

## Allgemeine Informationen über den Antikörper Rituximab

*Dieser Text beruht auf einer Broschüren-Vorlage, für deren Inhalt Prof. Dr. med. Hans Günter Derigs, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin - Abteilung 3 (Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie), Städtische Kliniken Frankfurt a.M. Höchst, als wissenschaftlicher Berater zur Verfügung stand.*

### Was ist ein Antikörper?

Ein Antikörper ist ein Eiweiß, welches normalerweise zur Abwehr eines in den Körper eingedrungenen Keimes (Bakterium, Virus, etc.) oder einer anderen Gefahr vom Immunsystem gebildet wird. Ein Antikörper bindet an bestimmte Oberflächenmerkmale des Eindringlings und löst dadurch eine Reihe weiterer Immunreaktionen aus, die letztlich zur Abtötung und Beseitigung des Keimes führen. Antikörper weisen eine sehr hohe Genauigkeit im Erkennen der Oberflächenmerkmale auf und greifen so in aller Regel ausschließlich schädliche Keime an. Beim ersten Kontakt mit einem neuen Keim hat das Immunsystem noch keine Antikörper zur Verfügung. Diese werden erst im Laufe der Erstinfektion gebildet und stehen danach zur raschen Abwehr weiterer Infektionen zur Verfügung. Dies ist einer der Gründe,

warum man eine Kinderkrankheit in der Regel nur einmal im Leben mitmacht und danach immun ist. Auch Impfungen beruhen auf dem gleichen Prinzip.

### Wie werden Antikörper gebildet?

Der komplexe Vorgang der Erkennung eines schädlichen Keimes und der Antikörperbildung wird vornehmlich von den sogenannten B-Lymphozyten (B-Zellen) bewerkstelligt. Dabei durchlaufen diese B-Zellen eine Entwicklung von der Stammzelle bis zur Plasmazelle. Die Plasmazelle produziert große Mengen des Antikörpers und gibt sie ins Blut ab (Abbildung 1). Auf jedem der Entwicklungsschritte können Störungen auftreten, die letztlich zur Entwicklung einer bösartigen Erkrankung der B-Lymphozyten (B-Zell-Lymphome) führen können.

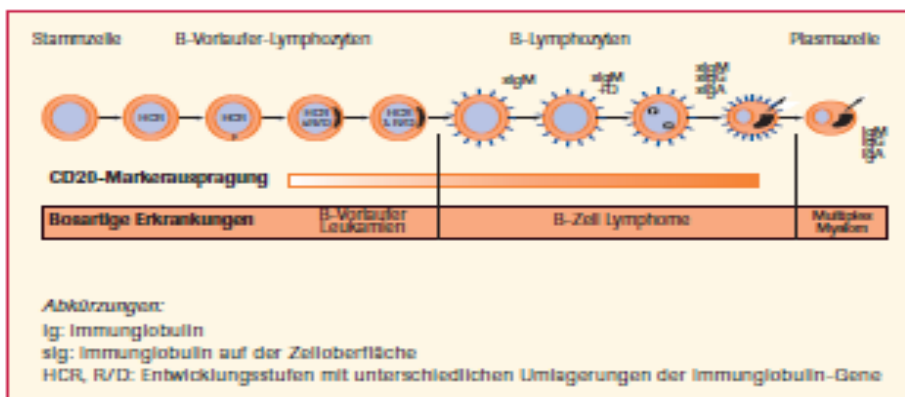


Abbildung 1: Entwicklung der B-Lymphozyten

## Wie ist ein Antikörper aufgebaut?

Ein Antikörper besteht prinzipiell aus zwei Teilen, der variablen und der konstanten Region (Abbildung 2). Die variable Region unterscheidet sich bei den verschiedenen Antikörpern und bindet an die Oberfläche eines Eindringlings. Durch die hohe Unterschiedlichkeit der variablen Region kann der Organismus praktisch gegen jede Oberflächenstruktur einen passenden Antikörper bilden und sich so gegen eine Vielzahl von Keimen schützen. Neben der kleinen variablen Region besteht ein Antikörper aus der größeren konstanten Region, die bei jeder Antikörperklasse identisch ist. Dieser Teil ist für die Aktivierung von körpereigenen Abwehrmechanismen nach der Antikörperbindung verantwortlich und leitet hierüber die Vernichtung des Eindringlings ein.

