

## Schwere mukokutane Nebenwirkung unter Therapie mit Idelalisib und Rituximab

Batereau C<sup>1</sup>, Vehling-Kaiser U<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Tagesklinik für Hämatologie und Onkologie, Landshut

### Einleitung:

Mittels Beeinflussung des B-Zell-Rezeptor Signalweges bieten sich in der Therapie der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL) neue Behandlungsansätze. Idelalisib ist ein selektiver Inhibitor der Delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K $\delta$ ). Diese Kinase spielt eine wichtige Rolle bei der B-Zell-Rezeptor-induzierten Signalübertragung in reifen B Lymphozyten und in der Pathogenese der CLL. Idelalisib ist für die Behandlung der CLL zugelassen, es kann bei nachgewiesener 17p Deletion in der Erstlinientherapie eingesetzt werden; ab der Zweitlinientherapie unabhängig der genetischen Aberrationen bei allen therapiefähigen Patienten.

### Fallbericht:

2000 wurde bei dem damals 60-jährigen Patienten die Diagnose einer CLL, Stadium Binet A, gestellt. Bis 2007 erfolgte keine Therapie, bei Progress der Grunderkrankung erhielt er in der Folge insgesamt 3 Linien Immuno-Chemotherapie. Im 3. Rezidiv erfolgte im Oktober 2014 eine Behandlung mit Ibrutinib. Diese wurde gut toleriert. Leider kam es nach 3 Monaten zu einem erneuten Progress, so dass die Therapie am 27.01.2015 auf Idelalisib/Rituximab umgestellt wurde. Der Patient erhielt 150mg Idelalisib p.o. 12-stündlich sowie Rituximab 1000mg absolut alle 2 Wochen iv. In den darauf folgenden wöchentlichen Kontrolluntersuchungen zeigte sich zunächst eine gute subjektive Verträglichkeit. Es wurde ein klinisches Ansprechen mit Regredienz der zu diesem Zeitpunkt generalisierten Lymphadenopathie dokumentiert.

41 Tage nach Therapiestart stellte sich der Patient mit Stomatitis sowie enoralen Ulcerationen vor. Wir begannen bei Verdacht auf Herpes simplex Reaktivierung mit einer therapeutischen Gabe von Aciclovir. 4 Tage später kam ein generalisiertes, flammend rotes makulo-papulöses Exanthem hinzu; enoral ließ sich eine Mukositis Grad III feststellen. Bei zudem deutlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes erfolgte die stationäre Einweisung. Im Labor wurden die CLL-typischen Blutbildveränderungen (WBC: 27,8 G/l, davon 73% Lymphozyten) nachgewiesen sowie eine moderate Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP 30,4 mg/l, Ref < 5mg/l).

Die Therapie mit Idelalisib wurde sofort beendet, der Patient erhielt Prednisolon, Aciclovir, sowie eine antibiotische Therapie mit Cefuroxim. Bei einem Serumkalzium von 3,22 mmol/l erfolgte die einmalige Gabe von Pamidronat. Virusserologien wurden bestimmt, hier ließen sich HSV1-, HSV 2- sowie CMV-IgG – Antikörper nachweisen, sämtliche IgM – Antikörper waren negativ.

Die Biopsie eines pathologischen Lymphknoten cervical rechts war histologisch vereinbar mit der bekannten CLL, es fand sich keine Transformation in ein aggressives Lymphom.

Im weiteren Verlauf kam es unter systemischer Steroidgabe, Tetracyclin 250mg 1-0-1 po sowie Lokaltherapie mit Erythromycin Creme zu einer zögerlichen Regredienz der Befunde über 22 Tage bis zur vollständigen Abheilung.

Leider kam es kurz danach zu einem erneuten Progress der CLL, der Patient verstarb 5 Monate später an seiner Grunderkrankung.

### Diskussion:

Wir beschreiben eine schwere, Haut und Schleimhaut betreffende Nebenwirkung bei Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab. Unerwünschte Ereignisse unter dieser Behandlung sind häufig, in der Phase I und der folgenden Phase III Studie traten schwere Nebenwirkungen CTCAE Grad >2 in 40-67% aller Patienten auf. Insbesondere Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Erhöhung der Transaminasen, Diarrhoe, Fieber, Fatigue und Schüttelfrost wurden beschrieben. Hautreaktionen waren häufig (10-58%), verliefen gewöhnlich mild bis moderat, in 2% der behandelten Patienten trat ein Exanthem CTCAE Grad >2 auf, bis zu 6% der Patienten brachen aufgrund von gastrointestinalen oder kutanen Nebenwirkungen die Therapie ab. Mukositis in dieser Ausprägung wurde bisher nicht beschrieben.



### Schlussfolgerung:

Auf Exantheme und Mukositis unter Therapie mit Idelalisib und Rituximab ist zu achten. Es kann, wie in unserem Fall, das gesamte Integument inklusive Schleimhäute betroffen sein, zu stationärer Behandlung und Therapieabbruch führen.

### Conflicts of interest:

C. Batereau

Keine Interessenskonflikte

Dr. U. Vehling-Kaiser

Interessenskonflikte: 2. Beratungs- bzw. Gutachterstätigkeit

Advisory Board; AbbVie, Roche Pharma AG, Lilly Deutschland GmbH, Amgen GmbH, GILEAD Sciences GmbH

### Literatur:

Brown, J.R., et al., Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2014. 123(22): p. 3390-7.  
 Falchi, L., et al., BCR Signaling Inhibitors: an Overview of Toxicities Associated with Ibrutinib and Idelalisib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2016. 8(1): p. e2016011.  
 Furman, R.R., et al., Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2014. 370(11): p. 997-1007.



### Corresponding author:

C. Batereau

Onkologisches und Palliativmedizinisches Netzwerk Landshut

Ländgasse 132-135, 84028 Landshut

Phone: +49-(0)871-275381 email: info@vehling-kaiser.de