckenbisse in der Vorgeschichte sowie für Patienten mit nachgewiesenen IgE-Antikörpern auf Cetuximab (α -1-3-Galactose).
 - Solchen Patienten sollte Erbitux® nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Einbeziehung möglicher alternativer Therapien verabreicht werden.
 - Eine Infusion sollte in diesen Fällen nur unter enger Überwachung und von ausgebildetem Personal in Anwesenheit von Notfallausrüstung erfolgen.
- Bei der Erstverabreichung sollte die Infusionsgeschwindigkeit 5 mg/min nicht überschreiten.
- Beim Auftreten einer Infusionsreaktion innerhalb der ersten 15 Minuten während der Erstinfusion sollte die Infusion abgebrochen werden. Ein vorsichtiges Abklären des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Erwägung möglicher präexistierender alpha-Gal-spezifischer IgE-Antikörper gegen Cetuximab sollte erfolgen, bevor weitere Infusionen verabreicht werden.
- Empfehlungen zum Management von Infusionsreaktionen nach Schweregrad (u. a. bei Grad 3–4 ist eine weitere Verabreichung kontraindiziert)
- Differenzierung eines Zytokinfreisetzung-Syndroms:
 - tritt typischerweise innerhalb einer Stunde nach Infusion auf
 - selten assoziiert mit Bronchospasmus und Nesselsucht
 - in der Regel am stärksten ausgeprägt bei der Erstanwendung
- Ausführungen zu milden oder moderaten Infusionsreaktionen:
 - Beschreibung der Symptomatik
 - die Infusionsrate gegebenenfalls verringern
 - Es wird empfohlen, eine erniedrigte Infusionsgeschwindigkeit bei nachfolgenden Verabreichungen beizubehalten.
- Eine engmaschige Beobachtung der Patienten ist erforderlich, vor allem während der ersten Anwendung.
- Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und bestehenden Herz-Lungen-Erkrankungen ist besondere Vorsicht angezeigt.

mit schweren Reaktionen IgE-positiv waren (87,5%). Im Gegensatz hierzu wiesen nur 17,9 Prozent der Patienten ohne Überempfindlichkeitsreaktion spezifische IgE auf. Diese Daten bestätigen die Bedeutung von vorhandenen alpha-Gal-spezifischen IgE bei der Entstehung von Infusionsreaktionen, deuten aber auch wieder an, dass dies nicht die einzige Ursache ist. Die Autoren der Untersuchung folgern aus ihren Ergebnissen, dass ihr Test zwar in der Lage ist, eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion vorauszusagen, aber nicht sicher das Eintreten einer Reaktion prognostizieren kann.

REFERENZEN

1. Erbitux-Fachinformation: <http://www.ema.europa.eu>, Februar 2014
2. Erbitux (cetuximab) [package insert]. ImClone LLC a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company, and Bristol-Myers Squibb Company, August 2013; packageinserts.bms.com/pi/pi_erbitux.pdf
3. Chung CH et al.: Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- α -1,3-Galactose. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1109-1117
4. Bircher AJ et al.: Die Entdeckung eines neuen Allergens: die Galactose-1,3-alpha-Galactose, *Schweiz Med Forum.* 2013;13(1-2):19-21
5. Grandvuillemin A et al.: Cetuximab infusion reactions: French pharmacovigilance database analysis. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(2):130-137
6. Mariotte D et al.: Anti-cetuximab IgE ELISA for identification of patients at a high risk of cetuximab-induced anaphylaxis. *MAbs.* 2011;3(4):396-401
7. Michel S et al.: Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. *Allergy.* 2013 Dec 26. doi: 10.1111/all.12344
8. Hong DI et al.: Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2012;8(1):43-54

KANN MAN IGE-VERMITTELTE REAKTIONEN AUF ERBITUX VERLÄSSLICH VORAUSSAGEN ODER VERMEIDEN?

Derzeit gibt es nur einen verfügbaren, voll validierten In-vitro-Test auf spezifische anti-Cetuximab-IgE, der das alpha-Gal-Epitop erkennt (ImmunoCAP, Phadia U.S.). Es fehlen allerdings bislang überzeugende Daten, die die Testergebnisse und die klinischen Beobachtungen eindeutig in Zusammenhang bringen können. Somit ist die klinische Aussagekraft des Nachweises von präexistierendem IgE anhand eines solchen Testsystems in Frage gestellt. Daher erscheint es derzeit nicht sinnvoll, eine obligatorische Verwendung eines solchen Tests vor Beginn der Behandlung mit Erbitux® zu empfehlen. Eine Kombination aus Hauttest mit anschließender Abklärung der Genese durch einen basophilen Aktivierungstest⁷ ist ebenso noch im experimentellen Stadium wie einzelne Versuche der Desensibilisierung gegen Cetuximab durch entsprechende Verabreichungsprotokolle.⁸

ÄNDERUNG DER FACHINFORMATION

Angesichts der dargestellten Datenlage sowie der vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten zusätzlichen Analysen hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Änderung der Fachinformation empfohlen, um dem Risiko einer anti-Cetuximab-IgE-assoziierten Anaphylaxie durch entsprechende Warnhinweise, Informationen und mögliche Maßnahmen zu begegnen.

In Ermangelung einer prädiktiven Methodik zur zuverlässigen Erfassung des Risikos von IgE-vermittelten Reaktionen zielen die Änderungen in der Fachinformation nicht schwerpunktmäßig auf eine Differenzierung der einzelnen Infusionsreaktionen ab, sondern auf die Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Einbeziehung aller Eventualitäten. Sie beinhalten im Einzelnen die im Kasten auf Seite 21 aufgeführten Aspekte, die sich unter Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation finden.

FAZIT

Bei der Anwendung von Erbitux® beobachtete schwere Infusionsreaktionen können teilweise auf eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auf Galactose-1,3-alpha-Galactose (alpha-Gal) zurückgeführt werden. Die endständige Anlagerung dieses Zuckers an Cetuximab ist wahrscheinlich bei der Herstellung des chimären monoklonalen Antikörpers in Säugetierzelllinien entstanden, welche diesen Zucker im Gegensatz zum Menschen natürlicherweise besitzen. Die allergische Reaktion kann innerhalb von Minuten und schon während der ersten Infusion auftreten, was eine vorangegangene Sensibilisierung des Patienten voraussetzt. Als potenzielle Verursacher einer Kreuzreaktion gelten Zeckenbisse oder andere Parasitosen. Da auch Patienten mit einer bestehenden Allergie auf rotes Fleisch alpha-Gal-spezifische IgE aufweisen, besteht auch hier ein erhöhtes Risiko für eine anaphylaktische Reaktion auf Cetuximab. Derzeit steht kein klinisch validierter Test auf spezifische IgE zur Verfügung, der prädiktiv zuverlässig verwendet werden könnte. Daher wird eine individuelle Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Einbeziehung von alternativen Therapiemöglichkeiten empfohlen. Die Infusion sollte unter geeigneten Vorsichtsmaßnahmen erfolgen, die in der aktualisierten Fachinformation ausgeführt werden, insbesondere sollte im Verdachtsfall auf eine IgE-vermittelte Infusionsreaktion keine weitere Verabreichung erfolgen.