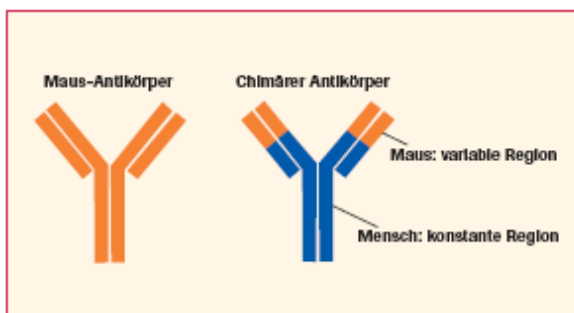


Abbildung 2: Antikörperstruktur

## Was sind Maligne Lymphome?

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen der Lymphozyten. Diese Zellen des Abwehrsystems kommen in den Lymphknoten, dem Blut, dem Knochenmark, der Milz und anderen Organen vor. Man unterteilt die malignen Lymphome in B-Zell-, T-Zell- und Hodgkin-Lymphome, je nachdem von welcher der verschiedenen Lymphozytenarten die Erkrankung ihren Ausgang nahm. Am häufigsten ist das B-Zell-Lymphom, welches in ungefähr 80% der Fälle vorliegt. Die B-Zell-Lymphome kann man wiederum in verschiedene Unterformen einteilen. Bezüglich der Therapie und Prognose ist es sehr wichtig zu wissen, welche genaue Unterform vorliegt. Tabelle 1 zeigt die WHO-Klassifikation der B-Zell-Lymphome.

Weiterführende Informationen zu den Malignen Lymphome enthält die Broschüre „Maligne Lymphome“, die in der DLH-Geschäftsstelle angefordert werden kann.

B-Zell-Lymphome	Anteil CD20 positiver Fälle (Schätzwerte)	Durchschnittliche CD20-Ausprägung (Schätzwerte)
Chronische Lymphatische Leukämie (B-CLL)	>90%	+
Prolymphozytenleukämie (B-PLL)	>90%	++
Haarzellenleukämie (HCL)	>90%	+++
Lymphoplasmazytisches Lymphom	>90%	+(+)
Multiples Myelom	10-15%	+ - +++
Marginalzonen B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ (mucosa-associated-lymphatic tissue, Schleimhautverbundenes Lymphgewebe)	>90%	++
Folikuläres Lymphom Grad I, II, III	>90%	++(+)
Mantelzell-Lymphom (MZL)	>90%	++
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	>90%	+ - +++
Mediastinales B-Zell-Lymphom	>90%	+ - +++
Burkitt-Lymphom	>90%	+ - +++
Burkitt-ähnliches Lymphom	>90%	+ - +++
Vorläufer B-Zell lymphoblastische Leukämie (akute lymphatische Leukämie, ALL)/Lymphome	20 – 40%	+ - ++

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der B-Zell-Lymphome

### Was bedeutet CD 20?

Auf der Oberfläche der meisten B-Lymphozyten findet man ein Markereiweiß, welches CD20 genannt wird. Die Ausprägung des CD20-Markers hängt von der Entwicklungsstufe der B-Zellen ab. Während die ganz unreifen B-Vorläuferzellen und die ausgereiften Plasmazellen diesen Marker noch nicht oder schon nicht mehr auf ihrer Oberfläche tragen, besitzen die meisten B-Lymphozyten den CD20-Marker auf ihrer Oberfläche und sind somit CD20-positiv (Abbildung 1). Die B-Lymphom-Zellen weisen diesen CD20-Marker in zum Teil noch höherem Maße auf. Die Rate der CD20-positiven Fälle sowie die durchschnittliche Ausprägung des Markers auf der Zelloberfläche in Abhängigkeit von der speziellen Lymphomform sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Funktion des CD20-Markers für die Zelle ist nicht vollständig aufgeklärt. Man nimmt aber an, dass er für die Wachstumskontrolle eine Rolle spielt.

### Was ist das Besondere an Rituximab?

Rituximab ist ein Antikörper, der an CD20 bindet und die CD20-tragende Zelle abtötet. Da es sich bei CD20 um ein normales menschliches Eiweiß handelt, kann der Mensch selbst keinen Antikörper gegen dieses Eiweiß bilden. Solche Antikörper wurden jedoch aus Mäusen nach Injektion von CD20 gewonnen. Diese Mausantikörper haben aber für den therapeutischen Einsatz beim Menschen entscheidende Nachteile. So werden sie nach mehrfacher Verabreichung vom Immunsystem des Patienten als fremd erkannt und durch die Bildung von gegen sie gerichteten Antikörpern (Human-anti-Maus-Antikörper, HAMA) unwirksam gemacht und abgebaut. Dies führt dazu, dass Mausantikörper ihre Wirksamkeit verlie-

ren. Ein weiterer Nachteil der Mausantikörper liegt darin, dass sie das menschliche Abwehrsystem nicht gut aktivieren können. Dadurch ist ihre Wirksamkeit begrenzt. Bei Rituximab hat man gentechnologisch aus dem Mausantikörper die Regionen, welche an CD20 binden, herausgeschnitten und mit der konstanten Region eines menschlichen Antikörpers verschmolzen (Abb. 2). Diesen Antikörper nennt man *chimären monoklonalen* Antikörper. Der Begriff „Chimäre“ stammt aus der griechischen Mythologie und bezeichnet ein Mischwesen. Von monoklonalen Antikörpern spricht man, wenn diese von den Abkömmlingen einer einzelnen Plasmazelle gebildet werden und somit völlig identisch sind. Durch gentechnologische Verfahren kann man den Antikörper in großen Mengen herstellen und für die Behandlung von Krankheiten bereitstellen. Die entscheidenden Vorteile des chimären Antikörpers gegenüber dem ursprünglichen Mausantikörper liegen darin, dass er zum einen auch nach wiederholten Gaben noch wirksam ist und dass er zum anderen das menschliche Immunsystem aktivieren kann.

### Wie wirkt Rituximab?

Rituximab bindet sehr gut an den CD20-Marker und aktiviert die körpereigene Abwehr gegen die CD20-tragenden Zellen. Zudem hat der Antikörper auch noch eine direkte abtötende Wirkung auf CD20-positive Zellen (Abbildung 3). Nach der Infusion verbleibt Rituximab über mehrere Tage bis Wochen im Blutkreislauf und kann somit alle Regionen des Körpers erreichen und CD20-tragende Zellen abtöten, wobei allerdings schlechter durchblutete Regionen weniger gut erreicht werden (z.B. große Lymphknotenpakete).

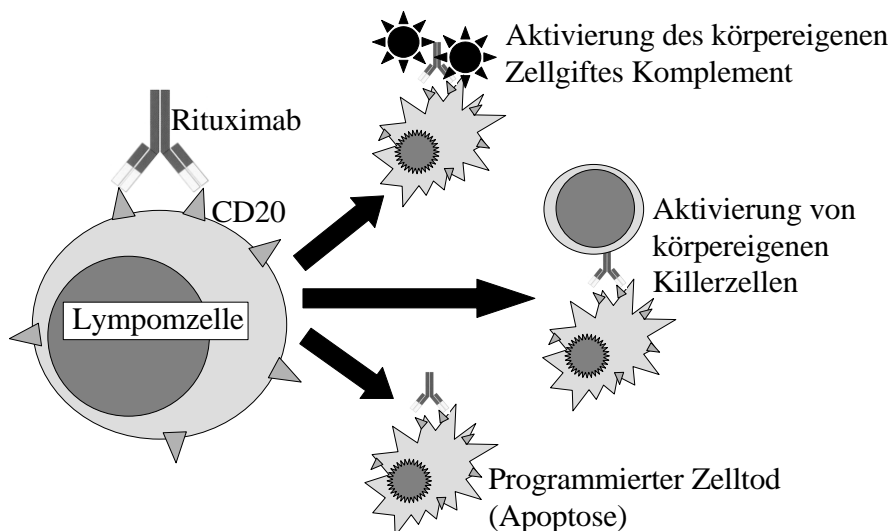


Abbildung 3: Wirkmechanismen von Rituximab bei der Abtötung von Lymphomzellen

## Einsatzgebiete von Rituximab

Rituximab ist im Bereich der Krebstherapie zurzeit für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

- Follikuläres Lymphom

Erstbehandlung (i.v. und s.c.): Rituximab ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt.

Erhaltungstherapie (i.v. und s.c.): Eine Rituximab-Erhaltungstherapie ist zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom angezeigt, die auf eine Induktionstherapie [d.h. die vorangegangene Therapie] angesprochen haben.

Rückfallbehandlung (i.v.): Rituximab ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent (unempfindlich) sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (i.v. und s.c.)

Rituximab ist für die Behandlung von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie angezeigt (CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon).

- Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) (i.v.)

Rituximab ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit wieder aufgetretener (rezidivierender/refraktärer) Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) angezeigt.

[i.v. = intravenös; s.c. = subkutan]

### Mantelzell-Lymphom

Eine Zulassung besteht nicht, der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat aber den Einsatz von Rituximab zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms unter bestimmten Voraussetzungen anerkannt [Details zum Beschluss vom 17.03.2016: <https://www.g-ba.de/informationen/abschlussberichte/3683/>]

Die Zulassung eines Arzneimittels wird stets nur für bestimmte Anwendungsgebiete erteilt – im Falle von Rituximab sind dies im Bereich der Krebstherapie zurzeit die weiter oben genannten. Man weiß aber aus klinischen Studien und aus der Praxis, dass Rituximab auch bei einigen anderen CD20-positiven B-Zell-Lymphomen einen Stellenwert hat, auch wenn es für diese nicht ausdrücklich arzneimittelrechtlich zugelassen ist. Eine Überschreitung des zugelassenen Anwendungsgebietes nennt man „**Off-label-use**“. Unter bestimmten Ausnahmeveraussetzungen, die vom Bundessozialgericht formuliert wurden, können Patienten einen Off-label-use eines Arzneimittels beanspruchen. Nähere Informationen enthält das DLH-Infoblatt „Off-label-

use, No-label-use, Compassionate Use – was bedeutet das für den Patienten?“

## Anwendung von Rituximab

Rituximab sollte nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber diesem Medikament oder gegenüber Maus-Eiweiß bekannt ist. Diese Situation liegt aber nur sehr selten vor. Rituximab wird als Infusion über eine Nadel, welche in eine Ader eingebracht worden ist (i.v.), verabreicht. Diese Infusion sollte unter engmaschiger Überwachung in einer hämatologisch erfahrenen Einrichtung (d.h. in einer hämatologischen Abteilung einer Klinik oder in einer hämatologischen Schwerpunktpraxis) erfolgen, um bei Auftreten von akuten Nebenwirkungen alle notwendigen Behandlungsmaßnahmen durchführen zu können.

Zur Vermeidung von Unverträglichkeitsreaktionen werden vor jeder Verabreichung von Rituximab vorbeugend bestimmte Medikamente aus der Gruppe der Schmerzmittel bzw. Fiebersenker (z.B. Paracetamol) und Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin) gegeben. Antihistaminika sind Arzneimittel, die insbesondere bei allergischen Reaktionen zum Einsatz kommen. Wenn das Chemotherapieprotokoll nicht ohnehin ein Kortison umfasst, sollte auch die Gabe von Kortison in Erwägung gezogen werden. Sollte es trotzdem zu Unverträglichkeitsreaktionen kommen, so wird die Infusionsgeschwindigkeit reduziert. Bei schweren Reaktionen muss die Infusion entweder vorübergehend unterbrochen oder an diesem Tage ganz abgebrochen werden.

Bei der ersten Infusion von Rituximab ist besondere Vorsicht geboten, da hier die höchste Rate an Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet wurde. Es ist daher mit einer Gesamtinfusionsdauer von 6 bis 8 Stunden zu rechnen. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsgeschwindigkeit bei weiteren Rituximab-Infusionen gesteigert werden, sodass die gesamte Infusion dann in der Regel innerhalb von ca. 2,5 bis 4 Stunden erfolgen kann. Nach Abschluss der Infusion sollte sich noch eine Nachbeobachtungszeit unter ärztlicher Kontrolle anschließen. Vor der Entlassung nach Hause sollten alle Unverträglichkeitsreaktionen abgeklungen sein.

Ab dem zweiten Zyklus kann Rituximab auch unter die Haut (s.c.) gegeben werden. Die subkutane Gabe von Rituximab ist in deutlich kürzerer Zeit möglich.

Rituximab selbst verändert zwar nicht das Reaktionsvermögen, es kann aber durch die vorbeugend verabreichten Medikamente zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen kommen. Daher sollte man auf dem Heimweg nicht selbst ein Fahrzeug fahren. Genauere Auskunft über das Ausmaß und die Dauer der Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens durch die

verabreichten Medikamente gibt der behandelnde Arzt.

### **Nebenwirkungen von Rituximab**

Rituximab ist allgemein ein gut verträgliches Medikament, welches bei der Mehrzahl der Patienten keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen verursacht. Trotzdem sollten Patienten über etwaige unerwünschte Wirkungen informiert sein. Die möglichen Nebenwirkungen von Rituximab gliedern sich in zwei Bereiche: Zum einen kann es zu Unverträglichkeitsreaktionen während der Infusion des Eiweißkörpers kommen, zum anderen können auch später noch unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen während der Rituximab-Infusion sind Fieber (49%) und Schüttelfrost (32%). Weniger häufig wird über Übelkeit, Schwäche oder Kopfschmerzen geklagt. Die Nebenwirkungen sind in ihrer Ausprägung im Allgemeinen mild oder mäßig schwer und lassen sich einfach behandeln. Sie treten gewöhnlich während der ersten 30 Minuten bis 2 Stunden nach Beginn der Infusion auf und enden noch vor dem Ende der Therapie. Bei der zweiten oder bei weiteren Gaben von Rituximab treten diese Nebenwirkungen wesentlich seltener auf. Durch die Begleitmedikation kann man bei der überwiegenden Mehrzahl der behandelten Patienten die Unverträglichkeitsreaktionen abmildern oder ganz verhindern.

Bei einigen Patienten werden auch ernstere Nebenwirkungen, wie niedriger Blutdruck oder allergieartige Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Zu diesen Symptomen zählen auch Schwindel, Atemschwierigkeiten oder Schwellungen von Zunge oder Rachen. Insbesondere Patienten mit vielen im Blut schwimmenden Lymphomzellen laufen Gefahr, schwerere Reaktionen zu erleiden, da es zu einem plötzlichen Zerfall dieser Lymphomzellen kommen kann, was wiederum eine Entzündungsreaktion des Körpers auslöst. Sollte eine solche Situation vorliegen, so wird der behandelnde Arzt bei der Rituximab-Infusion mit besonderer Vorsicht vorgehen. In Einzelfällen wurden auch lebensgefährliche Nebenwirkungen, wie Atemnot, Herzschmerzen oder Herzrhythmusstörungen, beobachtet. Es ist auch ganz vereinzelt über Todesfälle berichtet worden. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig, den behandelnden Arzt über eventuelle Risiken wie vorbestehende Herzerkrankungen oder Allergieneigungen zu informieren.

Wenn während der Rituximab-Infusion eine Missempfindung zu verspüren sein sollte, muss dieses sofort dem Pflegepersonal oder dem behandelnden Arzt gemeldet werden, sodass die notwendigen Maßnahmen unverzüglich ergriffen werden können.

Nachdem die Rituximab-Infusion beendet und der Patient wieder zu Hause ist, können ebenfalls noch

unerwünschte Reaktionen auftreten. Dazu zählen Blutbildveränderungen und Infektionen. Außerdem kann es nach der Behandlung zu einer Reaktivierung bestimmter Virusinfektionen kommen (z.B. Hepatitis B oder Gürtelrose). Vor der Behandlung sollte untersucht werden, ob der Patient schon einmal eine Hepatitis B durchgemacht hat. Wenn dies der Fall ist, wird eine vorbeugende Behandlung zur Unterdrückung dieser Virusinfektion eingeleitet. Desweiteren können späte allergische Reaktionen auftreten.

Sobald eines der folgenden Symptome bemerkt werden sollte, ist es notwendig, sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung zu setzen:

- Atemschwierigkeiten
- Fieber
- Anzeichen einer Infektion wie z.B. Halsschmerzen, Schmerzen beim Wasserlassen, Husten oder schmerzhafte Schwellungen
- Hautausschlag oder Gelenkentzündungen
- Andere unklare Missempfindungen

Rituximab kann dazu führen, dass die normalen B-Zellen langfristig vermindert sind. Bei einigen Patienten führt dies dazu, dass nicht mehr genügend normale Antikörper (Immunglobuline) gebildet werden, was mit erhöhter Infektneigung einhergeht. Die Gabe von Immunglobulinen, die aus dem Blutplasma von gesunden Blut- oder Plasmaspendern gewonnen werden, kann dann erwogen werden.

### **Behandlung mit Biosimilars**

Seit 2017 sind sog. „Biosimilars“ des monoklonalen Antikörpers Rituximab in Deutschland zugelassen. Bei Biosimilars handelt es sich um Nachahmerpräparate, die eine strukturelle Version des Wirkstoffs des ursprünglich zugelassenen, patentfrei gewordenen Originals enthalten. Da es sich bei einem monoklonalen Antikörper um ein biologisches Arzneimittel handelt, ist der Wirkstoff in einem Biosimilar nicht komplett identisch mit dem Wirkstoff des Originals, sondern ihm „nur“ sehr ähnlich [similar (engl.) = ähnlich]. Das Konzept der „Ähnlichkeit“ kann bei Patienten zu Verunsicherung führen. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens eines Biosimilars muss der Hersteller jedoch belegen, dass das Biosimilar dem Original hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit entspricht. Seit der Zulassung des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind bei keinem einzigen Biosimilar unbekannte Sicherheitsprobleme, wie z.B. schwere Nebenwirkungen, aufgetreten. In zahlreichen Studien zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Effektes oder der Art, Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Original auf ein Biosimilar.